

## LISTE DES TABLEAUX

	Pages
Tableau I : Classification descriptive des lésions élémentaires dermatologiques.....	9
Tableau II : Principaux types cliniques des toxidermies, part des causes médicamenteuses, délais caractéristiques, risque vital et principaux médicaments inducteurs.....	31
Tableau III : Répartition selon les tranches d'âge et formes cliniques de toxidermies graves .....	48
Tableau IV : Répartition selon le nombre de médicaments consommés avant l'éruption cutanée .....	50
Tableau V : Répartition selon les médicaments incriminés .....	51
Tableau VI : Répartition selon les médicament incriminés et formes cliniques de toxidermies graves .....	52
Tableau VII : Répartition selon les comorbidités associées .....	53
Tableau VIII : Répartition selon comorbidités et formes cliniques de toxidermies graves .....	54
Tableau IX : Répartition des patients atteints de DRESS selon la température.....	58
Tableau X : Répartition des patients atteints de DRESS selon l'état général .....	58
Tableau XI : Répartition des patients atteints de DRESS selon la présence ou non de prurit.....	58
Tableau XII : Répartition des patients atteints de DRESS selon le type de lésions cutanées.....	59
Tableau XIII : Répartition des patients atteints de DRESS selon la présence ou non d'une atteinte des muqueuses .....	59
Tableau XIV : Répartition des patients atteints de DRESS selon la présence ou non d'une atteinte extra-cutanée .....	60
Tableau XV : Répartition des patients atteints de DRESS selon la présence ou non d'hyperéosinophilie .....	61
Tableau XVI : Répartition des patients atteints de DRESS selon la présence ou non de cytolysé hépatique.....	61

Tableau XVII : Répartition des patients atteints de DRESS selon l'examen anatomo-pathologique.....	62
Tableau XVIII : Répartition des patients selon les médicaments responsables de DRESS .....	63
Tableau XIX: Répartition des patients selon le délai entre la première prise de médicament et l'apparition du DRESS .....	63
Tableau XX : Répartition des patients atteints de NET selon la température.....	66
Tableau XXI : Répartition des patients atteints de NET selon l'étendue de décollement cutanée .....	66
Tableau XXII : Répartition des patients atteints de NET selon la présence ou non d'atteintes des muqueuses.....	67
Tableau XXIII : Répartition des patients atteints de NET selon les lésions oculaires....	67
Tableau XXIV : Répartition des patients atteints de NET selon les lésions des muqueuses labiales .....	67
Tableau XXV: Répartition des patients atteints de NET selon les lésions de la muqueuse buccale .....	68
Tableau XXVI : Répartition des patients atteints de NET selon la présence ou non d'une atteinte de la muqueuse génitale .....	68
Tableau XXVII : Répartition selon les médicaments responsables de NET .....	69
Tableau XXVIII : Répartition selon le délai d'apparition par rapport à la première prise de médicament .....	69
Tableau XXIX : Répartition des patients atteints d'erythrodermie selon l'âge et le genre .....	70
Tableau XXX : Les médicaments responsables d'erythrodermie.....	70
Tableau XXXI : Répartition des patients ayant bénéficié une corticothérapie générale .....	71
Tableau XXXII : Répartition selon l'évolution .....	71
Tableau XXXIII : Répartition selon les complications retrouvées .....	72
Tableau XXXIV : Répartition selon la durée d'hospitalisation.....	72
Tableau XXXV: Répartition selon durée d'hospitalisation et formes cliniques de toxidermies graves .....	73

## LISTE DES FIGURES

	Pages
Figure 1 : Structure de la peau et de ses annexes .....	6
Figure 2 : Exanthème maculopapuleux : éruption morbilliforme.....	14
Figure 3 : Erythème pigmenté fixe.....	18
Figure 4 : Pustulose exanthématique aiguë généralisée .....	20
Figure 5 : Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse .....	23
Figure 6 : Syndrome de Stevens-Johnson .....	25
Figure 7 : Atteintes oculaires au cours d'un syndrome de Stevens-Johnson .....	26
Figure 8 : Syndrome de Lyell.....	27
Figure 9 : Syndrome de Lyell avec atteinte des muqueuses oro-labiales .....	28
Figure 10 : Tableau chronologique d'une toxidermie.....	33
Figure 11 : Répartition des patients selon le genre .....	44
Figure 12 : Répartition des patients selon les tranches d'âge .....	45
Figure 13 : Répartition des patients selon la profession .....	46
Figure 14 : Répartition selon l'origine géographique .....	47
Figure 15 : Répartition selon la source de la médication à l'origine de l'éruption.....	49
Figure 16 : Répartition selon le diagnostic clinique.....	55
Figure 17 : Répartition des patients atteints de DRESS selon les tranches d'âge .....	56
Figure 18 : Répartition des patients atteints de DRESS selon le genre .....	57
Figure 19 : Répartition des patients atteints de NET selon l'âge .....	64
Figure 20 : Répartition des patients atteints de NET selon le genre .....	65

## **LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS**

## **LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS**

Ac : Anticorps

Ag : Antigène

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

CHU-JRA : Centre Hospitalier Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona

CHU-JRB : Centre Hospitalier Universitaire Joseph Raseta Befelatanana

DRESS: Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms

HLA : Human Leucocyte Antigen

HTA : Hypertension artérielle

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

IgA : Immunoglobuline A

IgE : Immunoglobuline E

NET : Nécrolyse épidermique toxique

PEAG : Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée

SSJ : Syndrome de Stevens Johnson

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

## **LISTE DES ANNEXES**

**ANNEXE 1 :** Fiche d'enquête : Toxidermies graves dans le service de dermatologie  
CHU-JRB

Rapport-Gratuit.com

INTRODUCTION

## INTRODUCTION

L'administration d'une substance médicamenteuse est une étape essentielle dans la prise en charge d'un malade. Elle vise soit à guérir le malade, à prévenir une maladie donnée ou parfois à aider au diagnostic. Malheureusement, l'action du médicament peut aller au-delà de l'effet souhaité, et provoquer des accidents cutanéo-muqueux. Ces accidents encore appelés toxidermies peuvent être isolés ou associés à des manifestations systémiques [1].

Les toxidermies, qui peuvent être bénignes ou graves, constituent les effets indésirables les plus fréquents des médicaments notifiés au centre de pharmacovigilances à travers le monde [2].

En effet, en Europe les réactions cutanées aux médicaments sont plus fréquentes et sont responsables d'environ 20% des notifications spontanées d'accidents médicamenteux. Elles compliquent 2 à 3% des traitements hospitaliers et motivent 1% des consultations et 5% des hospitalisations en dermatologie [3]. Quelques auteurs africains se sont intéressés au sujet. Les prévalences rapportées en milieu hospitalier oscillent entre 0,4% [4] et 1,53% [5].

L'analyse de base des données du centre national de pharmacovigilance à Madagascar, entre janvier 2013 et décembre 2014, montre que les toxidermies représentent 38,40% en 2013 et 42,61% en 2014 de toutes les affections d'origine médicamenteuses enregistrées [6].

L'apparition d'une toxidermie grave implique l'arrêt immédiat du ou des médicaments suspects et interdit de manière formelle leur réintroduction. Ces formes sévères de toxidermies médicamenteuses, qui engagent le pronostic vital, sont principalement représentées par 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 effets indésirables sévères devraient être notifiés au centre de pharmacovigilance pour permettre une meilleure évaluation du rapport bénéfices/risques après commercialisation.

L'objectif général de cette étude est de rapporter les cas de toxidermies médicamenteuses graves vues au service de Dermatologie-Centre Hospitalier Universitaire Joseph Rasetra Befelatanana.

Les objectifs spécifiques de cette étude sont de décrire le profil épidémiologique, clinique et évolutif de ces toxidermies et de rapporter les médicaments les plus incriminés.

La première partie de notre étude sera consacrée à quelques rappels qui faciliteront la compréhension du sujet. La deuxième partie concerne le travail proprement dit, avec la méthodologie et les résultats. Enfin, la troisième partie qui sera réservée aux discussions et quelques suggestions avant de conclure.

## **PREMIERE PARTIE : RAPPELS**

## PREMIERE PARTIE : RAPPELS

### I. RAPPEL ANATOMO-PHYSIOLOGIQUE DE LA PEAU

#### I.1. Rappel anatomique de la peau

La peau est une enveloppe qui constitue une barrière entre le milieu extérieur et intérieur de l'organisme. C'est l'un des organes les plus importants du corps en regard de sa surface et de sa masse avec environ 2 m<sup>2</sup> pour 5 kilos de poids. Sa structure est complexe, et elle se subdivise en 3 couches distinctes, qui sont de la superficie vers la profondeur : l'épiderme, le derme et l'hypoderme. Les annexes cutanées regroupent les glandes cutanées et les phanères [7].

##### I.1.1. L'épiderme

L'épiderme est un tissu épithéial de revêtement semi-perméable. Il est composé de 4 types de cellules épithéliales réparties en cinq couches :

- **Les kératinocytes** : produisent la kératine (protéine fibreuse) formant la masse principale de l'épiderme.
- **Les mélanocytes** : produisent la mélanine qui colore les kératinocytes (couleur de la peau) et les protègent des rayons ultra-violets.
- **Les cellules de Langherhans (macrophagocyte intra épidermique)**: produites par la moelle osseuse et qui font partie du système immunitaire de la peau.
- **Les cellules de Merckel** : En petit nombre, elles jouent un rôle de récepteur sensoriel du toucher.

L'épiderme se divise lui-même en cinq couches (de la profondeur en superficie) :

- **La couche basale ou stratum germinativum** qui est constituée d'une assise unique de cellules cylindriques. Elles sont larges et leurs cytoplasmes sont très basophiles, renfermant des tonofibrilles qui se réunissent en tonofilaments. Ils existent 3 populations fonctionnellement dont les cellules souches, les cellules amplificatrices et les cellules post-mitotiques.
- **La couche épineuse ou stratum spinosum** qui est faite de plusieurs assises de cellules polyédriques. Leurs cytoplasmes apparaissent moins denses, moins

basophiles et riches en tonofibrilles, visibles en microscopie électronique. Elles sont reliées entre elles par de nombreux desmosomes, formant les « épines ».

- **La couche granuleuse ou stratum granulosum** qui est composée de plusieurs assises de cellules aplatis, riches en granulations basophiles appelées grains de kératohyaline.
- **La couche cornée ou stratum cornéum** qui est formée de plusieurs assises de cellules aplatis et anucléées appelées cornéocytes, soudés entre elles par des jonctions serrées avec un ciment extracellulaire constitué par des lamelles lipidiques.
- **La couche claire ou stratum lucidum** n'est observée seulement qu'au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds.

### I.1.2. La jonction dermo-épidermique

La jonction dermo-épidermique est une barrière physico-chimique qui sépare l'épiderme du derme. La complexité de sa structure et son importance fonctionnelle en font une zone à part entière.

### I.1.3. Le derme

C'est une structure de soutien, constituée principalement d'une substance fondamentale, de fibres conjonctives (collagène, élastine et réticuline), et deux populations cellulaires (des cellules fixes dont les fibroblastes et fibrocytes, des cellules mobiles dont les cellules sanguines).

Il comprend deux zones distinctes :

- Le derme papillaire (derme superficiel) qui est un tissu conjonctif lâche. Il contient un réseau vasculaire superficiel et des terminaisons nerveuses.
- Le derme réticulaire (derme profond et moyen) qui est un tissu conjonctif dense. Il est riche en fibroblastes qui synthétisent le collagène et l'élastine baignant dans la matrice extracellulaire.

### I.1.4. L'hypoderme

L'hypoderme est constitué de tissu conjonctif lâche et élastique. Il est subdivisé en petits lobules adipeux, séparés par des septums interlobulaires conjonctivo-élastiques servant de passage aux vaisseaux et nerfs destinés au derme. Il sépare le derme profond des fascias musculaires.

### I.1.5. Les annexes

Les annexes cutanées regroupent :

- **Les glandes cutanées :**

- Les glandes sudorales (ou sudoripares) eccrines, qui fabriquent la sueur aqueuse
- Les glandes sudorales apocrines, responsables de l'odeur corporelle
- Les glandes sébacées qui secrètent le sébum, ce film hydrolipidique qui protège l'épiderme.

- **Les annexes phanériennes :**

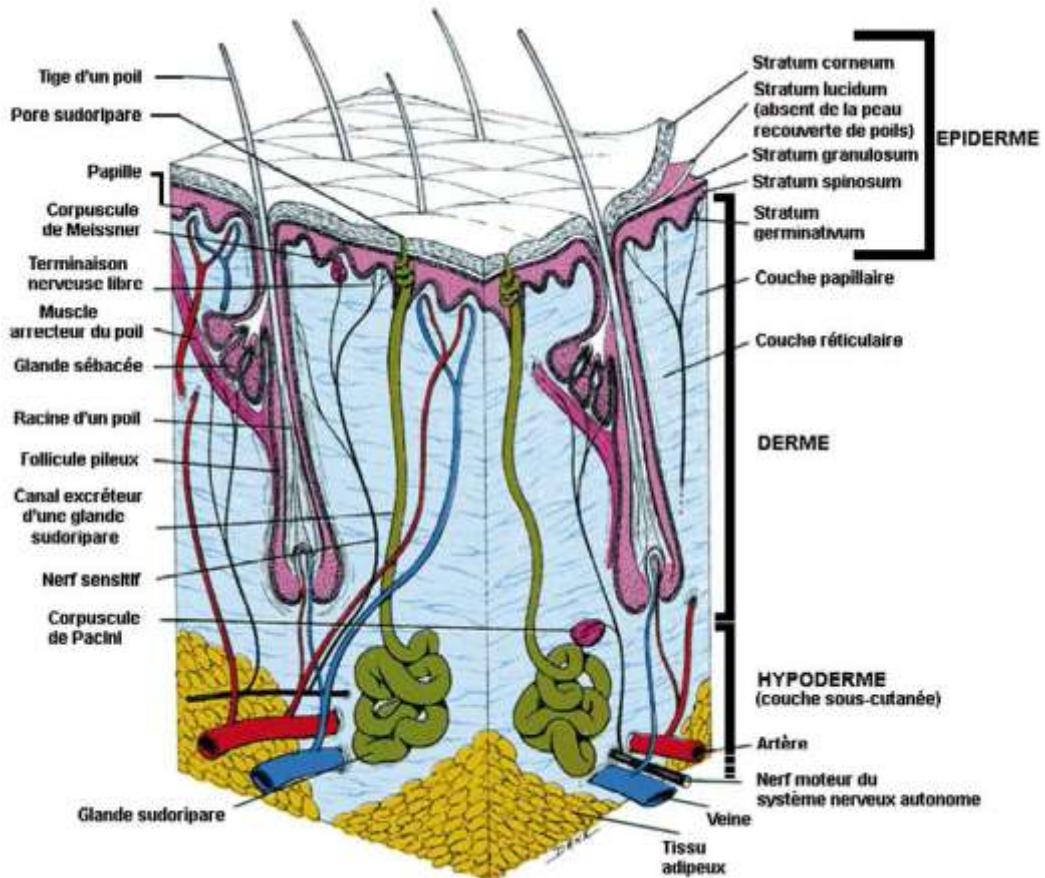
Elles groupent : les poils et ongles. Les follicules pilo-sébacés comportent : le poil et ses gaines, la glande sébacée et le muscle arrecteur du poil. Ils sont distribués sur toute la surface de la peau, à l'exception des régions palmo-plantaires qui en sont totalement dépourvues. On distingue 3 types de poils :

- Les poils terminaux : barbe, cheveux, poils axillaires et génitaux, qui sont pigmentés, épais, sans médulla.
- Les duvets moins pigmentés, moins épais, sans médulla.
- Les poils intermédiaires.

L'ongle est constitué de 2 parties :

- Une partie visible : le corps de l'ongle
- Une partie cachée sous un repli cutané : la racine

La figure 1 représente la structure de la peau [8].



**Figure 1 : Structure de la peau et de ses annexes**

Source : (Christelle R, Catherine P. La peau et ses annexes. 2008. Consultable à l'URL : [www.cicatrisation.info](http://www.cicatrisation.info))

## I.2. Rappels physiologiques de la peau

La peau, située à la limite du corps et du milieu extérieur, est prédestinée à permettre certaines échanges entre ces deux milieux et surtout à assurer la protection du milieu interne contre un environnement extrêmement agressif [9].

- **La protection mécanique** : est assurée par toutes les couches de la peau, mais essentiellement par la couche cornée et les dispositifs d'union des cellules malpighiennes.
- **La protection calorique** : la peau constitue l'organe périphérique de la thermorégulation, elle contribue ainsi à maintenir constante la température de l'organisme (sudation, constriction des vaisseaux cutanés...).
- **La protection microbienne** est assurée par le film lipidique de surface.

- **La protection contre le rayonnement solaire** : les rayons ultraviolets sont nuisibles pour la peau. Ils entraînent à long terme des altérations épidermiques irréversibles responsables du vieillissement cutané et de la survenue des cancers cutanés. La protection contre ces rayons est assurée par le système mélanocytaire dont les cellules élaborent le pigment mélanique et le cèdent aux kératinocytes voisins pour former à la base de l'épiderme une nappe pigmentée continue absorbant une partie de l'énergie des rayons ultraviolets.
- **La peau est également un organe immunitaire à part entière** : les cellules de Langerhans sont des cellules présentatrices d'antigènes qui, de ce fait, sont susceptibles d'activer les lymphocytes T. Après avoir capturé des antigènes dans l'épiderme, les cellules de Langerhans migrent à travers l'épiderme et le derme vers le système lymphatique de voisinage, où elles prennent le nom de cellules interdigitées et présentent l'antigène au lymphocyte T CD4+ qui se retrouve ainsi activé. Elles sécrètent par ailleurs plusieurs types de cytokines qui interviennent dans la modulation de l'environnement. Les kératinocytes sont aussi des cellules capables d'exprimer les antigènes HLA de classe II, et ainsi de présenter des antigènes extérieurs aux lymphocytes T et d'induire leur activation. De plus, les kératinocytes produisent de nombreuses cytokines et notamment des cytokines pro-inflammatoires qui interviennent dans la réaction inflammatoire cutanée.
- **La peau assure le rôle d'échanges et de communication avec le milieu extérieur** : la peau à travers sa couleur, sa texture et son odorat transmet des messages sociaux et sexuels. Toute modification de ces messages sociaux aura des répercussions sur l'individu et la reconnaissance de lui-même.

## **II. RAPPELS SUR LES LESIONS ELEMENTAIRES DERMATOLOGIQUES**

Les lésions élémentaires dermatologiques sont communément classées en :

- Lésions élémentaires primitives, qui correspondent au processus lésionnel initial
- Lésions élémentaires secondaires, qui représentent l'évolution du processus lésionnel

Par ailleurs, d'autres classifications simplement descriptives existent en fonction de leur caractère palpable et/ou visible, des altérations de la surface, de la consistance de la peau [10].

Le Tableau 1 illustre cette classification.

**Tableau I : Classification descriptive des lésions élémentaires dermatologiques**

<b>Classification</b>	<b>Caractéristiques</b>
<b>LESIONS PRIMAIRES</b>	
1- Lésion visible mais non palpable :	
Macule	Modification de la coloration de la peau.
* <i>Macules rouges</i> :	
Erythème	Macule rouge qui disparait à la vitropression.
Macule vasculaire	Macule rouge qui disparait à la vitropression.
Purpura	Macule rouge qui ne disparait pas à la vitropression.
* <i>Macules pigmentaires</i>	Macule hyperchromique, hypochromique ou achromique.
2- Lésion palpable :	
* <i>Lésion à contenu solide</i>	
Papule et plaque	Lésion en relief, pleine, circonscrite et de petite taille.
Nodule	Elevure peu saillante, ronde ou ovale, profonde et plus de 1 cm de diamètre.
Nouure	Nodule de grande taille (plusieurs cm)
Nodosité	Nodule de petite taille: 0,5 à 1cm
Végétation	Lésion d'excroissance épidermique.
Kératose	Epaississement en largeur qu'en épaisseur de la couche cornée.
* <i>Lésion à contenu liquide</i>	
Vésicule	Lésion en relief translucide et de petite taille (moins de 5 mm)
Bulle	Lésion en relief de grande taille, contenant de liquide clair, jaunâtre ou hémorragique
Pustule	Lésion plane ou en relief, à contenu blanchâtre ou jaunâtre, moins de 1 cm de diamètre.
<b>LESIONS SECONDAIRES</b>	
3- Altération de surface :	
Erosion	Perte de substance superficielle, à fond plat, bien limitée, guérissant sans cicatrice.
Fissure	Erosion linéaire.
Ulcération	Perte de substance plus profonde avec cicatrice séquellaire.
Squame	Exfoliation spontané ou après grattage.
Croûte	Lésion secondaire à la coagulation d'un exsudat hémorragique, séreux ou purulent.
Nécrose	Perte de substance profonde noirâtre.
Gangrène	Nécrose noirâtre d'origine vasculaire ou infectieuse
4- Modification de la consistance de la peau :	
Sclérose	Epaississement et perte d'élasticité cutanée
Atrophie	Amincissement cutané
Lésions intriquées	Toutes associations de 2 ou plusieurs des signes précédents

Source : Alhaidari Z. Lésions élémentaires dermatologiques. Ann Dermatol Venereol. 2005 ; 132 : 8S69-88

### III. RAPPELS SUR LES TOXIDERMIES MEDICAMENTEUSES

#### III.1. Définition

Les toxidermies sont des effets indésirables à expression cutanée et muqueuse des molécules administrées par voie systémique. Ces réactions sont parfois redoutables à cause des complications systémiques qui mettent en jeu le pronostic vital [3].

#### III.2. Epidémiologie

La iatrogénie médicamenteuse est par sa fréquence et sa sévérité potentielle un problème de santé publique. Environ 10% des patients hospitalisés souffrent d'un effet secondaire médicamenteux, 1/4 à 1/3 de ces effets sont graves. Beaucoup des médicaments d'usage courant induisent des toxidermies chez 1 à 3% des utilisateurs. Plus de 90% sont bénignes [11]. Les effets secondaires d'un nouveau médicament sont rarement recensés lors des études précliniques et cliniques qui précèdent son enregistrement. L'importance des manifestations cutanées n'apparaît souvent qu'après la mise sur le marché lorsqu'un grand nombre de malades sont traités.

Il existe une prédominance féminine modérée des réactions cutanées : 1,5 à 2 femmes pour 1 homme, s'expliquant en partie par une consommation plus importante de médicaments par les femmes, la fréquence est également augmentée chez les sujets âgés [3].

La fréquence reste élevée chez les patients VIH+. Les raisons en sont la forte médicalisation des patients, les nombreux traitements administrés, souvent à forte dose et concomitants, ainsi que probablement d'autres facteurs : le VIH lui-même, le déficit en glutathion observé au stade tardif de la maladie et le déficit immunitaire [12].

#### III.3. Physiopathologie

Les mécanismes physiopathologiques de la toxidermie médicamenteuse sont multiples et complexes. Les réactions cutanées engendrées par un médicament font intervenir, soit selon un mécanisme immuno-allergique, soit selon un mécanisme non immuno-allergique.

D'autres facteurs comme le terrain, l'environnement, la dose administrée du médicament peuvent influencer ces deux mécanismes

Source : Alhaidari Z. Lésions élémentaires dermatologiques. Ann Dermatol Venereol. 2005 ; 132 : 8S69-88

### **III.3.1. Mécanisme immuno-allergique**

#### **III.3.1.1. Le médicament**

Les médicaments se comportent comme des haptènes et ont la propriété d'interagir avec des acides aminés spécifiques portés par des protéines endogènes ou exogènes. Ceci aboutit à la formation d'un médicament immunogène capable d'induire une réponse immunitaire spécifique au médicament. La peau a en outre une grande capacité de métabolisation des médicaments et un système de défense immunologique très développé et actif [13].

#### **III.3.1.2. La réaction immunologique selon GELL et COOMB**

##### **III.3.1.2.1. Réaction allergique de type humorale :**

###### **Type I :**

C'est une réaction médiée par les IgE. Elle est brutale due à la présence d'anticorps homocytotropes encore appelés réagines. Elle peut prendre un aspect variable allant du grand choc anaphylactique jusqu'à ses équivalents les plus mineurs comme l'urticaire en passant par tous les intermédiaires tels que l'œdème de Quincke ou la crise d'asthme [14].

###### **Type II : réaction cytotoxique**

Certains médicaments surtout leurs métabolites peuvent se fixer sur une membrane cellulaire. Le complexe ainsi formé étant immunogénétique, des anticorps sont susceptibles d'apparaître dans le sérum des malades traités. Lors de la réintroduction du médicament, la réaction haptène Ag-Ac en présence de complément conduira à la destruction de la cellule porteuse [14].

Exemple : purpura thrombopénique

###### **Type III :**

C'est une réaction à complexes immuns circulants selon le phénomène d'Arthus, caractérisé par la présence de dépôts d'immuns complexes Ag-Ac dans les parois vasculaires [14].

Exemple : dans la maladie sérique, les vascularites allergiques.

### **III.3.1.2.2. Réaction de type cellulaire retardé :**

#### **Type IV :**

C'est une réaction à médiation lymphocytaire nécessitant un contact préalable avec l'allergène sensibilisant et une information de lymphocytes-T. La réaction inflammatoire étant déclenchée par la réintroduction de l'allergène.

Exemple : eczéma de contact.

### **III.3.1.3. Auto-immunité**

Certains médicaments peuvent induire ou aggraver une affection de type auto-immun, comme par exemple, dans le lupus érythémateux systémique ou dans le pemphigus vulgaire.

### **III.3.1.4. Photo-allergie**

Son mécanisme fait intervenir tout équipement cellulaire et des mécanismes d'hypersensibilité retardée avec lymphocytes thymodépendants sécrétateurs de lymphokines.

### **III.3.2. Mécanisme non immuno-allergique**

Certains effets secondaires cutanés ne mettent pas en cause des mécanismes immunologiques, c'est le cas :

- Des thésaurismoses, qui correspondent à une accumulation cutanée des médicaments comme l'argyrie, les pigmentations dues à la clofazimine ou à la minocycline.
- Des réactions phototoxiques, des alopécies, des acnés induites.
- Des réactions anaphylactoïdes, par libération pharmacologique des médiateurs mastocytaires sans intervention d'IgE [11].

### **III.3.3. Manifestations cliniques des toxidermies médicamenteuses**

Les manifestations cliniques des toxidermies médicamenteuses sont très diverses, tant par leur aspect clinique que par leur gravité.

### III.3.3.1. Les toxidermies médicamenteuses bénignes

- **Exanthèmes maculo-papuleux**

Ils constituent les formes les plus fréquentes des toxidermies médicamenteuses [3].

- ✓ **Délai d'apparition:**

L'éruption survient 4 à 14 jours après le début du traitement (avec un pic d'apparition au 9<sup>e</sup> jour).

- ✓ **Clinique :**

L'atteinte cutanée débute souvent sur le tronc ou la racine des membres avant de s'étendre progressivement et de façon symétrique vers les extrémités des membres supérieurs et inférieurs. Ces exanthèmes sont très variés et polymorphe, associant chez un même malade des macules morbilliformes isolées à certains endroits (figure 2), des nappes scarlatiniformes, des papules ou plaques érythémateuses, œdémateuses avec parfois une disposition arciforme, un purpura pétéchial sur les jambes avec absence d'énanthème. Des lésions érythémateuses, parfois squameuses ou fissurées, peuvent toucher le versant semi-muqueux des lèvres (chéilite) ou le scrotum. Le prurit est fréquent, parfois sévère. Une fièvre discrète peut accompagner le tableau [11].

- ✓ **Histologie :**

L'examen histologique cutané est généralement peu contributif avec un infiltrat lymphohistiocytaire péri vasculaire, avec parfois extravasation de globules rouges. Une vacuolisation de la membrane basale, une nécrose kératinocytaire et une exocytose lymphocytaire, la présence d'éosinophiles sont en faveur d'une toxidermie [3].

- ✓ **Evolution :**

L'évolution est le plus souvent favorable, en général en moins d'une semaine avec fine desquamation secondaire.

Néanmoins, certains signes de gravité sont à rechercher systématiquement : l'infiltration des lésions, en particulier œdème du visage, le purpura ou nécrose, la gravité des signes fonctionnels (douleurs cutanées ou muqueuses intenses), la présence de lésions muqueuses à type d'érosions, la polyadénopathie, le décollement cutané (signe de Nikolsky positif), l'étendue des lésions cutanées (supérieure à 60 % de la surface corporelle), la fièvre élevée (supérieure à 38,5°C), l'atteinte systémique (hépatomégalie, splénomégalie...), l'hyperéosinophilie supérieur à 500 éléments/mm<sup>3</sup>

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

✓ Diagnostic différentiel :

Les principaux diagnostics différentiels sont les exanthèmes d'origine virale ou toxinique (streptocoques, staphylocoques) [3].

✓ Médicaments incriminés :

Aminopénicillines, Sulfamides antibactériens, Céphalosporines, Antituberculeux, Barbituriques, Carbamazépine, AINS, Allopurinol, Captopril et autres IEC, Cytokines, Sels d'or, Tiopronine, D-pénicillamine, Phénothiazines, Produits de contraste iodés, Benzodiazépines, Nitrofurantoïne, Bléomycine et autres médicaments antinéoplasiques, Facteurs de croissance, Orimétène, Lévamisole [16].



**Figure 2 : Exanthème maculopapuleux : éruption morbilliforme**

Photo prise au service de Dermatologie CHU/JRB Antananarivo

- **Urticaires médicamenteuses**

L'urticaire médicamenteuse n'a pas de particularité sémiologique. Un angiœdème peut survenir seul ou être associé à l'urticaire.

- ✓ Délai d'apparition :

Dans l'urticaire immédiate, les délais d'apparition sont en général très courts, allant de quelques minutes à quelques heures, après l'administration du médicament. Cela signe le plus souvent une sensibilisation préalable et contre-indique formellement l'emploi ultérieur sans précaution du même médicament car risque d'anaphylaxie.

L'urticaire du 7<sup>e</sup> jour de traitement est souvent fixe.

- ✓ Clinique :

L'aspect clinique d'une urticaire aiguë d'origine médicamenteuse est habituellement non discriminant. Comme toute urticaire, il s'agit de papules ou plaques érythémateuses ou rosées, ortiées, œdémateuses à bords net plus ou moins confluentes en plaques, à contours géographiques, mobiles et fugaces, prurigineuses, de taille, de nombre et de topographie très variables [17].

En cas d'arthralgies associées, on évoque « une maladie sérique » (en réaction à l'injection de protéines étrangères-sérum ou vaccins) ou « une pseudo-maladie sérique » sans complexes immuns, ni baisse du C3, faisant le plus souvent suite à l'administration d'antibiotiques.

Le diagnostic d'urticaire ne prête pas à confusion. Il faut se garder d'attribuer trop facilement ce tableau à un médicament. Moins de 10 % des urticaires aigus ont une cause médicamenteuse [11].

- ✓ Evolution :

Les urticaires apparaissent et disparaissent rapidement sans laisser de traces, la poussée dure de quelques heures à quelques jours [18].

- ✓ Médicaments incriminés :

Anesthésiques généraux, Acide acétylsalicylique, Paracétamol, Pénicillines, Produits de contraste iodés, Sérum, Vaccins, Antinéoplasiques, Antituberculeux, Carbamazépine, Céphalosporines, Indométacine, Opiacés, Produits enzymatiques, Produits sanguins, Sulfamides...[16].

- **Réactions de photosensibilités**

Classiquement on distingue les réactions phototoxiques et les réactions photoallergiques. Elles sont facilement reconnues à l'anamnèse (survenue dans les heures suivant une exposition solaire), et à la localisation des lésions qui se situent aux zones découvertes.

- **Les réactions phototoxiques :**

La phototoxicité est une réaction photochimique, non immunologique, qui aboutit à la formation de photoproduits toxiques pour les cellules environnantes [19]. La phototoxicité survient chez tous les individus à condition que la peau subisse une exposition solaire (dose suffisante et longueur d'onde efficace) et qu'elle contienne une substance chimique douée d'un pouvoir phototoxique (chromophore) à des concentrations relativement élevées [20].

- ✓ **Délai d'apparition :**

La réaction apparaît quelques minutes à quelques heures après l'exposition.

- ✓ **Clinique :**

Elle se manifeste cliniquement sous la forme d'un « super coup de soleil » plus ou moins intense malgré une exposition solaire limitée ; des bulles tendues des mains ou des jambes, réalisant une « pseudo-porphyrine » ; un décollement distal douloureux de la tablette des ongles (onycholyse) [11]. Elle s'accompagne de douleurs, de sensations de brûlures, mais pas de prurit [21].

- ✓ **Evolution :**

L'évolution se fait vers une pigmentation plus ou moins durable et pouvant être suivie pendant plusieurs semaines d'une photosensibilité résiduelle [22].

- ✓ **Médicaments incriminés :**

Amiodarone, AINS, Hématoporphyrines, Phénothiazines, Psoralènes, Quinolones, Tétracyclines, Thiazidiques, Antimitotiques, Imipramine, Isoniazide, Griséofulvine, Chlordiazépoxide, Sulfamides non thiazidiques...[16]

- **Les réactions photoallergiques :**

Elles ne surviennent que chez les sujets préalablement sensibilisés.

✓ Délai d'apparition :

Dans les heures qui suivent l'exposition solaire.

✓ Clinique :

Elles se manifestent par des lésions d'eczéma débutant aux zones exposées mais pouvant s'étendre aux zones couvertes. Elles sont parfois déclenchées par des expositions solaires minimes.

✓ Evolution :

L'évolution est habituellement favorable après éviction de la molécule photo allergisante. Exceptionnellement, les réactions photoallergiques peuvent persister malgré l'arrêt du médicament inducteur, dans ce cas, on parle de « photosensibilité persistante ».

✓ Médicaments incriminés :

AINS, Imipramine et autres antidépresseurs, Phénothiazines, Sulfamides, Thiazidiques [16].

• **Erythème pigmenté fixe bulleux**

Il est considéré comme une réaction d'origine exclusivement médicamenteuse [23].

✓ Délai d'apparition :

Les lésions apparaissent dans les heures qui suivent l'ingestion de l'agent responsable sans dépasser 48 heures en cas de sensibilisation préalable.

✓ Clinique :

Il s'agit de quelques (1 à 10) plaques érythémateuses arrondies, de quelques centimètres de diamètre, souvent douloureuses et infiltrées (figure 3). Elles peuvent se recouvrir d'une bulle. Les organes génitaux ou les lèvres sont assez fréquemment touchés mais l'atteinte muqueuse est rarement multifocale.

✓ Evolution :

Les lésions inflammatoires disparaissent en quelques jours en laissant des taches pigmentées, brunes ou ardoisées. En cas de réintroduction du médicament inducteur, les lésions récidivent au même site.

✓ Médicaments incriminés :

Barbituriques, Carbamazépine, Paracétamol, Phénacétine, Phénazole et autres dérivés pyrazolés, Sulfamides, Disulone, Tétracyclines, Chlordiazépoxide, Codéine,

Cyclizine, Diphénhydramine, Disulfirame, Erythromycine, Acide acétylsalicylique,... [16].



**Figure 3 : Erythème pigmenté fixe**

Photo prise au service de Dermatologie CHU/JRB Antananarivo

### **III.3.3.2. Les toxidermies médicamenteuses graves**

Elles sont rares mais elles doivent être, malgré tout, reconnues car elles mettent en jeu le pronostic vital, imposent l'arrêt immédiat du ou des médicament(s) suspect(s) et l'hospitalisation en urgence [11].

- **Angioédème (œdème de Quincke) et choc anaphylactique**

L'un et l'autre peuvent résulter soit d'une réaction IgE dépendante, spécifique et comportant un risque élevé de récidive au même médicament ou à des produits de formule chimique très proches (exemples : pénicillines et bétalactamines), soit d'un mécanisme d'activation pharmacologique des médiateurs de l'inflammation. On parle de réaction anaphylactoïde, qui risque de récidiver avec l'ensemble des produits de même effet pharmacologique, même s'ils ont des formules chimiques différentes

(exemple : réactions aux produits de contraste iodés hyperosmolaires, angioédème aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou aux AINS). Les réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes imposent un traitement en urgence.

✓ Médicaments incriminés :

Anesthésiques généraux, Acide acétylsalicylique, IEC (Angioédème ++), Paracétamol, Pénicillines, produits de contraste iodés, Sérum, Vaccins, Antineoplasiques, Antituberculeux, Carbamazépine, Céphalosporines, Indométacine, Opiacés, produits enzymatiques, produits sanguins, Sulfamides... [16].

- **Pustuloses exanthématiques aiguës généralisées (PEAG)**

Il s'agit d'une éruption brutale et très fébrile, souvent prise à tort pour une infection grave.

✓ Délai d'apparition :

Le délai de survenue est souvent rapide après la prise médicamenteuse, allant de quelques heures à 48 heures, mais peut également être retardé de 15 à 21 jours [24].

✓ Clinique :

Elle se présente sous la forme d'un érythème en nappe, scarlatiniforme, prédominant dans les grands plis (aisselles, aines...). En quelques heures l'érythème se recouvre de nombreuses pustules superficielles de petite taille (< 2 mm) à contenu lactescents (figure 4). Par endroit la confluence des pustules peut entraîner un détachement partiel de la partie superficielle (sous-cornée) de l'épiderme. Une altération de l'état général avec hyperthermie et une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles parfois considérable renforce l'impression d'une maladie infectieuse mais les pustules sont amicrobiennes (stériles ou contaminées par des saprophytes de la peau).

✓ Histologie :

L'examen histologique cutané montre des pustules intraépidermiques ou sous-cornées infiltrées de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles accompagnées d'un œdème dermique, d'une vasculite, d'un infiltrat éosinophilique périvasculaire ou de foyers de nécrose kératinocytaire [25]

✓ Evolution :

La guérison de la PEAG est en général rapide, en 1 à 2 semaines, se terminant par une desquamation superficielle ne laissant pas des séquelles. Le pronostic global est bon, même si la fièvre élevée ou une surinfection des lésions cutanées peut parfois amener à des situations critiques chez des patients âgés ou en mauvaise condition générale. Dans ces cas, la mortalité est d'environ 1 % [25].

✓ Diagnostic différentiel :

Le principal diagnostic différentiel est le psoriasis pustuleux.

✓ Médicaments incriminés :

Aminopénicillines, Macrolides, Carbamazépine, Diltiazem et autres inhibiteurs calciques, Acarbose, Antirétroviraux, Disulfirame, Hydroxychloroquine, Hydrochlorothiazide, Loméprol, Méthylprednisolone, Méladinine, Nadoxolol, Paracétamol, Phénitoïnes, Produit de contraste iodés, Sertraline, Teicoplanine, Terbinafine...[16].



**Figure 4 : Pustulose exanthématique aiguë généralisée**

Photo prise au service de Dermatologie CHU/JRB Antananarivo

- **Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou syndrome DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)**

Le DRESS syndrome est une toxidermie médicamenteuse rare, mais potentiellement mortelle [26]. Les sujets à peau noire semblent avoir un risque accru. Une hospitalisation s'impose.

La physiopathologie du DRESS syndrome s'est précisée au cours de ces dernières années par la mise en évidence de réactivations de virus du groupe herpès ; "Human Herpes Virus-6" (HHV-6), "Human Herpes Virus-7" (HHV-7), Cytomégalovirus (CMV) et "Epstein-Barr Virus" (EBV) [27]. Les réactivations virales sont induites par la prise prolongée des médicaments connus pour avoir des propriétés immunomodulatrices sur un terrain prédisposé génétiquement. Cette immunomodulation est illustrée par la présence fréquente d'une hypogammaglobulinémie au début du DRESS régressant à l'arrêt du médicament. Une action directe de certains de ces médicaments sur la réplication virale HHV-6 et EBV a été documentée in vitro.

✓ Délai d'apparition :

L'éruption cutanée survient plus tardivement que les toxidermies banales (2 à 6 semaines après début d'un traitement).

✓ Clinique :

Le DRESS syndrome débute brutalement. Il est caractérisé par la gravité et l'étendue de l'éruption, parfois erythrodermique (figure 5) ; l'infiltration de l'éruption, avec en particulier œdème du visage ; un prurit sévère ; des adénopathies diffuses avec hépatomégalie et splénomégalie ; une fièvre élevée (39 à 41°C) avec altération de l'état général. Diverses complications viscérales peuvent survenir : hépatite fulminante, pneumopathie interstitielle à éosinophiles, néphropathie interstitielle, péricardite, myocardite, pancréatite, contribuant à la survenue d'une défaillance multiviscérale pouvant mettre en jeu le pronostic vital. La mortalité reste d'ailleurs élevée, puisqu'elle est estimée à environ 10 % [28].

✓ Biologie :

L'examen biologique révèle le plus fréquemment une hyperleucocytose d'intensité variable, avec polynucléose et hyperlymphocytose comportant des lymphocytes hyperbasophiles. L'hyperéosinophilie est présente dans 90 % des cas pour

la plupart des auteurs, souvent importante, pouvant aller jusqu'à 20 000/mm<sup>3</sup> [29]. Parfois une cytolysé hépatique peut être observée. Le terme de « cytolysé » est souvent employé pour désigner une augmentation des aminotransférases d'origine hépatique (> 15 fois la limite supérieure de la normale) [30].

✓ Histologie :

L'image histologique montre des modifications épidermiques avec des pustules spongiformes, exocytose, nécrose kératinocytaire, spongiose et vacuolisation de l'assise basale. Dans le derme, un infiltrat lymphocytaire est constant, disposé principalement en périvasculaire mais peut également être, interstitiel ou mixte. Il s'y associe des éosinophiles, mais également des neutrophiles et plus rarement des lymphocytes activés. Des atteintes vasculaires sont notés de type vasculite lymphocytique ou leucocytoclasique [31].

✓ Evolution :

L'évolution est favorable à l'arrêt du traitement incriminé dans 90 % des cas, néanmoins l'hyperéosinophilie et les atteintes viscérales peuvent persister plusieurs mois chez certains patients, imposant un suivi prolongé [32].

✓ Diagnostic différentiel :

Les diagnostics différentiels du DRESS syndrome sont : une infection virale ou bactérienne, une connectivite, la maladie de Still, les hémopathies, l'exanthème maculopapuleux, la PEAG, l'eczéma, le psoriasis, les lymphomes, le syndrome hyperéosinophilique, l'érythrodermie [33].

✓ Médicaments incriminés :

Antiépileptiques aromatiques (Phénobarbital, Phénitoïne, Carbamazépine...), Sulfamides, Disulone, Allopurinol, Minocycline, Aténolol, Captopril, Chlorpropamide, Dapsone, Diltiazem, Phénindione, Isoniazide, Mexiletine, Oméprazole, Phénylbutazone, Ranitidine, Sels d'or, Spironolactone... [16].



**Figure 5 : Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse**

Photo prise au service de Dermatologie CHU/JRB Antananarivo

- **Nécrolyse épidermique toxique (NET)**

Les nécrolyses épidermiques toxiques (NET) ont été décrites pour la première fois par Lyell en 1956. Le terme de nécrolyse traduit bien le phénomène. On utilise le nom de syndrome de Lyell pour les formes les plus étendues, et celui de syndrome de Stevens-Johnson pour les formes limitées de NET qui peuvent le rester ou progresser vers un syndrome de Lyell.

Le syndrome de Lyell et le Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) sont des réactions cutanées d'hypersensibilité rares, potentiellement mortelles, habituellement d'origine médicamenteuse [34]. Il existe un continuum entre SSJ et syndrome de Lyell qui ne sont distingués que par la surface de l'épiderme nécrosé, facteur majeur de gravité.

- ✓ Délai d'apparition :

Le délai d'apparition entre la prise médicamenteuse et la réaction est en moyenne de 7 à 21 jours.

✓ Clinique :

Cliniquement c'est l'étendue du décollement de la surface corporelle qui permet de les différencier [34]. Quand le décollement est inférieur ou égal à 10 % : il s'agit du SSJ, quand il est supérieur ou égal à 30 % : c'est le syndrome de Lyell, entre 10 et 30% : le terme de syndrome de chevauchement SSJ-Lyell est proposé. Le début est peu spécifique par des manifestations cutanéo-muqueuses (fièvre, brûlures oculaires, pharyngite, éruption érythémateuse). Puis évolution rapide vers la phase d'état : En quelques heures à quelques jours le tableau devient caractéristique par l'association d'érosions muqueuses multifocales et de bulles cutanées. Le signe de Nikolsky est positif et des lambeaux d'épiderme se détachent à la moindre pression. Au cours du SSJ, bulles et vésicules disséminées restent distinctes et de petite taille (figure 6), les zones de décollement par confluence sont limitées. Dans le Syndrome de Lyell, de vastes lambeaux d'épiderme sont décollés mettant à nu le derme suintant rouge vif, ou « décollable » restant en place avec un aspect de linge fripé (figure 8). La fièvre est constante et l'état général gravement altéré. L'atteinte viscérale est possible, avec polypnée associée à une hypoxémie, qui peut témoigner d'une nécrose de l'épithélium bronchique, de très mauvais pronostic.

✓ Biologie :

Les examens biologiques montrent une leucopénie, élévation de multiples enzymes, parfois des troubles hydroélectrolytiques résultant des déperditions cutanées.

✓ Histologie :

L'histologie cutanée montre un épiderme nécrosé sur toute son épaisseur, se détachant d'un derme peu modifié (discret infiltrat lymphocytaire). L'immunofluorescence directe est négative.

✓ Evolution :

Comme évolution, la régression commence lorsque l'érythème pâlit, la douleur cutanée diminue et l'épiderme décollé prend un aspect parcheminé. Dans la majorité des cas, la réépidermisation des zones cutanées mises à nu se fait complètement dans un délai de 2 à 3 semaines. Des séquelles cutanées, unguérales et muqueuses peuvent persister à long terme, sous la forme de macules dyschromiques hyper ou hypopigmentées, de naevus éruptifs, de cicatrices hypertrophiques, d'onychodystrophies, et de synéchies vaginales douloureuses [34].

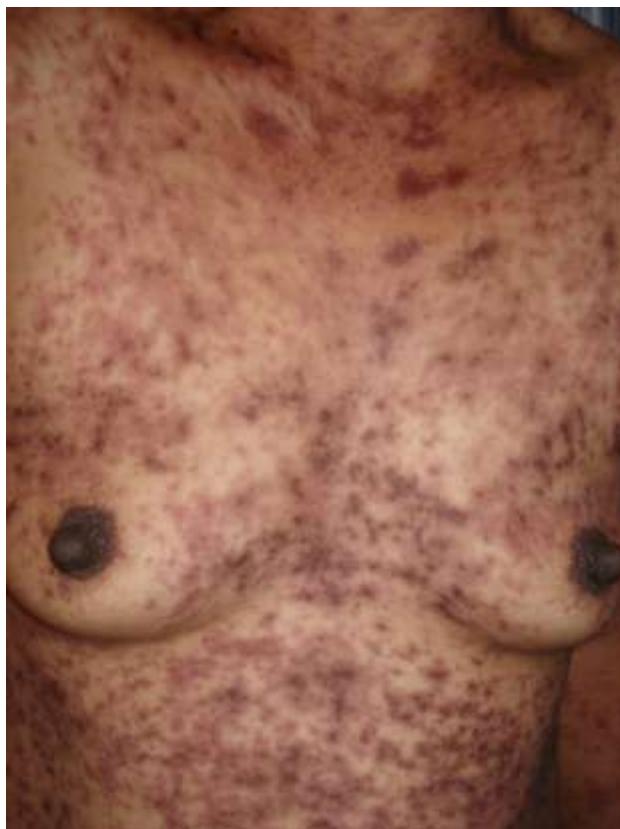
La mortalité est de 5 % dans le SSJ et de 30 % dans le syndrome de Lyell et le syndrome de chevauchement SSJ-Lyell [35].

✓ Diagnostic différentiel :

Les NET doivent être distingués de l'épidermolyse staphylococcique, l'erythème polymorphe majeur, les dermatoses bulleuses auto-immune, les brûlures, le PEAG, le DRESS syndrome [36].

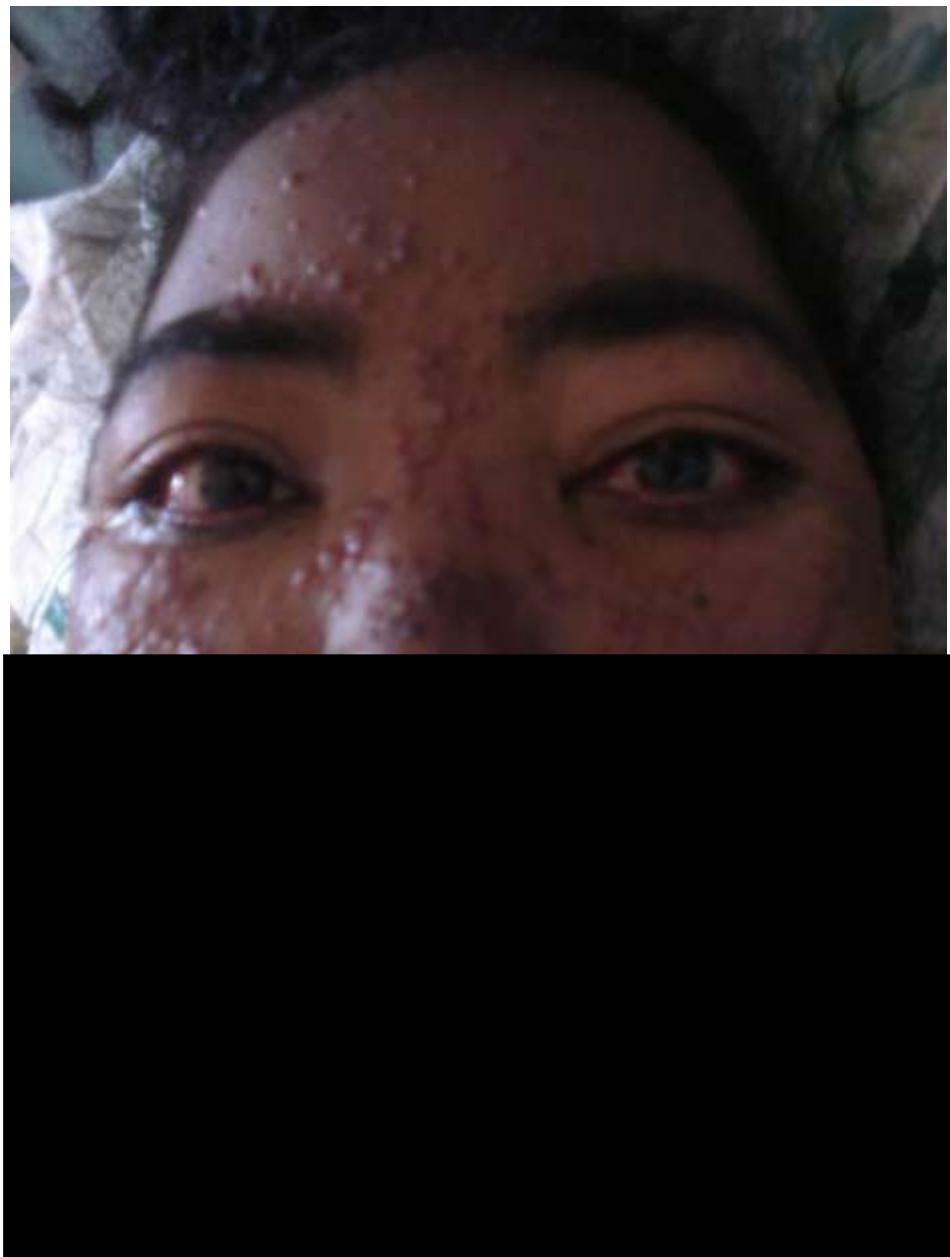
✓ Médicaments incriminés :

Les mêmes médicaments sont responsables de tous les grades de sévérité et chez de nombreux patients, ce sont les : Sulfamides antibactériens, Anticomitiaux (Phénobarbital, Phénytoïne, Carbamazépine, Acide valproïque...), Allopurinol, Chlormézanone, AINS (Pyrazolés, Oxicams... ), Antibiotiques (Chloramphénicol, Nitrofurantoïne, Pénicillines, Tétracyclines, Quinolones, Céphalosporines, Vancomycine...), Antinéoplasiques, Dapsone, Pentazocine, Phénothiazines, Propranolol, Quinine, Quinidine, Sels d'or, Sulindac, Thiacétazone et autres antituberculeux , Thiazidiques...[16].



**Figure 6 : Syndrome de Stevens-Johnson**

Photo prise au service de Dermatologie CHU/JRB Antananarivo



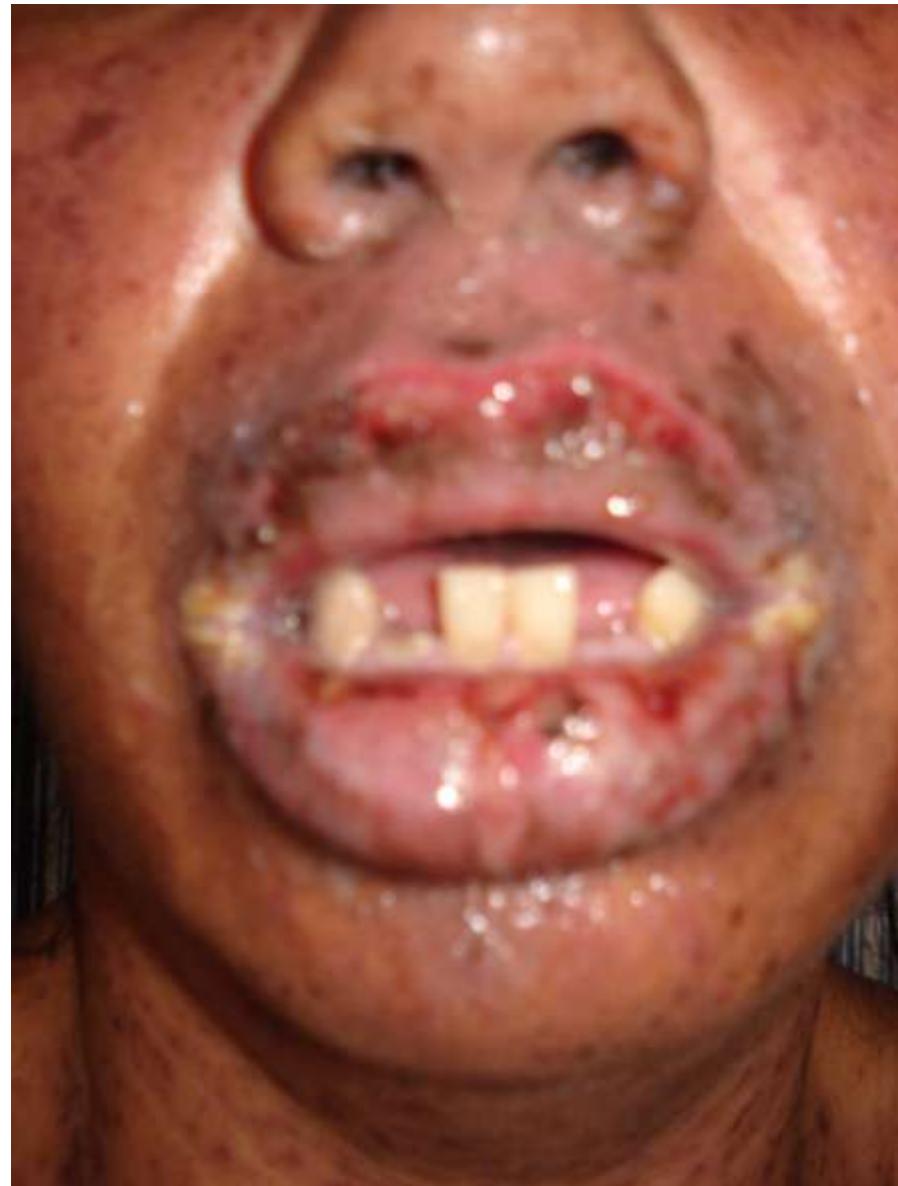
**Figure 7 : Atteintes oculaires au cours d'un syndrome de Stevens-Johnson**

Photo prise au service de Dermatologie CHU/JRB Antananarivo



**Figure 8 : Syndrome de Lyell**

Photo prise au service de Dermatologie CHU/JRB Antananarivo



**Figure 9 : Syndrome de Lyell avec atteinte des muqueuses oro-labiales**

Photo prise au service de Dermatologie CHU/JRB Antananarivo

- **Autres toxidermies médicamenteuses graves :**
  - **Erythème polymorphe majeur**
    - ✓ Délai d'apparition : 1 à 21 jours
    - ✓ Clinique : Elle se manifeste par une altération de l'état général associée à une fièvre, des signes cutanés avec aspect en cocardes papuleuses et bulleuses typiques à distribution acrale (coudes, genoux, mains, pieds, visage), une

atteinte érosive des muqueuses dans 50 à 65% des cas (définissant l'Erythème polymorphe majeur). Elle survient le plus souvent en réaction à un herpès récurrent, labial plus que génital et plus rarement au cours d'une pneumopathie à *Mycoplasma pneumoniae* [37].

- ✓ Biologie : non spécifique
- ✓ Histologie : décollement sous épidermiques.
- ✓ Evolution : la guérison est lente (1 à 3 semaines), mais la mortalité peut survenir en absence de traitement.
- ✓ Médicaments incriminés : AINS, antibiotiques.

#### - Dermatose à IgA linéaire médicamenteuse

- ✓ Délai d'apparition : 1 à 21 jours
- ✓ Clinique : c'est une dermatose prurigineuse, faite de bulles tendues en peau érythémateuse ou urticarienne, avec une disposition en rosette prédominant dans les régions péribuccales et génitales. Une atteinte muqueuse est possible avec risque de synéchies oculaires [38].
- ✓ Histologie : la mise en évidence, en immunofluorescence directe, d'un dépôt linéaire d'IgA associé ou non à un dépôt de C3 dans la zone de la membrane basale, permet de poser le diagnostic [37].
- ✓ Evolution : les lésions régressent la plupart du temps spontanément, 1 à 3 semaines après l'interruption du médicament responsable.
- ✓ Médicaments incriminés : AINS, antibiotiques, Vancomycine, IEC...

#### - Purpura vasculaire :

- ✓ Délai d'apparition : 7 à 21 jours
- ✓ Clinique : les lésions cutanées sont sous formes de pétéchies, infiltrées, palpables et purpuriques, pouvant évoluer vers la nécrose ou des bulles, prédominant sur les membres, avec l'absence de syndrome hémorragique [3]. Des signes associés peuvent être présents avec fièvre, malaise, céphalées, arthralgies, myalgies, dyspnée, douleurs abdominales, neuropathie périphérique, de même qu'une atteinte rénale ou hépatique [39].

- ✓ Histologie : Vascularite leucocytoclasique et\ ou nécrosante, parfois une vasculite lymphocytaire.
- ✓ Evolution : En cas de repos et à l'arrêt du médicament causal, la vascularite est guérie en 3 à 4 semaines [40].
- ✓ Médicaments incriminés : Allopurinol, Cimetidine, Furosemide, Iode, Hydantoines, Penicillines, Phenylbutazone, Sulfamides, et Propylthiouracile [3].

#### - **Toxidermies érythrodermiques**

- ✓ Délai d'apparition : 1 à 21 jours
- ✓ Clinique : c'est la forme majeure du rash érythémateux. Elles peuvent revêtir essentiellement deux aspects cliniques :

\* Erythrodermies sèches :

Associent un érythème rouge sombre généralisé du tégument, une desquamation plus ou moins importante, une fièvre, une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et éosinophiles.

\* Erythrodermies suintantes :

Sur fond d'érythème avec œdème étendu suintant avec un risque majeur d'impétiginisation.

Ces érythrodermies médicamenteuses représentent 22% des causes des érythrodermies et surviennent quelques jours après le début du traitement voire des semaines [37].

- ✓ Médicaments incriminés : les antibiotiques comme Pénicilline, Streptomycine, Chloramphénicol, Sulfamides, Procaïne, Quinine, Quinidine, et les sels d'or.

**Tableau II : Principaux types cliniques des toxidermies, part des causes médicamenteuses, délais caractéristiques, risque vital et principaux médicaments inducteurs**

Aspect Clinique	Part des causes médicamenteuses	Délai caractéristique	Risque vital	Médicaments inducteurs
Eruption érythémateuse (maculo-papuleuse)	Enfant : 10-20% Adulte : 50-70%	4-14 jours	0	Aminopénicillines, $\beta$ -lactamines, sulfamides, antituberculeux, sels d'or, anticomitiaux
Urticaire	< 10%	Minutes, heures	0	Pénicillines, produits de contraste iodé
Photosensibilité	Majoritaire (?)	Tous délais pour médicament, quelques heures à jours après exposition solaire	< 1%	Cyclines, quinolones, phénothiazines, amiodarone, méladinine
Anaphylaxie	30%		5%	Curarisants, AINS, IEC, sérum et vaccins
Eruptions pustuleuses (PEAG)	70-90%	< 4 jours	2-5%	Aminopénicillines, pristinamycine, diltiazem
DRESS	70-90%	2-6 semaines	5-10%	Anticomitiaux, sulfamides, IEC, minocycline, allopurinol
Syndrome de Stevens-Johnson et Lyell-NET	70-90%	7-21 jours	20-25%	Sulfamide AB, anticomitiaux, AINS oxicams, allopurinol, névirapine

Source : CEDEF. Dermatologie : connaissances et pratique. 2ème Eds. Paris : Masson ; 2003 : 234-41.

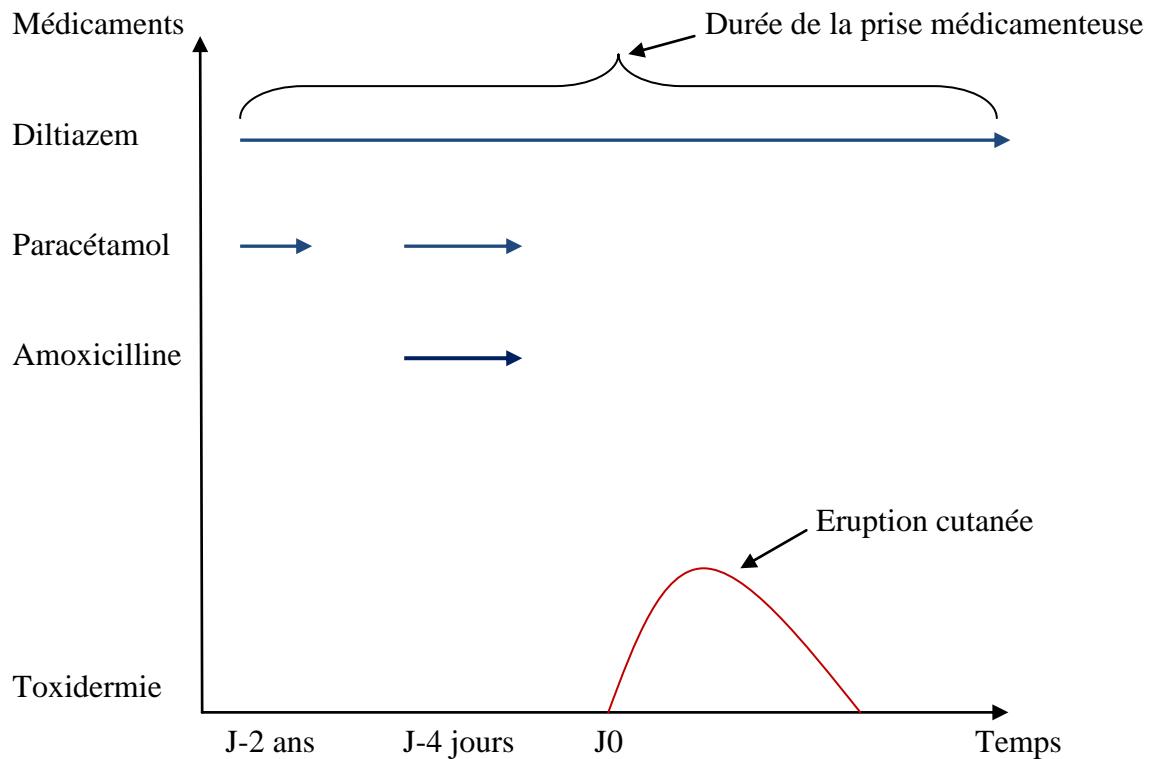
### **III.3.4. Diagnostic des toxidermies médicamenteuses**

Les toxidermies médicamenteuses n'ont pas de caractères cliniques spécifiques à l'exception de l'Erythème pigmenté fixe et la recherche de la cause d'une toxidermie repose sur un faisceau d'arguments dont aucun n'a de valeur absolue [11]. Le diagnostic n'est donc qu'une évaluation de probabilité.

#### **III.3.4.1. L'interrogatoire**

Il reste l'élément clé dans la démarche étiologique d'une toxidermie médicamenteuse. Il doit être minutieux tout en précisant :

- L'histoire récente et les modalités évolutives de l'éruption : le mode de début (brutal ou progressif), la topographie (localisée ou étendue), l'aspect initial, le mode d'extension (centrifuge, curviligne, en plaques...), le mode évolutif (aigu, chronique, par poussées) ;
- Les signes fonctionnels associés : prurit (localisé ou généralisé), douleur, brûlures... ;
  - o Les antécédents médicamenteux complets du patient : les médicaments utilisés (sur prescription médicale ou automédication), il faut faire un schéma chronologique (figure 10) de toutes les prises médicamenteuses. Tous les médicaments pris dans les semaines qui précèdent l'éruption sont strictement reportés avec leur date de début et d'arrêt de prescription en recherchant systématiquement les prises oubliées (antalgiques, traitement antigrippaux, hypnotiques...) [41], et l'effet de l'arrêt du médicament ;
- Les antécédents personnels et familiaux médicaux : antécédents dermatologiques, notion d'atopie, cancer... ;
- Les facteurs environnementaux : habitat, profession, loisirs, habitudes vestimentaires, alimentaires, exposition solaire...



**Figure 10 : Tableau chronologique d'une toxidermie**

Source : Barbaud A. Prise en charge globale des toxidermies. Ann Dermatol Venereol. 2007 ; 134 : 391-401.

Les dates de début et de fin de prises médicamenteuses sont notées parallèlement à l'évolution de l'accident iatrogène [41].

### III.3.4.2. L'examen clinique

L'examen dermatologique est primordial dans la recherche étiologique de toxidermies médicamenteuses. L'examen des autres appareils est nécessaire pour dépister les complications (en cas d'une atteinte viscérale).

Le but de l'examen dermatologique est de définir les lésions élémentaires caractéristiques de l'éruption qui correspondent aux lésions les plus précoces, idéalement non modifiées par les différents traitements locaux, le grattage ou la surinfection locale. L'examen dermatologique doit aboutir à une description complète de la toxidermie médicamenteuse, détermination de son type sémiologique et de l'extension des lésions et si possible la photographier [42].

### III.3.4.3. Les critères d'imputabilités médicamenteuses

Une méthode d'analyse fondée sur l'étude de l'imputabilité a été proposée par la plupart des centres de pharmacovigilances, en raison de l'incertitude que suscite une réaction présumée médicamenteuse. Cette procédure s'appuie sur deux critères dont le critère d'imputabilité intrinsèque et le critère d'imputabilité extrinsèque [11].

- **Imputabilité intrinsèque**

Elle concerne le lien de causalité entre l'accident observé et les divers médicaments pris par le malade. Elle regroupe deux critères qui sont chronologiques et sémiologiques.

- **Imputabilité chronologique :** basée sur 3 critères.

#### DELAIS EVOCATEURS

Les délais évocateurs diffèrent selon le type de réaction (Tableau 2).

#### EVOLUTION

Les algorithmes d'imputabilité considèrent qu'une amélioration après arrêt du médicament ou une aggravation après sa poursuite sont des arguments en faveur de la relation de causalité.

#### REINTRODUCTION

La reproduction de la toxidermie après réintroduction volontaire du médicament suspect est rarement réalisée pour des raisons éthiques. Une récidive après réintroduction accidentelle, ou moins rarement un antécédent d'effet analogue lors d'une prise antérieure à la même valeur, rendant l'imputabilité très vraisemblable.

La combinaison de ces 3 critères, délai, évolution, réintroduction, permet selon une table de décision d'aboutir à une imputabilité chronologique.

- **Imputabilité sémiologique :**

La clinique est-elle caractéristique d'un accident médicamenteux ? Strictement exact pour le seul érythème pigmenté fixe. L'imputabilité sémiologique est basée sur l'étude de 4 critères cliniques :

- Aspect sémiologique plus ou moins évocateur d'une origine médicamenteuse.
- Facteur favorisant éventuel.
- Autres causes non médicamenteuses retrouvées.
- Examens complémentaires fiables.

La combinaison de ces 4 critères aboutit à une imputabilité sémiologique.

Une table de décision conduit à l'imputabilité intrinsèque en croisant les imputabilités chronologiques et séméiologiques. Cette imputabilité intrinsèque est exclue, douteuse, plausible, vraisemblable.

- **Imputabilité extrinsèque**

Elle repose sur la connaissance d'accidents identiques attribuée à un médicament donné, fondée sur les publications préalables ou sur l'accumulation des données dans les dossiers de pharmacovigilance. En cas d'imputabilité intrinsèque identique pour plusieurs médicaments, c'est l'imputabilité extrinsèque qui tranche.

### **III.3.4.4. Les examens paracliniques**

De nombreux tests biologiques (in vivo et in vitro) ont été recherchés depuis plusieurs années, afin d'affirmer la responsabilité d'un médicament, devant une éruption cutanée. Malheureusement, dans la majorité des cas, la physiopathologie des toxidermies demeure inconnue et ces tests biologiques n'ont d'intérêt que dans les situations bien définies et peu fréquentes.

#### **a. Les tests cutanés**

Les tests cutanés ont un intérêt qu'il reste à mieux évaluer. Ils sont réalisés entre 6 semaines et 6 mois après la fin de l'éruption [43].

- **Les prick-tests** ont une très bonne valeur prédictive pour explorer des mécanismes d'hypersensibilité immédiate médiée par les IgE. Si le prick-test est positif, le bilan est arrêté. S'il est négatif, le bilan se poursuit avec l'Intradermoréaction (IDR) [44]. Potentiellement dangereux, il doit être réservé au spécialiste.
- **L'IDR** est particulièrement adaptée à la révélation clinique des différents mécanismes d'hypersensibilité tant immédiate, que semi-retardée et retardée [45].
- **Les patch-tests** sont principalement adaptés à la révélation des hypersensibilités retardées [43].

#### **b. Les tests in vitro**

Ces tests sont peu nombreux et, pour la plupart, non validés (Exemple : Dosage des IgE spécifiques, test de dégranulation des basophiles, test de transformation lymphocytaire...).

### **c. Les tests de provocations médicamenteux**

En cas de négativité ou d'impossibilité de réaliser les tests cutanés, un TPM est nécessaire. Les médicaments peuvent être inhalés, oraux, intramusculaires, sous-cutanés ou IV. Les réactions encourues lors d'un TPM sont potentiellement mortelles, une réaction similaire voire plus sévère que celle observée lors de la prise précédente pouvant survenir [46]. Dans ce cas, la réintroduction doit être considérée comme illicite éthiquement. Par ailleurs, dans les cas exceptionnels, une réintroduction accidentelle permet d'obtenir la certitude sur l'origine médicamenteuse d'un accident cutané.

#### **III.3.5. Traitement des toxidermies**

##### **III.3.5.1. Buts**

- Arrêt de toute prise médicamenteuse
- Guérir la maladie
- Prévenir les complications éventuelles
- Prévenir la survenue d'accident similaire, c'est-à-dire les récidives.

##### **III.3.5.2. Moyens**

###### **a. Non médicamenteux**

- Mesures générales :
  - o L'administration de tout médicament suspect doit être interrompue. Cette règle est impérative dans les formes graves.
  - o Déclarer tout accident iatrogène grave ou inattendu au centre régional de pharmacovigilance.
- Prévention : Information, éducation, communication : éviction du médicament suspect, éviter l'automédication, et la consommation de produits vendus en dehors du circuit formel : « médicaments de la rue »
- Le bain chaud (de 35 à 38°C).
- Le lit fluidisé : il possède un effet antiseptique asséchant, améliore le confort du malade et présente des propriétés sédatives. Il est essentiellement indiqué dans les grands décollements du dos et du périnée.

## b. Médicamenteux

- **Moyens locaux**

- **Antiseptiques** : permanganate de potassium dilué à 1/20000 (1 comprimé pour 10 litres d'eau),
- **Collutoires** : hexetidine, polyvidone iodée en bain de bouche, chlorhexidine,
- **Anesthésiques** locaux et antalgiques : lidocaine gel buccal, en application buccale 15 minutes avant les repas,
- **Antiseptiques oculaires** : solution d'acide borique ou solution de chlorure de sodium, en lavage oculaire trois fois par jour,
- **Antiseptiques gynécologique** : polyvidone iodée gynécologique pour le nettoyage vulvo-vaginal 2-3 fois par jour.
- **Emollient** : Vaseline blanche en application corporelle 2 fois par jour.
- **Antibiotiques** topiques : acide fusidique crème, auréomycine pommade à 3%, auréomycine pommade à 1% ophtalmique.
- **Dermocorticoïdes** : desonide, betamethasone, en application locale biquotidienne.

- **Moyens généraux**

- **Antalgiques** : Paracétamol à dose de 60mg/kg/jour à répartir en plusieurs prises journalières. Tramadol 50mg comprimé, 100mg injectable, à dose de 50 à 100 mg/6 heures.
- **Antibiotiques systémiques** : Macrolides : érythromycine 125mg, 250mg et 500mg : 25-50mg/kg/jour, les aminosides par voie parentérale : gentamycine, à raison de 2 à 3mg/kg/jour.
- **Antihistaminique** : loratadine, desloratadine, levocetirizine, hydroxyzine.
- **Corticoïdes** : méthyl prednisolone 20mg, 40mg à raison de 1mg/kg/jour.
- **Immunosuppresseurs** : ciclosporine, 10-25mg, 50 -100mg, posologie: 2,5 à 5mg/kg/jour.
- **Solutés**: macromolécules (Ringer lactate, sérum salé 0,9%) pour la réhydratation à raison de 1ml/kg/% de surface décollée.

### III.3.5.3. Indications

Dans tous les cas, arrêt des médicaments suspects.

- **Toxidermies bénins :**

- **Exanthème maculo-papuleux :** Dermocorticoïde et émollient, antihistaminique.
- **Erythème pigmenté fixe :** Antiseptique, dermocorticoïde.
- **Urticaire :** Antihistaminique.

- **Toxidermies graves :**

- Hospitalisation
- Soins locaux pluriquotidiens avec : Eau, compresse, antiseptique, émollients.
- Soins des muqueuses avec les collutoires, les antiseptiques en bain de bouche et gynécologique.
- Réhydratation (pose de voie veineuse périphérique), bain chaud, chauffage corporel, apport nutritionnel (hypercalorique et hyperprotidique), lit fluidisé.
- Moyens généraux : Antalgiques (en cas de douleur), Antibiotiques (si surinfection), Antihistaminique (Si prurit), la Corticothérapie générale et les Immunosuppresseurs seront réservée à des situations très particulières comme les érythrodermies, surtout lorsqu'elles s'intègrent dans le tableau dit d'hypersensibilité avec polyadénopathie, splénomégalie, lymphocytose atypique, hyperéosinophilie.

### III.3.5.4. Résultats

L'évolution des toxidermies médicamenteuses est favorable sous traitement. Cependant les risques de mortalités des toxidermies graves sont de 5% en cas PEAG, 10% en cas de DRESS et 30-35% en cas de NET [37].

### III.3.5.5. Prévention des réactions

- Education du patient
- Délivrance d'un certificat d'allergie
- Eviction des « médicaments de rue »

### **III.3.5.6. Déclaration**

Tous les cas de toxidermies médicamenteuses doivent être notifiés au Centre National de Pharmacovigilance du Ministère de la santé. Cela est particulièrement indispensable pour les accidents graves et pour les médicaments d'introduction récente, dont les effets secondaires rares n'ont pas pu être tous inventoriés lors des essais cliniques précédent la mise sur le marché.

## **DEUXIEME PARTIE : METHODES ET RESULTATS**

## **DEUXIEME PARTIE : METHODES ET RESULTATS**

### **I. METHODES**

#### **I.1. Cadre de l'étude**

Notre étude a été effectuée au sein de l'Unité de Soins de Formation et de Recherche (USFR) en Dermatologie du Centre Hospitalier Universitaire Joseph Raseta Befelatanana (CHU/JRB) Antananarivo.

Le service fût créé en 1998 au CHU Joseph Ravoahangy Andrianavalona (CHU/JRA) Ampefiloha, puis transféré au CHU/HJRB depuis Février 2005. C'est un service polyvalent en termes de consultation. Les activités du service sont les consultations externes, l'hospitalisation, la petite chirurgie, les avis spécialisés et les études universitaires.

#### **I.2. Type et durée de l'étude**

Il s'agit d'une étude monocentrique, rétrospective descriptive, portant sur les dossiers des patients ayant développé une toxidermie grave. Cette étude s'étalait sur une période de 24 mois allant de Mai 2014 à Avril 2016, elle était basée sur la lecture des dossiers des patients hospitalisés.

#### **I.3. Population d'étude**

Le recrutement concerne tous les patients ayant des dossiers et inscrits dans le registre du service de Dermatologie du CHU-JRB.

#### **I.4. Critères de sélection**

##### **I.4.1. Critères d'inclusion**

Nous avons inclus tous les dossiers des patients hospitalisés dans le service de Dermatologie CHU-JRB compris dans la période d'étude et ayant les caractéristiques suivants :

- Eruption cutanée compatible avec un tableau de toxidermie grave, dont le diagnostic était donné par les séniors en dermatologie.

#### **I.4.2. Critères de non inclusion**

- Toxidermies bénignes ou non graves

#### **I.4.3. Critères d'exclusion**

- Les dossiers incomplets

### **I.5. Méthode de recueil des données**

La première étape de notre étude consistait à établir une fiche d'enquête (Cf. annexe) permettant de recueillir les données, puis consultation des dossiers des patients hospitalisés dans le service de Dermatologie.

### **I.6. Variables de l'étude**

- Les paramètres sociodémographiques :
  - Le genre : masculin ou féminin
  - L'âge était défini par année et étudié par pallier de 10 ans à partir de l'âge de 10 ans
  - La profession était classée soit étudiant, soit travailleur et soit sans emploi. Puis les travailleurs étaient regroupés selon les trois secteurs économiques principaux : primaire, secondaire et tertiaire
  - Origine géographique : milieu rural ou urbain
- Les paramètres cliniques :
  - Source de la médication à l'origine de l'éruption : Automédication ou sur prescription médicale ;
  - Nombres de médicaments consommés avant l'éruption cutanée ;
  - Les principaux médicaments incriminés ;
  - Pathologies associées ou comorbidités ;
  - Le diagnostic retenu était défini par le diagnostic de sortie écrit dans le dossier du patient. Il était réparti selon les formes cliniques de toxidermie médicamenteuse grave, selon l'âge, le genre, les signes accompagnateurs, le type de lésions cutanées, l'atteinte des muqueuses associées, les signes extra-cutanés, les résultats biologiques, les médicaments responsables, le délai moyen entre la

1<sup>ère</sup> prise de médicament et l'apparition de la toxidermie grave et le délai moyen d'hospitalisation ;

- La prise en charge thérapeutique ;
- Evolution du patient après traitement :
- Guérison : a été déclaré guéri tout patient ayant une évolution conduisant à une rémission de la dermatose après traitement, sans nécessairement une disparition complète des lésions.
- Transféré : Patient transféré dans un autre service pour une suite de prise en charge.
- Décédé : Mort au cours du traitement.
- Décharge : Sortie sans avis médical, à la demande du patient ou de sa famille ;
- Les complications retrouvées au cours de l'hospitalisation ;
- La durée d'hospitalisation.

## I.7. Analyses statistiques

Pour le recueil des données, nous avons utilisé le logiciel EXCEL 2007. Les résultats statistiques étaient traités sur le logiciel Epi info version 3.5.4. du 30 juillet 2012, et pour la construction des figures, nous avons employé le logiciel EXCEL 2007. Le test statistique de Khi2 était utilisé. Son seuil de signification est de 5%.

Le test de Khi2 permet de définir la signification statistique d'une différence. Le hasard peut expliquer des différences entre les groupes étudiés de sorte que chaque fois que l'on observe une différence, on doit poser la question de sa signification statistique. C'est-à-dire de la faible probabilité pour que cette différence soit le fait du hasard.

Le test Khi2 est une comparaison de deux grandeurs définies par la formule suivante :

$$X^2 = \sum_{i=1}^n (O_i - E_i)^2 / E_i$$

X<sup>2</sup> = test statistique de Khi2

n = nombre de classe ou des catégories

i = indice des paires

O<sub>i</sub> = valeur observée de la paire

E<sub>i</sub> = valeur espérée de la paire

Le test de Khi2 peut faire appel à d'autre test comme le test de Pearson pour essayer de le corriger. Si la valeur de X2 obtenue est inférieure à celle de la table de Pearson, le test est non significatif, la différence peut être aléatoire.

#### Limite de la significativité

L'une des limites les plus importantes au X2 est que la valeur est très largement dépendante du nombre d'individu. Malgré les corrections qui peuvent être apportées à la valeur de X2, de faibles effectifs peuvent fausser l'estimation de l'écart entre effectifs observés et effectifs théoriques.

#### I.8. Les limites de l'étude

Des limites ont été observées au cours de notre travail :

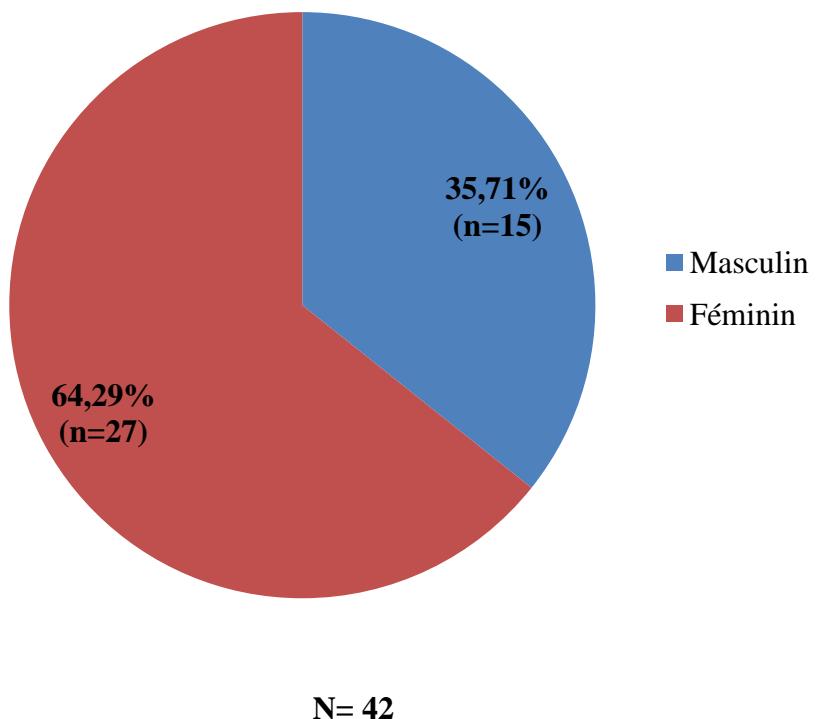
- C'est une étude monocentrique et donc ne reflète pas la réalité de la toxidermie grave à Madagascar.
- Il existe un biais de sélection des dossiers car ce ne sont pas tous les malades qui auraient pu être retenu dans l'étude.
- Notre étude est rétrospective donc ne permet pas d'étudier les séquelles, surtout fonctionnelles, qui pourrait survenir chez les patients après sortie de l'hôpital.

## II. RESULTATS

Pendant la période d'étude du Mai 2014 à Avril 2016, 42 cas de toxidermies médicamenteuses graves ont été recensé sur un échantillon de 3264 patients soit une proportion de 1,28%. Le nombre total de formes de toxidermies était de 69, dont 27 formes bénignes et 42 formes graves.

### II.1. Paramètres démographiques

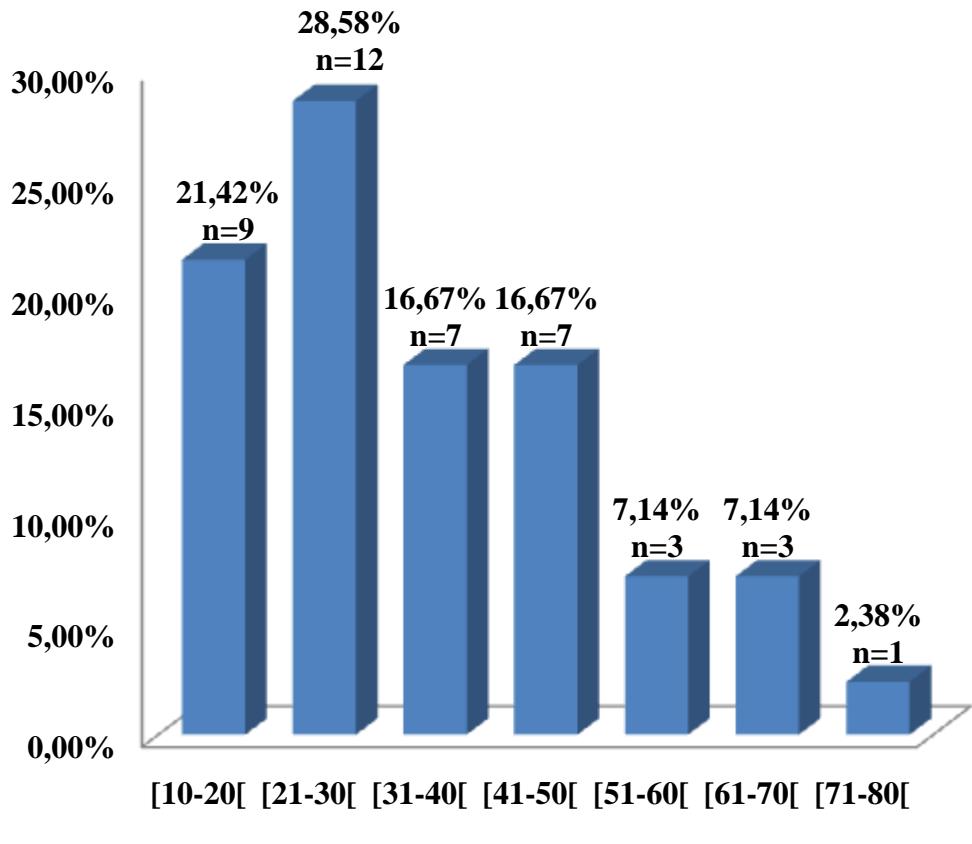
#### II.1.1. Répartition selon le genre



**Figure 11 : Répartition des patients selon le genre**

Cette graphique montre qu'il y a une nette prédominance féminine avec 27 femmes soit 64,29% contre 15 du genre masculin (35,71%). Le sex-ratio homme/femme était de 0,55.

### II.1.2. Répartition selon l'âge

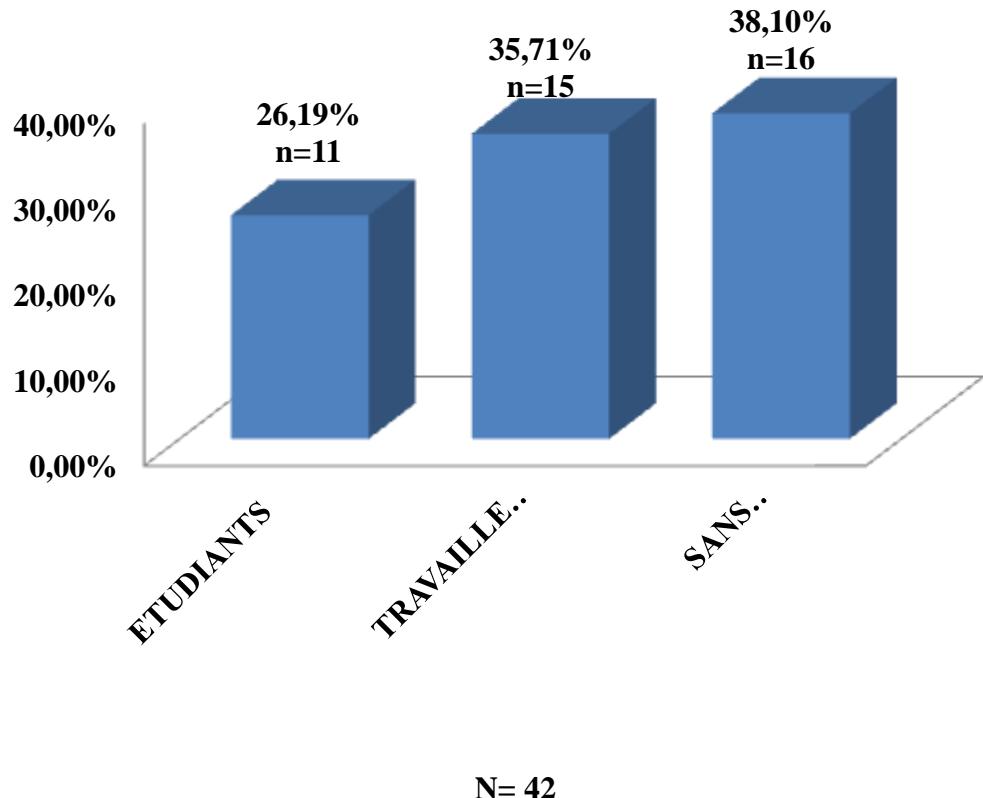


**Figure 12 : Répartition des patients selon les tranches d'âge**

La tranche d'âge la plus représentée était celle entre 21-30 ans représentant 28,58% des cas, suivi de la tranche d'âge entre 10-20 ans avec 21,42%.

La moyenne d'âge était de 33,6 ans avec un extrême de 12 à 76 ans.

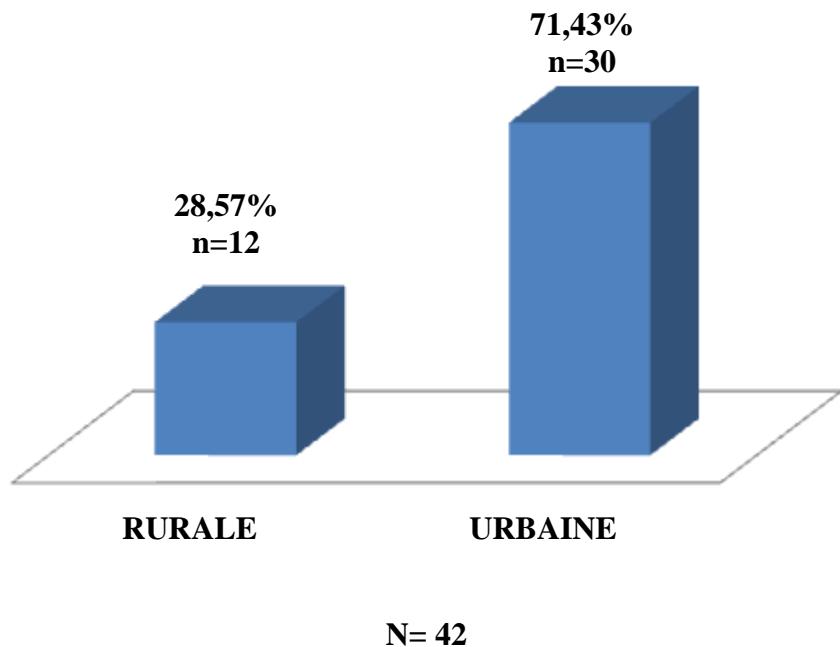
### II.1.3. Répartition selon la profession



**Figure 13 : Répartition des patients selon la profession**

Parmi les 35,71% des patients travailleurs, ce sont ceux qui appartenaient dans le secteur tertiaire qui étaient les plus nombreux, avec un pourcentage de 23,80%, suivi des patients travaillant dans le secteur primaire qui occupaient 9,52%. Ceux du secteur secondaire ne représentaient que 2,38%.

#### II.1.4. Répartition selon l'origine géographique



**Figure 14 : Répartition selon l'origine géographique**

Dans notre échantillon, plus de la moitié des patients vivaient dans le milieu urbain, soit 71,43%. Cette sous population était surtout dominée par les gens d'Antananarivo suivi des populations issues des grandes villes des ex-six provinces de Madagascar.

**Tableau III : Répartition selon les tranches d'âge et formes cliniques de toxidermies graves**

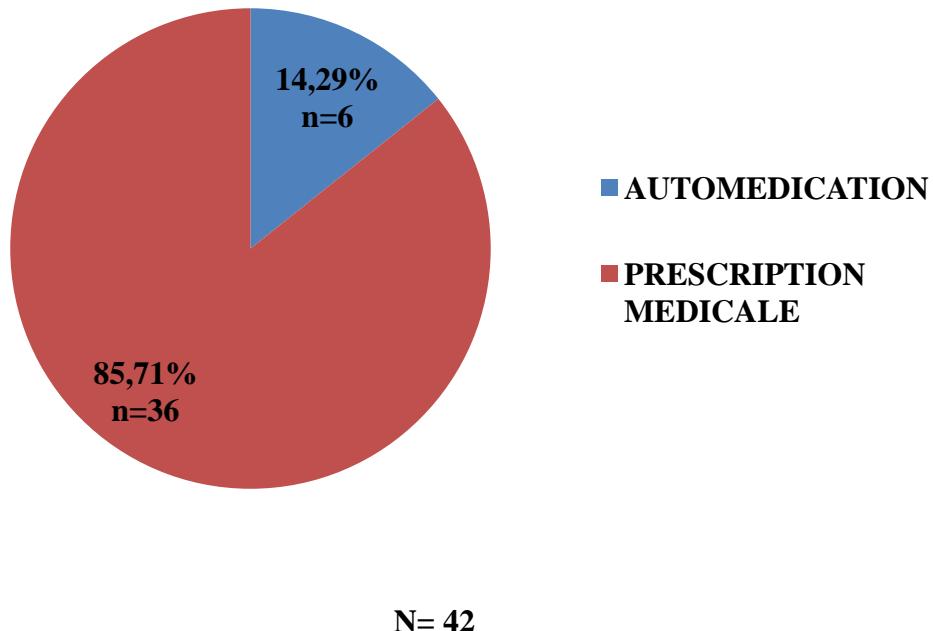
Durée hospitalisation	Types de toxidermies graves										P
	DRESS		NET		Erythrodermie		Autres		Total		
	Effectif n=11	% 26,19	Effectif n=25	% 59,52	Effectif n=3	% 7,14	Effectif n=3	% 7,14	Effectif n=42	%	
[10-20ans]	2	4,76	7	<b>16,66</b>	1	2,38	0	0	10	23,8	
[21-30ans]	3	7,14	8	<b>19,04</b>	0	0	2	4,76	13	30,94	
[31-40ans]	1	2,38	5	11,9	1	2,38	0	0	7	16,66	
[41-50ans]	2	4,76	3	7,14	0	0	0	0	5	11,9	0,527 1
[51-60ans]	1	2,38	1	2,38	1	2,38	0	0	3	7,14	
[61-70ans]	2	4,76	0	0	0	0	1	2,38	3	7,14	
[71-80ans]	0	0	1	2,38	0	0	0	0	1	2,38	

Ce tableau montre que les formes cliniques de NET sont les plus importantes chez les sujets âgés de 10 à 30 ans.

L'âge n'intervient pas dans la survenue de la toxidermie grave.

## II.2. Paramètres cliniques

### II.2.1. Répartition selon la source de la médication à l'origine de l'éruption



**Figure 15 : Répartition selon la source de la médication à l'origine de l'éruption**

La majorité de la médication à l'origine de l'éruption était sur prescription médicale, soit 85,71%. Il s'agissait d'une automédication dans 6 cas soit 14,29%.

### II.2.2. Nombre de médicaments consommés

**Tableau IV : Répartition selon le nombre de médicaments consommés avant l'éruption cutanée**

Nombre de médicaments	Fréquence	Pourcentage
	n= 42	%
Un médicament	15	35,71%
Deux médicaments	13	30,95%
Trois médicaments	6	14,28%
Quatre médicaments	3	7,14%
Cinq médicaments	3	7,14%
> Cinq médicaments	2	4,76%

Le nombre de médicaments consommés par patient variait de 1 à 8 médicaments. A noter que 64,27% avaient consommés 2 médicaments ou plus avant l'apparition de l'éruption cutanée.

### II.2.3. Les principaux médicaments incriminés

Tableau V : Répartition selon les médicaments incriminés

D.C.I	Fréquence	Pourcentage %
	n=42	
Amoxicilline	2	4,76%
Diclofenac	2	4,76%
Ciprofloxacine	1	2,38%
Carbamazépine	23	54,76%
Phénobarbital	5	11,91%
Allopurinol	1	2,38%
Ampicilline	1	2,38%
Antituberculeux	5	11,91%
Quinine	2	4,76%

D'après le tableau V, les antiépileptiques sont les plus incriminés dans notre étude (28 cas) avec 66,67% dont 54,76% de toxidermies graves étaient liées à la Carbamazépine.

**Tableau VI : Répartition selon les médicament incriminés et formes cliniques de toxidermies graves**

Médicaments incriminés	Types de toxidermies graves										P	
	DRESS		NET		Erythrodermie		Autres		Total			
	Effectif n=11	% 26,19	Effectif 25	% 59,52	Effectif 3	% 7,14	Effectif 3	% 7,14	Effectif 42	% 100		
<b>Amoxicilline</b>	0	0	1	2,38	1	2,38	0	0	2	4,76		
<b>Diclofenac</b>	0	0	1	2,38	0	0	1	2,38	2	4,76		
<b>Ciprofloxacine</b>	0	0	1	2,38	0	0	0	0	1	2,38		
<b>Carbamazépine</b>	6	<b>14,28</b>	16	<b>38,09</b>	0	0	1	2,38	23	54,76		
<b>Phenobarbital</b>	2	4,76	2	4,76	1	2,38	0	0	5	11,9	0,04225	
<b>Allopurinol</b>	0	0	0	0	0	0	1	2,38	1	2,38		
<b>Ampicilline</b>	1	2,38	0	0	0	0	0	0	1	2,38		
<b>Antituberculeux</b>	2	4,76	2	4,76	1	2,38	0	0	5	11,9		
<b>Quinine</b>	0	0	2	4,76	0	0	0	0	2	4,76		

Ce tableau montre que la Carbamazépine était le médicament le plus incriminé dans les formes cliniques de toxidermies graves à type de DRESS et NET.

Le test était statistiquement, significatif, la carbamazépine avait une grande responsabilité dans l'apparition des toxidermies graves telles que le DRESS et le NET.

#### **II.2.4. Associations pathologiques ou comorbidités**

**Tableau VII : Répartition selon les comorbidités associées**

<b>Tares associés</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
	<b>n=42</b>	<b>%</b>
Atopie	2	4,76%
Epilepsie	17	40,48%
HTA	7	16,67%
Diabète	1	2,38%
Tuberculose pleuro-pulmonaire	5	11,91%
Cardiopathie	1	2,38%
Pas de tares associées	9	21,42%

L'épilepsie était la principale pathologie associée (17 cas) avec 40,48%, suivie par l'HTA (16,67%) et la tuberculose pleuro-pulmonaire (11,91%).

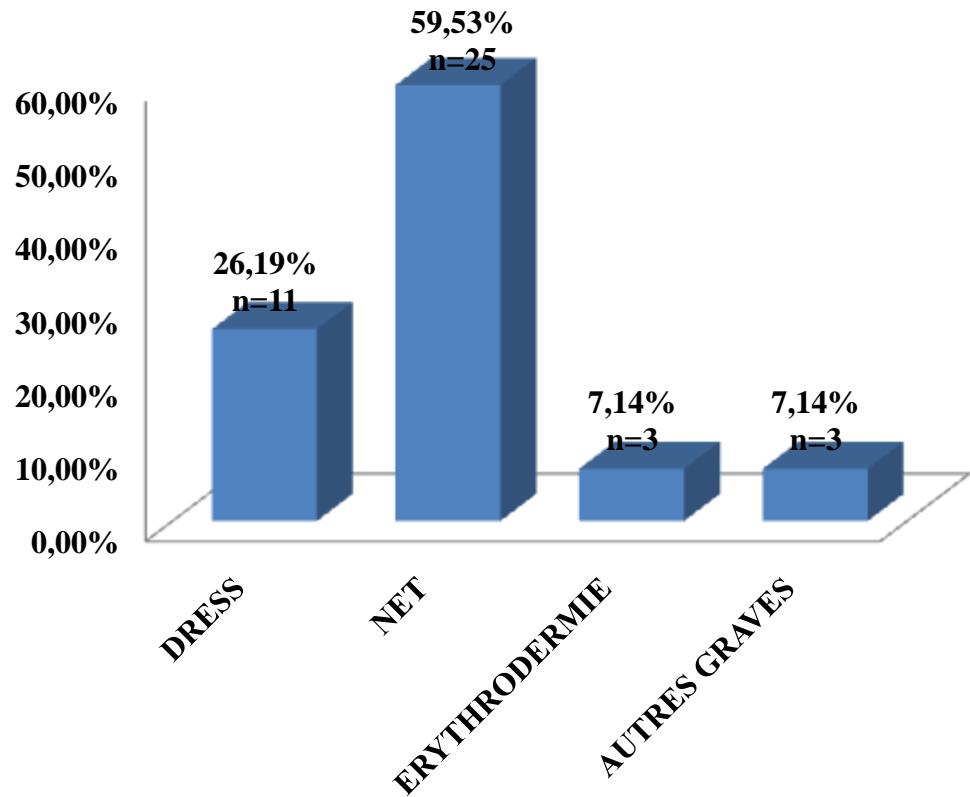
**Tableau VIII : Répartition selon comorbidités et formes cliniques de toxidermies graves**

Comorbidités	Types de toxidermies graves										<i>P</i>	
	DRESS		NET		Erythrodermie		Autres		Total			
	Effectif n=11	% 26,19	Effectif n=25	% 59,52	Effectif n=3	% 7,14	Effectif 3	% 7,14	Effectif 42	% 100		
<b>Atopie</b>	1	2,38	1	2,38	0	0	0	0	2	4,76		
<b>Pas de tares</b>	2	4,76	5	11,9	1	2,38	1	2,38	9	21,42		
<b>Epilepsie</b>	4	9,52	12	<b>28,57</b>	0	0	1	2,38	17	40,47		
<b>HTA</b>	2	4,76	3	7,14	1	2,38	1	2,38	7	16,66	0,5897	
<b>Diabète</b>	0	0	1	2,38	0	0	0	0	1	2,38		
<b>TPM</b>	2	4,76	2	4,76	1	2,38	0	0	5	11,9		
<b>Cardiopathie</b>	0	0	1	2,38	0	0	0	0	1	2,38		

Les formes cliniques de NET étaient les plus fréquentes chez les épileptiques.

Ce test était statistiquement non significatif, la comorbidité n'était pas lié à l'apparition de toxidermies graves.

### II.2.5. Le diagnostic retenu



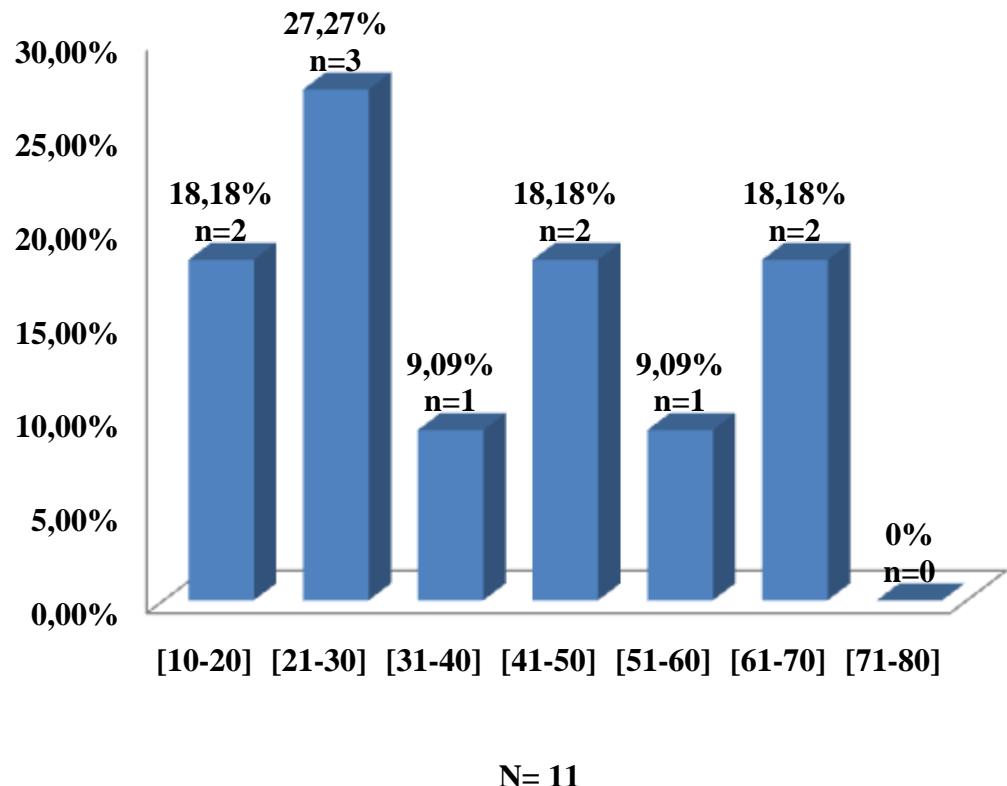
N= 42

**Figure 16 : Répartition selon le diagnostic clinique**

Dans notre étude, cinq formes cliniques ont été observées. La nécrolyse épidermique toxique (NET) était la plus fréquente, chez 25 cas (59,53%).

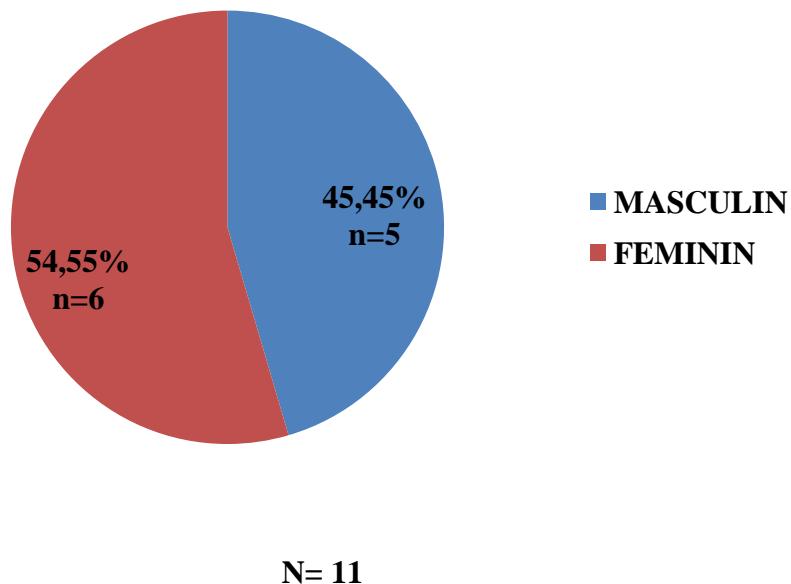
### II.2.5.1. Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS)

#### II.2.5.1.1. Âge



**Figure 17 : Répartition des patients atteints de DRESS selon les tranches d'âge**

L'âge moyen de survenue de DRESS chez nos patients était de 37,36 ans. La tranche d'âge la plus représentée était celle entre 21 à 30 ans avec 27,27%.

**II.2.5.1.2. Genre****Figure 18 : Répartition des patients atteints de DRESS selon le genre**

Une légère prédominance féminine était observée sur les patients atteints de DRESS, d'après la figure 18. Le sex-ratio était de 0,83.

### II.2.5.1.3. Signes accompagnateurs

**Tableau IX : Répartition des patients atteints de DRESS selon la température**

<b>Température</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
	<b>n=11</b>	<b>%</b>
Apyrétique	4	36,36%
T° [38°-38°9C]	2	18,18%
T° [39°-40°C]	4	36,36%
T° >40°C	1	9,09%

Le tableau IX montre que, sept patients (63.63%) étaient fébriles au cours du DRESS. La fièvre moyenne était de 39° C.

**Tableau X : Répartition des patients atteints de DRESS selon l'état général**

<b>Etat général</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
	<b>n=11</b>	<b>%</b>
Etat général conservé	3	27,27%
Altération de l'état général	8	72,72%

L'altération de l'état général a été retrouvée chez 72.72% (8 cas) des patients qui ont présenté un DRESS.

**Tableau XI : Répartition des patients atteints de DRESS selon la présence ou non de prurit**

<b>Prurit</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
	<b>n=11</b>	<b>%</b>
Absent	2	18,18%
Présent	9	81,81%

Le tableau XI montre que 81,81% des patients atteints de DRESS ont présenté un prurit.

#### II.2.5.1.4. Atteinte cutanée

**Tableau XII : Répartition des patients atteints de DRESS selon le type de lésions cutanées**

Lésions cutanées	Fréquence	Pourcentage
	n=11	%
EMP infiltrées, éparses	4	36,36%
Erythrodermie	7	63,63%

La lésion cutanée sous forme d'érythrodermie a été présente chez 63,63% des patients atteints de DRESS.

#### II.2.5.1.5. Atteintes muqueuses

**Tableau XIII : Répartition des patients atteints de DRESS selon la présence ou non d'une atteinte des muqueuses**

Atteinte muqueuse	Fréquence	Pourcentage
	n=11	%
Absente	6	54,54%
Présente	5	45,45%

L'atteinte muqueuse a été observée chez 54.54% (6 cas) des patients atteints de DRESS.

Parmi ces atteintes muqueuses, la chéilité a été la plus observée chez 4 patients, puis la conjonctivite chez 2 patients, suivie de la stomatite chez 1 patient, et d'une lésion de la muqueuse génitale chez 1 patient.

### II.2.5.1.6. Atteinte extra-cutanée

**Tableau XIV : Répartition des patients atteints de DRESS selon la présence ou non d'une atteinte extra-cutanée**

Atteinte extra-cutanée	Fréquence	Pourcentage
	n=11	%
Absente	7	63,63%
Présente	4	36,36%

L'atteinte extra-cutanée observée chez 36,36% (4 cas) des patients atteints de DRESS, était représentée par des adénopathies chez 3 cas, et une atteinte respiratoire avec toux et râles crépitants basaux à l'auscultation chez 1 cas.

### II.2.5.1.7. Bilan biologique

**Tableau XV : Répartition des patients atteints de DRESS selon la présence ou non d'hyperéosinophilie**

Hyperéosinophilie	Fréquence	Pourcentage
	n=11	%
Absence	4	36,36%
Hyperéosinophilie [600-1500/mm <sup>3</sup> ]	5	45,45%
Hyperéosinophilie >1500/mm <sup>3</sup>	2	18,18%

Le tableau XV montre que dans notre étude, la numération formule sanguine a mis en évidence une hyperéosinophilie chez 63,63% des patients atteints de DRESS, avec un taux d'hyperéosinophilie moyenne de 1505/mm<sup>3</sup>.

**Tableau XVI : Répartition des patients atteints de DRESS selon la présence ou non de cytolysé hépatique**

Cytolyse hépatique	Fréquence	Pourcentage
	n=11	%
Absente	8	72,72%
Présente	3	27,27%

Dans notre étude, 27,27% soit 3 patients atteints de DRESS avaient eu une augmentation élevée du taux sanguin des transaminases, avec une élévation moyenne de 42 fois la limite supérieure de la normale pour l'ALAT, et 65,76 fois la normale pour l'ASAT.

### II.2.5.1.8. Examen anatomo-pathologique

**Tableau 1 : Répartition des patients atteints de DRESS selon l'examen anatomo-pathologique**

Anatomo-pathologie	Fréquence	Pourcentage
	n=11	%
Non fait	9	81,81%
Fait	2	18,18%

Seulement 2 des 11 patients atteints de DRESS ont pu effectués une biopsie cutanée avec examen anatomo-pathologique. On a trouvé comme résultats un épiderme hyperorthokératosique, acanthosique et discrètement spongiotique et un derme modérément infiltré par des cellules inflammatoires polymorphes à prédominance lymphocytes et polynucléaires éosinophiles périvasculaires.

### II.2.5.1.9. Médicaments responsables

**Tableau XVIII : Répartition des patients selon les médicaments responsables de DRESS**

Médicaments incriminés	Fréquence	Pourcentage
	n=11	%
Phénobarbital	2	18,18%
Ampicilline	1	9,09%
Antituberculeux	2	18,18%
Carbamazépine	6	54,54%

Le tableau XVIII montre que dans notre étude, la carbamazépine était responsable de 54,54% des cas de DRESS, suivi des antituberculeux (18.18%) et du phénobarbital (18,18%), l'ampicilline était le médicament en cause chez 1 patient soit 9,1%.

### II.2.5.1.10. Délai d'apparition du DRESS par rapport à la prise médicamenteuse

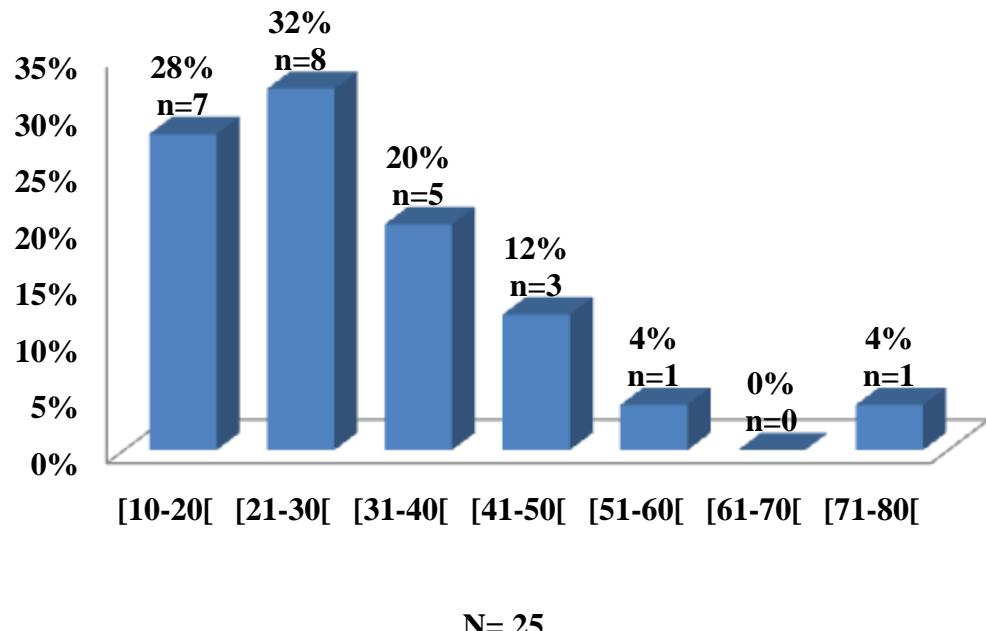
**Tableau XIX: Répartition des patients selon le délai entre la première prise de médicament et l'apparition du DRESS**

Délai d'apparition	Fréquence	Pourcentage
	n=11	%
moins de 21 jours	5	45,45%
plus de 21 jours	6	54,54%

L'apparition du DRESS était fréquemment observée après 21 jours de prise du médicament responsable. Le délai d'apparition moyen était de 26,72 jours, avec un délai maximum de 49 jours.

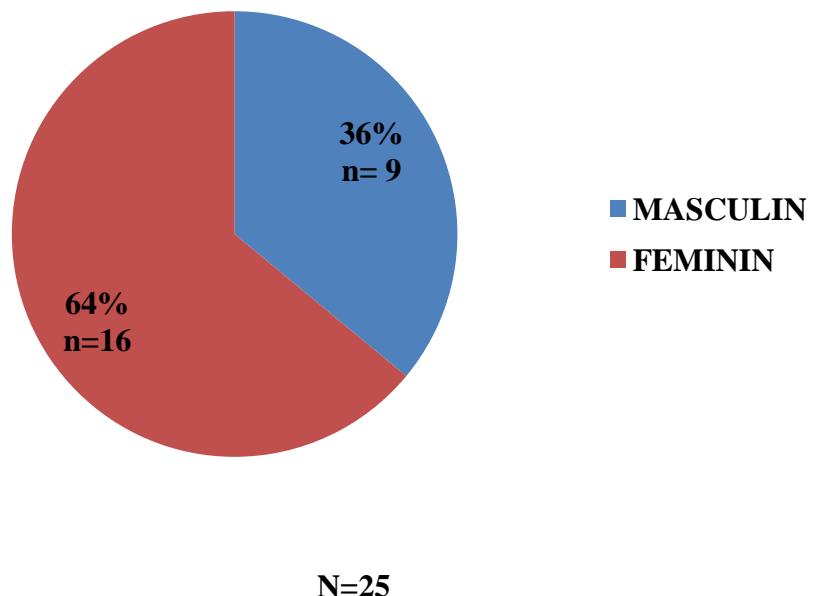
### II.2.5.2. Nécrolyse épidermique toxique (NET)

#### II.2.5.2.1. Âge



**Figure 19 : Répartition des patients atteints de NET selon l'âge**

La tranche d'âge la plus représentée des patients atteints de NET, était celle de 21 à 30 ans, d'après la figure 19 avec 32%. La moyenne d'âge était de 31,2 ans, avec un extrême de 14 et 76 ans.

**II.2.5.2.2. Genre****Figure 20 : Répartition des patients atteints de NET selon le genre**

Dans notre étude, plus de la moitié des patients atteints de NET étaient représentés par le genre féminin avec 64%. Le sex-ratio était de 0,56

### II.2.5.2.3. Signes accompagnateurs

**Tableau XX: Répartition des patients atteints de NET selon la température**

<b>Température</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
	<b>n=25</b>	<b>%</b>
Apyrétique	11	44%
T°[37°8-38°9 C]	10	40%
T°[39°-40°C]	4	16%

Plus de la moitié des patients atteints de NET étaient fébriles (56%) d'après le tableau XX. La température moyenne était de 38°6 C.

### II.2.5.2.4. Etendue du décollement cutané

**Tableau 2I : Répartition des patients atteints de NET selon l'étendue de décollement cutanée**

<b>Décollement cutané</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
	<b>n=25</b>	<b>%</b>
Syndrome de Stevens-Johnson	8	32%
Syndrome de Lyell	17	68%

Les lésions cutanées étaient quasi-constante chez tous les malades atteints de NET, sous forme d'éruptions maculo-papuleuses hyperpigmentées laissant place rapidement à des bulles, des croûtes et des squames puis à un décollement cutané.

La présence de ces décollements cutanés nous a permis de distinguer les 2 formes cliniques de NET : On a recensé 8 cas (32%) de SSJ et 17 cas (68%) de Syndrome de Lyell.

### II.2.5.2.5. Atteintes muqueuses

**Tableau XXII : Répartition des patients atteints de NET selon la présence ou non d'atteintes des muqueuses**

Atteintes muqueuses	Fréquence	Pourcentage
	n=25	%
Absente	2	8%
Présente	23	92%

Le tableau XXII montre que, l'atteinte muqueuse était quasi constante notée chez 92% des cas.

**Tableau XXIII : Répartition des patients atteints de NET selon les lésions oculaires**

Atteintes oculaires	Fréquence	Pourcentage
	n=25	%
Absente	7	28%
Blépharo-conjonctivite bilatérale	13	52%
Conjonctivite unilatérale	5	20%

Les lésions oculaires étaient prédominées par une blépharo-conjonctivite bilatérale dans 52% des cas.

**Tableau XXIV : Répartition des patients atteints de NET selon les lésions des muqueuses labiales**

Atteintes labiales	Fréquence	Pourcentage
	n=25	%
Absente	10	40%
Chéilite	15	60%

Des atteintes labiales sous formes de chéilite ont été observées chez 60% de nos patients, d'après le tableau XXIV.

**Tableau XXV : Répartition des patients atteints de NET selon les lésions de la muqueuse buccale**

<b>Atteinte buccale</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
	<b>n=25</b>	<b>%</b>
Absente	9	36%
Stomatite	13	52%
Douleur endobuccale	3	12%

Une atteinte de la muqueuse buccale à type de stomatite a été retrouvée chez 52% des patients, d'après le tableau XXV.

**Tableau XXVI : Répartition des patients atteints de NET selon la présence ou non d'une atteinte de la muqueuse génitale**

<b>Atteinte muqueuse génitale</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
	<b>n=25</b>	<b>%</b>
Absente	20	80%
Présente	5	20%

Le tableau XXVI montre que, l'atteinte de la muqueuse génitale au cours de la NET ne concernait que 20% des patients.

### II.2.5.2.6. Médicaments incriminés

**Tableau XXVII : Répartition selon les médicaments responsables de NET**

<b>Médicaments incriminés</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
	<b>n=25</b>	<b>%</b>
Carbamazépine	16	64%
Phénobarbital	2	8%
Quinine	2	8%
Antituberculeux	2	8%
Amoxicilline	1	4%
Ciprofloxacine	1	4%
Diclofenac	1	4%

La carbamazépine était le médicament en cause le plus fréquent avec 64% d'après le tableau XXVII.

### II.2.5.2.7. Délai d'apparition de NET par rapport à la prise médicamenteuse

**Tableau XXVIII : Répartition selon le délai d'apparition par rapport à la première prise de médicament**

<b>Délai d'apparition</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
	<b>n=25</b>	<b>%</b>
< 7 jours	4	16%
7-21 jours	20	80%
> 21 jours	1	4%

Le délai d'apparition de la NET après première prise médicamenteuse était fréquemment observé entre 7 et 21 jours, chez 80% de nos patients. La moyenne était de 13,4 jours, avec un extrême de 5 et 46 jours.

### II.2.5.3. Erythrodermie

**Tableau XXIX : Répartition des patients atteints d'érythrodermie selon l'âge et le genre**

Age	Sexe	Fréquence	Pourcentage
		n=3	%
12 ans	Féminin	1	33,33%
32 ans	Féminin	1	33,33%
58 ans	Masculin	1	33,33%

Dans notre étude, 3 cas d'érythrodermies médicamenteuses ont été observés dont 2 femmes sur 1 homme. Le sexe ratio était de 0,5. L'âge moyen de survenue était de 34 ans.

**Tableau XXX : Les médicaments responsables d'érythrodermie**

Médicaments en cause	Fréquence	Pourcentage
	n=3	%
Amoxicilline	1	33,33%
Phenobarbital	1	33,33%
Antituberculeux	1	33,33%

L'Amoxicilline, le Phenobarbital, et les antituberculeux (sous forme de drogues combinés Isoniazide, Ethambutol, Pyrazinamide et Rifampicine) étaient responsables d'Erythrodermie.

### II.2.5.4. Les autres formes cliniques

Dans notre série, 3 autres formes de toxidermies graves ont été notées : 1 cas d'angioédème chez un homme de 26 ans, imputé au Diclofénac, et 2 cas d'exanthème maculo-papuleux avec des signes de gravité (à type d'hépatite médicamenteuse et hyperéosinophilie  $>500/\text{mm}^3$ ), chez une femme de 24 ans, imputé à la carbamazépine, et chez une femme de 68 ans, imputé à l'allopurinol.

### II.2.6. Prise en charge thérapeutique

**Tableau XXXI : Répartition des patients ayant bénéficié une corticothérapie générale**

<b>Corticothérapie générale</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
	<b>n=42</b>	<b>%</b>
Oui	7	16,67%
Non	35	83,33%

L'arrêt du médicament en cause était le premier geste thérapeutique, tous les malades ont été traités symptomatiquement. La corticothérapie générale a été administrée chez 16,67% de nos patients (d'après le tableau XXXI), en faible dose de 0,5 à 1mg/kg/j pendant de courtes durées de 4 à 8 jours avec dégression progressive, sauf dans le cas du DRESS syndrome.

Parmi les 7 patients ayant bénéficié la corticothérapie générale, 5 ont présenté un DRESS et 2 un EMP avec signes de gravité.

### II.2.7. Résultats thérapeutiques

**Tableau XXXII : Répartition selon l'évolution**

<b>Evolution</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
	<b>n=42</b>	<b>%</b>
Guérison	35	83,33%
Décédé	3	7,14%
Transfert en réanimation	1	2,38%
Décharge	1	2,38%

La guérison a été observée chez 83,33%, le décès est survenu chez 3 patients (7,14%), 1 cas de NET a été transféré au service de réanimation, et 1 cas d'érythrodermie était sorti de l'hôpital sans avis médical.

### II.2.8. Complications

**Tableau XXXIII: Répartition selon les complications retrouvées**

Complications	Fréquence	Pourcentage %
	n=42	
Absence	16	38,09%
Hépatites médicamenteuses	2	4,76%
Hépatites fulminantes	2	4,76%
Insuffisance hépato-cellulaire	1	2,38%
Acidose métabolique	1	2,38%
Surinfection des lésions cutanées	16	38,09%
Pneumopathies infectieuses	2	4,76%
Infection urinaire	2	4,76%

Les complications étaient observées chez plus de la moitié de nos patients, soit 61,89%. Les plus fréquentes étaient la surinfection des lésions cutanées avec 38,09% (d'après le tableau XXXIII).

### II.2.9. Durée d'hospitalisation

**Tableau XXXIV: Répartition selon la durée d'hospitalisation**

Durée d'hospitalisation	Fréquence	Pourcentage %
	n=42	
1-10 jours	25	59,52%
11-20 jours	16	38,09%
> 20 jours	1	2,38%

La durée d'hospitalisation des patients étaient fréquemment comprise entre 1 à 10 jours. La durée moyenne était de 10,21 jours avec un extrême de 5 et 31 jours.

**Tableau XXXV: Répartition selon durée d'hospitalisation et formes cliniques de toxidermies graves**

Durée hospitalisation	Type de toxidermies graves										P	
	DRESS		NET		Erythrodermie		Autres		Total			
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%		
	n=11	26,19	n=25	59,52	n=3	7,14	n=3	7,14	42	100		
<b>1-10 jours</b>	8	19,04	13	30,95	2	4,76	2	4,76	25	59,52		
<b>11-20 jours</b>	3	4,76	11	26,19	1	2,38	1	2,38	16	38,09	0,9292	
<b>&gt; 21 jours</b>	0	0	1	2,38	0	0	0	0	1	2,38		

La durée d'hospitalisation était plus allongée chez les patients présentant une NET.

Le test n'était pas statistiquement significatif, il n'y avait pas de relation entre le type de toxidermies graves et la durée d'hospitalisation.

### **TROISIEME PARTIE : DISCUSSION**

## **TROISIEME PARTIE : DISCUSSION**

Le but de notre travail était de décrire les toxidermies médicamenteuses graves vues en hospitalisation. L'étude a été réalisée à l'Unité des Soins et des Formations et de Recherche (USFR) de Dermatologie du Centre Hospitalier Universitaire Befelatanana Antananarivo, qui est le plus grand centre de référence dermatologique de Madagascar, et qui reçoit la majorité des réactions cutanées médicamenteuses, en particulier les plus sévères.

Nos résultats ont permis de répertorier les toxidermies médicamenteuses graves vues en hospitalisation qui doivent être reconnues car elles mettent en jeu le pronostic vital, imposent l'arrêt immédiat du/des médicament(s) suspect(s) et l'hospitalisation en urgence.

Dans cette dernière partie de notre travail, nous allons comparer nos résultats avec ceux de la littérature.

### **I. SUR LE PLAN DEMOGRAPHIQUE**

On a recensé durant cette période de 24 mois, 42 cas de toxidermies médicamenteuses graves, avec une prévalence de 1,28%. Ce qui concorde à d'autres études faites dans d'autres pays d'Afrique qui est de 1,53% [5]. Par ailleurs, ce chiffre est plus élevé que celui observé par Demoly P. et al qui était de 0,2% [47].

#### **I.1. Genre**

Dans notre échantillon de 42 patients, le genre féminin prédominait avec 27 femmes (64,29%) contre 15 hommes (35,71%). Le sex-ratio était de 0,55 (figure 11). Ce résultat est comparable à celui de Mrini L.H. et al [48] qui a trouvé une prédominance féminine de 64,3% sur un même échantillon de 42 patients.

Le rôle du genre 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 deux sexes [49,50].

### **I.2. Âge**

La tranche d'âge la plus représentée de notre étude était celle entre 21-30 ans représentant 28,58% des cas. L'âge moyen était de 33,6 ans (figure 12). Ce profil jeune de notre population était superposable à celui de Mrini L.H. et al [48] qui montrait la fréquence élevée chez les tranches d'âges entre 21 et 50 ans.

Ces deux études sont en contradiction avec la littérature européenne qui souligne la fréquence élevée chez les personnes âgées, parce que cette population vieillit avec une espérance de vie élevée, mais aussi en raison de la polymédication fréquente chez ces sujets [6].

### **I.3. Profession**

Notre échantillon était dominé par les sans emploi avec 38,10%. Ceux qui ont un travail représentaient 35,71% dont 23,80% appartenaient au secteur tertiaire, 9,52% au secteur primaire et 2,38% au secteur secondaire. Les étudiants occupaient 26,19% de notre population d'étude (figure 13).

Une étude réalisée à Mali par Konare HD. et al. sur 85 patients présentant une toxidermie avait montré des résultats différents de la notre. En effet, sur cette étude les étudiants prédominaient avec 34,12%, suivi par les travailleurs. Les sans emploi occupaient la troisième place [51].

Cette discordance s'explique par le fait que notre échantillon n'est pas représentatif.

## **II. SUR LE PLAN CLINIQUE**

### **II.1. Sur la source de la médication à l'origine de l'éruption**

La majorité de la médication à l'origine de l'éruption était sur prescription médicale, soit 85,71%. Il s'agissait d'une automédication dans 14,29% (figure 15).

L'automédication qui est devenue une pratique courante dans certains pays en développement comme le cas du Mali [51], dont elle était de 51% dans l'étude de

Konare HD. Concernant la notre, elle était moins fréquente car les principaux médicaments en causes de toxidermies dans notre série ne pouvaient se délivrer que sous ordonnance médicale, ainsi que la taille de notre population ne permet pas de connaître la réalité sur la fréquence de l'automédication dans notre pays.

## **II.2. Sur le nombre de médicaments consommés avant l'éruption cutanée**

La polythérapie qui constitue un facteur de risque de survenue des effets indésirables médicamenteux a été retrouvée dans notre série chez 64,27% des cas (Tableau 4). Dans la série publiée par Aguèmon en 2006, sur le syndrome de Lyell en milieu de réanimation, la majorité des malades ont consommés plusieurs médicaments [52].

## **II.3. Sur les médicaments en cause**

Dans notre étude, les antiépileptiques étaient les plus incriminés avec 66,67%, dont 54,76% de toxidermies graves liées à la carbamazépine et 11,91% au Phénobarbital (Tableau 5).

Les antituberculeux sous formes de drogues combinées d'Ethambutol ou de Streptomycine, de Rifampicine, de Pyrazinamide, et d'Isoniazide, étaient en deuxième position, qui étaient responsable dans 11,91% des cas. Les antibiotiques étaient en troisième place parmi les médicaments responsables de toxidermies graves avec 9,52% (Tableau 5).

La prédominance des toxidermies graves dues aux antiépileptiques dans notre échantillon, pourrait s'expliquer du fait que la carbamazépine, qui était le principal médicament incriminé de notre série, est facilement accessible car à coût moindre, d'où la fréquence des prescriptions venant des médecins car elle serait prescrit en première intention pour mieux gérer le côté financier des patients.

Une étude rétrospective descriptive sur les toxidermies graves aux antiépileptiques faite par R. Elouarradi et al. à Maroc, avait trouvé comme principal antiépileptique en cause, la carbamazépine dans 70% des cas et le phénobarbital dans 30% [53]. Ce qui est superposable à notre résultat.

Par contre, notre donnée ne rejoigne pas celle de Boudghene Stamboli et al [54] qui a trouvé que les antibiotiques étaient responsables de 80% des cas de toxidermies graves, suivies par les AINS et les anticonvulsivants.

L'avènement des molécules antituberculeuses ont permis de réduire le taux de mortalité lié à la tuberculose. Cependant, ces molécules utilisées seules ou sous formes de drogues combinées sont responsables de nombreux effets secondaires, dont la toxidermie. Pour le cas de notre étude, les médicaments antituberculeux pris par les patients étaient tous conditionnées sous formes de drogues combinées. Ce qui a rendu difficile l'étude de l'imputabilité liée à l'une de ces molécules d'une part, et que d'autre part notre étude était rétrospective. Par ailleurs, quelques auteurs ont rapporté dans leurs études une imputabilité liée à la Rifampicine [55], mais aussi au Streptomycine et à la Pyrazinamide [56].

Concernant les antibiotiques, les bétalactamines et la fluoroquinolone étaient les médicaments responsables dans notre série, alors que dans d'autres études, les bétalactamines et les sulfamides sont les plus incriminées [47]. La taille de notre échantillon qui est faible est à l'origine de cette discordance des résultats.

#### **II.4. Sur les pathologies associées**

L'épilepsie était la principale pathologie associée chez 40,48% des patients, suivie par l'HTA chez 16,67% et la tuberculose pleuro-pulmonaire chez 11,91% (Tableau 7). Ceci concorde avec les données des études réalisées par Mrini LH au Maroc rapportant des cas de toxidermies graves dont l'épilepsie était également la principale pathologie associée, suivie par l'atopie et l'HTA [47].

Compte tenu de la prévalence de la tuberculose à Madagascar qui, selon l'OMS en 2014, est de 406 pour 100.000 habitants [57]. Cinq patients (11,91%) dans notre échantillon avaient eu une tuberculose pleuro-pulmonaire associée à la toxidermie.

#### **II.5. Sur le diagnostic retenu**

Six formes cliniques de toxidermies médicamenteuses graves ressortent de notre série, les plus fréquentes sont représentées par la nécrolyse épidermique toxique (SSJ et Syndrome de Lyell) diagnostiquée chez 25 cas (59,23%), le syndrome

d'hypersensibilité médicamenteuse ou drug rash with eosinophilie and systemic symptoms (DRESS) chez 11 cas (26,19%), et l'érythrodermie chez 3 cas (7,14%). D'autres formes cliniques ont été retrouvées mais peu fréquente chez 3 cas (7,14%) dont 2 cas d'exanthème maculo-papuleux avec des signes de gravités et 1 cas d'angièdème (Figure 16).

Dans la littérature plus de 90% des toxidermies sont bénignes. Les formes qui mettent en jeu le pronostic vital sont très rares (1 cas pour 10.000 à 1.000.000 patients traités) [58]. L'exanthème maculopapuleux est classiquement la forme clinique de toxidermie la plus fréquente [3]. Cependant quelques études africaines qui ne s'intéressaient qu'aux toxidermies graves peuvent être comparable à la notre :

- Comme celle de KA Kouassi et al. à Treichville sur 43 patients atteints de toxidermies graves, dont 88,09% étaient de type nécrolyse épidermique toxique et 19% ectodermose pluriorificielle [59].
- Une étude rétrospective similaire de 2005 à 2012 , faite par Raberahonana M. et al. sur 35 cas de toxidermies graves, avait trouvé comme résultats : 24 cas de NET, 6 cas d'érythrodermie et 5 autres graves [60].
- Contrairement à celle de Mrini LH et al. avec 42 cas, les manifestations cliniques les plus fréquentes étaient sous formes de DRESS et Pustulose exanthématique aigue généralisé (PEAG) avec 13 cas chacun, suivie de la NET chez 12 cas, et 4 autres graves dont 2 cas d'érythrodermie, 1 cas d'angièdème et 1 cas d'érythème pigmenté fixe bulleux généralisé [47].

### **II.5.1. Sur le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS**

Parmi les 11 cas de DRESS diagnostiqués dans notre série : L'âge moyen de survenue était de 37,36 ans, une légère prédominance féminine était observée avec un sex-ratio de 0,83 (Figure 17-18). Les données de Mrini LH et al. sont quand même assez proches de celles de notre étude avec un âge moyen de 38,84 ans et une prédominance féminine avec sex-ratio de 0,625 [47].

Le DRESS associe à la phase d'état une fièvre élevée (39-40°C) avec une altération de l'état général. Les lésions cutanées sont faites d'éruption maculo-papuleuse, avec un prurit sévère évoluant vers l'érythrodermie avec desquamation. Des signes muqueux sont possibles avec une fréquente chéilité et des érosions limitées [61].

Nos résultats rejoignent les données de littératures dont 63,63% des patients étaient fébriles avec une fièvre moyenne de 39°C (Tableau 9), associées à une altération de l'état général chez 72,72% des cas (Tableau 10). Le prurit était présent dans la majorité des cas de notre échantillon avec 81,81% (Tableau 11). Les lésions cutanées sous formes d'érythrodermie étaient présentes chez 63,63% des patients, les 36,34% restants présentaient des lésions cutanées sous formes d'exanthèmes maculopapuleux (Tableau 12). Les signes muqueux ont été observés chez 54,54% dont la chéilite était la plus fréquente (Tableau 13).

Sur le plan biologique :

- Une hyperéosinophilie était présente chez 63,63% des patients, elle était modérée entre 600 et 1500/mm<sup>3</sup> chez 45,45%. Une valeur >1500/mm<sup>3</sup> n'était présente que chez 18,18% de nos patients atteints de DRESS (Tableau 15). Contrairement, dans l'étude de Mrini LH et al., une hyperéosinophilie sévère >1500/mm<sup>3</sup> a été mise en évidence chez 66% des patients [47]. Cette discordance de valeur du taux d'éosinophilie sanguine pourrait s'expliquer par le fait que les analyses sanguines se faisaient pendant des phases différentes de la maladie, et que faute de moyens financiers, nos patients ne pouvaient effectuer qu'une seule analyse sanguine, alors qu'à l'étranger un contrôle journalier de l'hémogramme pourrait être possible. D'autre part le rôle de la différence entre la sensibilité des patients africains et de nos patients vis-à-vis des médicaments, n'est pas à écarter.
- Une cytolysé hépatique n'était retrouvée que chez 22,27% des patients (Tableau 16). Ce résultat est largement inférieur à celui rapporté par O.Ruyer et al dont la cytolysé hépatique était présente dans 80% des cas des patients ayant présentés un DRESS [62].

Les antiépileptiques étaient les médicaments les plus incriminés de DRESS dans notre série dont la carbamazépine était responsable dans 54,54% des cas et le Phénobarbital dans 18,18% (Tableau 18). Ce qui est superposable aux données de la littérature, dont une étude entre 1992 et 2009 sur 172 patients a permis de classer la carbamazépine au 1<sup>er</sup> rang des médicaments responsables de DRESS, le Phénobarbital en est à la 3<sup>ème</sup> place [63].

Concernant la survenue de DRESS aux antituberculeux, la responsabilité de l’Isoniazide a été mentionné dans la littérature [16]. Dans notre séries les antituberculeux conditionnés sous formes de drogues combinées étaient incriminés dans 18,18% des patients.

Dans notre série, l’apparition du DRESS était fréquemment observée après 21 jours (3 semaines) de prise du médicament responsable (Tableau 19), qui est comprise dans le délai d’apparition rapporté par la littérature (2 à 6 semaines) [11]. Le délai moyen était de 26,1 jours, celui de Mrini LH et al. était plus précoce avec 16,33 jours [48].

### **II.5.2. Sur la Nécrolyse épidermique toxique (NET)**

L’âge moyen était de 31,24 ans. Les sujets jeunes (moins de 41 ans), étaient les plus représentés dans notre série qui est de l’ordre de 80% (Figure 19). Cette observation a été déjà faite par plusieurs auteurs africains [64, 65]. Par contre, les âges moyens rapportés dans les séries européennes et asiatiques sont plus élevés et varient de 45,4 à 52,52 ans [66, 67].

Nous avons noté une prédominance féminine avec 64% des cas, et le sex-ratio était de 0,56 (Figure 20). La plupart des études ont montré une prédominance féminine dans la NET. Ainsi :

- Saka et al, dans une étude rétrospective portant sur 89 patients a trouvé une prédominance féminine de 70% [68].
- Sanmarkan et al, dans une étude rétrospective portant sur 25 patients a trouvé une prédominance féminine de 64% [69].
- Bahar et al, dans étude prospective sur 5 ans et portant sur 82 patients a trouvé au contraire une prédominance masculine (46% des cas) [70].

Parmi les 25 cas de NET qu’on a recensés, le SSJ était observé chez 8 cas soit 32%, et le Syndrome de Lyell chez 17 cas soit 68% (Tableau 21). Nos données sont opposées par rapport aux résultats de Salami au Nigéria, et de ceux de Kombate et de Pitche au Togo [64, 67, 70], qui rapportent une prédominance du SSJ (40 et 67,5%) et du Syndrome de Lyell (20 et 30%) chez les patients hospitalisés pour toxidermies bulleuses. Certains auteurs américains comme Fritsch *et al.* ont également constaté dans

leurs études cette prédominance du SSJ par rapport aux Syndrome de Lyell [72], alors que nos résultats étaient tout à fait le contraire. Le faible nombre de cas de notre échantillon et des populations différentes pourraient expliquer cette divergence.

Revuz et al. [73], étudiant les NET sur un échantillon plus important, ont décrit des lésions érosives des muqueuses dans 97 % des cas. Les muqueuses les plus communément atteintes sont orales (93 %), oculaires (78 %) et génitales (63 %).

Nos résultats sont donc cohérents avec les différentes études et similaires, mais concernant l'ordre de fréquence les atteintes oculaires étaient les plus prédominantes dans notre étude chez 72% des cas (Tableau 23), suivis des atteintes des muqueuses buccales chez 64% (Tableau 25) et labiales chez 60% (Tableau 24). Les atteintes génitales ne concernaient que 20% des patients (Tableau 26).

Les médicaments incriminés de NET dans notre série était les antiépileptiques dont : la carbamazépine chez 16 cas (64%) et le Phénobarbital chez 2 cas (8%). Les antituberculeux, les antibiotiques (Amoxicilline, Ciprofloxacine) et antipaludique (dont la quinine) étaient responsables chacun de NET chez 2 cas (8%). Le diclofénac qui est un AINS, n'a été retrouvé que chez un cas (Tableau 27).

Nos données sont comparables avec certaines études concernant les principaux médicaments responsables de NET, suivant l'ordre de fréquence :

- Dans l'étude de Halevy et al. en Israël de 1997 à 2001, les antiépileptiques étaient les plus incriminés suivis de l'allopurinol, du cotrimoxazole et de la névirapine [74].
- Celle de Yamane et al. (Japon) de 2000 à 2006, les principales classes impliqués sont : Antiépileptiques, antibiotiques, AINS et allopurinol [75].
- Et l'étude de Theierno et al. (Sénégal) de 1995 à 2000 avec les antituberculeux à la 1<sup>ère</sup> place, suivi des sulfamides, des antiépileptiques et des AINS [76].

Le délai de leur apparition après la première prise médicamenteuse était fréquemment observé entre 7 à 21 jours chez 80% des cas dans notre série (Tableau 28), ce qui est cohérent aux données de la littérature [77]. Notre étude a mis en évidence que certains patients présentent précocement des premières lésions annonciatrices de la toxidermie à moins de 7 jours chez 16%. Ce délai reste cependant variable et peut être

suggestif dans l'imputabilité du médicament [78] ou bien en faveur d'un risque maximal dans le cas où le malade a déjà pris le même médicament suspect quelques jours auparavant.

### **II.5.3. Sur l'érythrodermie**

Les érythrodermies médicamenteuses ne représentent que 5 à 10% de l'ensemble des érythrodermies [79]. Dans la littérature, les molécules les plus souvent retrouvés sont les Sels d'or, les Sulfamides antibactériens, les anticomitiaux, l'Allopurinol et les bétalactamines. Dans notre série, le bétalactamine (Amoxicilline), l'antiépileptique (Phénobarbital) et les antituberculeux sont les médicaments incriminés (Tableau 30).

### **II.5.4. Sur la prise en charge thérapeutique**

Le traitement des toxidermies n'est pas encore codifié, il doit être entrepris en milieu hospitalier, l'arrêt précoce du médicament responsable constitue la pierre angulaire du traitement et améliore le pronostic vital.

Le service de Dermatologie du CHU-JRB qui représente le centre de référence des maladies de la peau à Madagascar, notamment les toxidermies médicamenteuses, dispose un plateau technique suffisant pour la prise en charge de ces types de dermatoses. Le traitement symptomatique qui consiste surtout en un réchauffement, un contrôle hydroélectrolytique, un apport nutritionnel, des soins locaux des cutanéo-muqueuses et la prévention des infections, constitue un acte essentiel du traitement qui peut suffire dans la majorité des cas.

Malgré l'absence d'études randomisées prouvant l'efficacité de la corticothérapie générale, ce traitement reste très employé, R. Wolf et al ainsi que plusieurs auteurs [80] s'accordent à lui reconnaître une efficacité contrôlant l'évolution des toxidermies, en diminuant la fièvre et les séquelles muqueuses et viscérales. Dans notre étude : 16,67% de nos malades ont été mis sous corticothérapie générale (Tableau 31).

L'efficacité des immunoglobulines en intraveineuse, surtout dans le traitement des NET et DRESS a été démontrée par quelques études, telle que celle faite par L. Viard et al [81]. A noter que ce dernier type de traitement n'est pas encore entrepris dans le service de Dermatologie du CHU-JRB.

### **II.5.5. Sur les résultats thérapeutiques**

La guérison a été observée chez 83,33% (Tableau 32), ce taux est légèrement supérieur à celui de Mrini LH et al. [47] qui est de 70%. Ce bon résultat peut témoigner que les toxidermies, même graves, peuvent être de bons pronostics, si leurs prises en charges sont d'autant plus précoce et bien orientés.

Il y avait eu 3 cas de décès dont un homme de 46 ans et une femme de 32 ans sous antituberculeux qui était dû à l'hépatite fulminante, ainsi que chez une jeune femme de 16 ans sous carbamazépine qui était décédée pour insuffisance hépatocellulaire. L'un des plus grands points communs entre ces 3 cas de décès était le retard de consultation malgré que les lésions cutanées se soient apparues bien avant l'hospitalisation des patients. Cela confirme une fois de plus la nécessité de prendre en charge ce type de dermatose dans le plus bref délai possible pour éviter l'apparition des complications. Le rôle de la comorbidité serait également un facteur important qui aurait pu entraîner le décès, car notons que les deux patients sous antituberculeux avaient des antécédents personnels d'éthylisme chronique.

### **II.5.6. Sur les complications**

Les complications étaient observées chez plus de la moitié de nos patients, soit 61,89%. Les plus fréquentes étaient la surinfection des lésions cutanéo-muqueuses avec 38,09% (Tableau 33), contre 16,66% dans l'étude de Mrini LH et al. [48]. Une antibiothérapie par voie générale a été instaurée chez tous les patients ayant présentés les signes de surinfections cutanées.

La majorité des complications systémiques étaient surtout d'ordre hépatique (hépatites médicamenteuses voire hépatites fulminante et insuffisance hépatocellulaire), qui pourraient témoigner la toxicité hépatique des antituberculeux et de la carbamazépine dans certains cas.

Nous n'avons pas pu observés les séquelles à long terme compte tenu de la nature de notre étude qui était rétrospective, par contre l'évolution des patients mentionné dans leur dossier à la sortie n'a pas décelé des complications surtout oculaires ou génitales.

### **II.5.7. Sur la durée d'hospitalisation**

La durée d'hospitalisation des patients étaient fréquemment comprise entre 1 à 10 jours. La durée moyenne était de 10,21 jours avec un extrême de 5 et 31 jours (Tableau 34). Celle dans l'étude de Saka B et al. [68] était largement supérieure qui était de  $15,6 \pm 7,99$  jours avec un extrême de 4 et 45 jours.

La durée d'hospitalisation était plus allongée chez les patients atteints de NET, cela pourrait s'expliquer par le fait que les traitements locaux des décollements cutanés nécessitent beaucoup plus de temps pour favoriser la réépidermisation.

Au terme de cette étude afin de réduire l'incidence des toxidermies graves dans la population nous recommandons :

- Aux autorités :

- La sensibilisation des personnels de santé concernant la notification des effets indésirables médicamenteux au Centre National de Pharmacovigilance,
- La mise à disposition des fiches de notifications des effets indésirables des patients déclarées au Centre National de Pharmacovigilance au niveau de toutes les structures sanitaires publiques ou privées,
- L'élaboration et la mise en œuvre d'un programme de sensibilisation des populations sur l'usage abusive, incontrôlé des médicaments,
- L'organisation des séances de formation, à l'endroit des professionnels de santé en vue de reconnaître les toxidermies médicamenteuses,
- L'organisation des campagnes d'information et d'éducation sur les effets néfastes que peuvent entraîner les retards de consultation lors d'un effet indésirable médicamenteux.

- Aux praticiens :

- La recherche systématique de toxidermie après toute réaction cutanéo-muqueuse survenant après administration systémique d'un médicament,
- D'aviser les autorités compétentes sur la fréquence élevée des toxidermies graves dues à la Carbamazépine,

- La prise en charge précoce et multidisciplinaire des complications survenues au cours de la toxidermie grave.
  - Aux patients :
- D'éviter l'automédication,
- De consulter dès l'apparition des premiers signes cutanés.

## CONCLUSION

Les toxidermies médicamenteuses graves sont les effets indésirables graves des médicaments les plus fréquents et peuvent mettre en jeu le pronostic vital ou exposant le malade à des séquelles surtout fonctionnels. De ce fait, ils constituent une urgence diagnostique et thérapeutique. Ce travail nous a permis de dégager le profil épidémiologique, clinique et évolutif des toxidermies graves, ainsi que de répertorier les médicaments en cause au CHU-JRB Antananarivo.

Nos résultats sont obtenus à partir d'une étude descriptive non analytique dus à la faible taille de l'échantillon. Ainsi nous avons révélé une grande fréquence des toxidermies graves qui prédominent surtout chez les patients jeunes et chez le genre féminin, avec une variabilité clinique.

Comme il s'agit d'une étude monocentrique et de faible échantillon elle ne peut pas prétendre d'être représentative de tous les cas de toxidermies graves existants à Madagascar. Notre étude pourrait quand même aider à sensibiliser les praticiens de la gravité de ces toxidermies et l'importance de la notification. Le taux de guérison assez élevé dans notre étude témoigne que ces affections peuvent être de bon pronostic si traité à temps. Certains médicaments en cause sont facilement accessibles au public par leurs coûts qui sont moindres. Cependant, compte tenu de leur fréquence élevée dans l'apparition de toxidermies graves, les autorités compétentes devraient réviser sur l'autorisation de mise sur le marché de ces médicaments et d'envisager les molécules qui pourraient les remplacer pour la prise en charge des pathologies correspondantes.

Pour terminer, nous voudrions insister aux médecins qu'il est impératif d'informer les malades de l'existence et de la présentation de ces toxidermies graves. Ainsi que sur l'évitement rapide du médicament et de ne pas s'attarder à consulter, une fois que les premières lésions cutanées apparaissent car ces premiers gestes permettront d'éviter des complications effroyables.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Privat Y. Toxidermies medicamenteuses, diagnostic et prevention. Ann Dermatol Venereol : 2003; 130:3 159-3.
2. Diop M. Toxidermie medicamenteuse[These]. Médecine humaine: Bamako (Mali) ; 1996 ; 55.
3. Roujeau JC, Wolkenstein P. Réactions cutanées aux médicaments. Dermatologie et infections sexuellement transmissibles : 4edition. Paris : Masson ; 2000 : 385-92.
4. Ramorasata JA, Raveloson NE, Tohaina D, Riel AM, Andrianjatovo JJ, Randriamiarana JM, et al. Caracteristiques epidemiocliniques des necrolyses epidermiques toxiques dans le service de reanimation de l'Hopital de Soavinandriana Antananarivo. Rev Anest Rea Urg. 2009;1(2) :21-5.
5. Atadokpede F, Yedomon H, Adegbidi H, SehonouJ, Azondekon A, Do Ango-Padonou F. Manifestations cutaneo-muqueuses des personnes vivant avec le virus de l'immunodeficience humaine a cotonou. Benin Med Trop. 2008 ; 68 : 276.
6. Ratovoniaina J. Les principaux médicaments incriminés dans les effets indésirables cutanés au centre national de pharmacovigilance[Thèse]. Pharmacie : Antananarivo ; 2015.
7. Dréno B. Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. Ann Dermatol Vénér. 2009 Octobre ; 136(S6): S247-S251.
8. Christelle R, Catherine P. La peau et ses annexes. 2008. Consultable à l'URL : [www.cicatrisation.info](http://www.cicatrisation.info).
9. Staquet MJ. Les grandes fonctions de la peau. Ann Dermatol Venereol. 2005; 132: 8S49-68.

10. Alhaidari Z. Lésions élémentaires dermatologiques. *Ann Dermatol Venereol*. 2005; 132: 8S69-88.
11. CEDEF. Dermatologie : connaissances et pratique. 2ème Eds. Paris : Masson ; 2003:234-41.
12. Caumes E, Janier M, Timsit F. Thérapeutique dermatologique. *Traité de Méd sciences Flammarion Paris* ; 2001 : 1-14.
13. Park BK, Naisbitt DJ, Gordon SF, Kitteringham NR, Pirmohamed M. Metabolic activation in drug allergies. *Toxicology*. 2001; 158(1-2):11-23.
14. Bérard F, Saint-Mezard P, Cousin F, Mecheri S, Nicolas JF. Mécanismes immunologiques et non immunologiques des urticaires. *Ann Dermatol Venereol*. 2003 ; 130 : 1S10-15.
15. Barbaud A. Prise en charge globale des toxidermies. *Ann Dermatol Venereol*. 2007 Avril ; 134 (1) : 391-401.
16. Collège d'auteurs. Liste des médicaments responsables de toxidermies. *Ann Dermatol Venereol*. 2003 ; 130: 941-4.
17. CEDEF. Allergies cutanéo-muqueuses chez l'enfant et l'adulte : urticaire. *Ann Dermatol Venereol*. 2012 Octobre ; 139 : S69-S77.
18. Castelain M. Faut-il biopsier les urticaires récidivantes ? *Rev Fr Allergol Immunol clin.* 2002 Avril ; 42 : 263-6.
19. Pillon F, Berthélémy S. Iatrogénie médicamenteuse cutanée liée à la photosensibilisation. *Actualités Pharmaceutiques*. 2011 ; 50 : 41-3.
20. Marguery MC. La réaction photoallergique: mécanisme d'apparition et technique d'exploration. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* 1998 ; 38 : 394-400.

21. Béani JC. Les photosensibilisations graves. *Ann Dermatol Venereol*. 2009 ; 136 :76-83.
22. Béani JC. Les photodermatoses médicamenteuses : comment les diagnostiquer et les explorer ? *Rev Med Interne*. 1995 ; 16 :S337-41.
23. Kastalli S, El Aidli S, Daghfous R, Trabelsi S, Lakhal M, Loueslati MH, Belkahia C. Érythème pigmenté fixe à la sulfaguanidine. *Ann Dermatol Venereol*. 2004 ; 131 : 382-4.
24. Djennanea M, Tablitb I, Billhot M, Banal F. Cas clinique. Pustulose exanthématique aiguë généralisée liée à l'hydroxychloroquine : à propos d'une observation. *Rev Med Interne*. 2010 ; 31 : e7-e8.
25. Paquet P, Flagothier C, Piérard-Franchimont C, Jacob E, Damas P, Heymans O, Piérard G.-E. Les toxidermies paroxystiques graves. *Rev Med Liège*. 2004 ; 59 : 286-92.
26. Schauer P, Salaun N, Bazin S, Labrouze JM, Bourguigno G. DRESS syndrome associé à une pan-uvéite bilatérale : à propos d'un cas. *J Fr Ophtalmol*. 2006 ; 29 : 659-64.
27. Descamps V, Ben Saïd B, Sassolas B, Truchetet F, Avenel-Audran M, Girardin P, et al. Prise en charge du drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Ann Dermatol Venereol*. 2010 ; 137 : 703-8.
28. Michel F, Navellou JC, Ferraud D, Toussirot E, Wendling D. DRESS syndrome sous traitement par sulfasalazine au cours de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum*. 2005 ; 72 : 92-6.
29. Queyrel V, Catteau B, Michon-Pasturel U, Fauchais AL, Delcey V, Launay D, et al. DRESS syndrome à la sulfasalazine et à la carbamazépine : à propos de deux cas. *Rev Med Interne*. 2001 ; 22 : 582-6.

30. Pariente A. Cytolyse hépatique chez l'adulte. *Hepato Gastro*. 2013 ; 20 : 630-9.
31. Skowron F, Bensaid B, Depaepe L, Balme B, Kanitakis J, Nicolas JF. Analyses des caractéristiques clinico-pathologiques du DRESS, à partir de 47 cas. *Ann Dermatol et de Venereol*. 2013 ; 140 : S421.
32. Valade S, Toledano C, Tiev K, Gain M, Josselin L, Cabane J, Kettaneh A. DRESS : syndrome à la phénylbutazone. *Rev Med Interne*. 2009 ; 30 : 708-10.
33. Descamps V, Ranger-Rogez S, Musette P, Barbaud A. Le DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). *Rev Rhum. Juin* 2011 ; 78 : 197-200.
34. Tracey Brown-Maher, Khue Nguyen, FRCPC. Une revue du syndrome de Stevens-Johnson et de la nécrolyse épidermique toxique. *Dermatologie Conférences Scientifiques*. 2005 ; 4 : 4.
35. Soumah MM, Cissé M, Keita M, Diane BF, Tounkara TM, Baldé H, Camara AD, Camara A. Profils épidémiologique, étiologique et évolutif des syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell à Conakry (Guinée). *Ann de Dermatol Venereol*. 2013 ; 140 (8-9) : 544-6.
36. Bocquet H, Roujeau JC. Les réactions cutanées sévères induites par les médicaments. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 1997 ; 37 (5) : 651-9.
37. Audrey N. Les 7 principales toxidermies sévères et démarche diagnostique. *Inserm* 2011. Consultable à l'URL : [www.allergolyon.org](http://www.allergolyon.org)
38. Prey S, Sparsa A, Denès E, Boumédiène A, Doffoel-Hantz V, Clément E, Durox H, et al. La dermatose à IgA linéaire : une complication rare du traitement par vancomycine. *Rev Med Interne*. 2006 ; 27 : S411-S412.

39. Raison-Peyron N, Barbaud A, Demoly P. Sémiologie des toxidermies de mécanisme immuno-allergique. Séminaire Allergolyon. 2003 :1-9.
40. Dubost JJ, Tournadre A, Sauvezie B. Vascularites médicamenteuses. Rev Rhum. 2002 ; 69 : 370-5.
41. Barbaud A. Prise en charge globale des toxidermies. Ann Dermatol Venereol. 2007 ; 134 :391-401.
42. Roujeau JC. Principes de l'examen dermatologique. Ann Dermatol Venereol. 2005 ; 132(2) : 71-4.
43. Collet E. Indications et contre-indications des tests cutanés dans les toxidermies. Diagnostic de l'allergie aux médicaments. Paris John Libbey Eurotext. 2005 : 115-22.
44. Guillot I, Nosbaum A, Cousin F, Chambost V, Kerhoas A, Bérard F, et al. Précautions à prendre avec certains médicaments irritants et toxiques donnant des tests cutanés faussement positifs. Diagnostic de l'allergie aux médicaments. Paris : John Libbey Eurotext ; 2005 : 91-114.
45. Bourrain JL. Méthodologie des tests à lecture immédiate. Ann Dermatol Venereol. 2009 ; 136 : 661-7.
46. Bousquet PJ, Rance F, Deschildre A, De Blay F, Lefrant JY, Demoly P. Les conditions de sécurité pour la réalisation des tests de provocation en allergologie. Rev Fr Allergol Immunol Clin. 2007 ; 47 : 323-32.
47. Demoly P, Hillaire-Buys D, Raison-Peyron N, Godard P, Michel FB, Bousquet J. Identifier et comprendre les allergies médicamenteuses. Médecine-science. 2003 ; 19 : 327-36.

48. Mrini LH. Les toxidermies médicamenteuses graves (Expérience du service de dermatologie CHU Mohamed VI[Thèse]. Pharmacie : Marrakech ; 2008 ; 69.
49. Elkabbazi H, Benkirane R, Khadmooui A, Sefiani H, Quyou A, Mokhtari A, Soulaymani A, Soulaymani R. Les effets indésirables cutanés de médicaments au Maroc : étude prospective. IJIAS ISSN 2028-9324 .2. 2014 ; 7: 634-640.
50. Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. Arch Dermatol. 2001; 137: 765-770.
51. Konare HD, Cisse IA, Oumar AA, Idrissa S, Maiga S, Dao S, Rhaly A, Tounkara A. Toxidermie médicamenteuse en milieu hospitalier à Bamako. Mali Med. 2012 ; 27(1): 57-61.
52. Aguèmon AR, Houngbé F, Yaméogo TM, Tchaou B, Madougou S, Lokossou T, Hounkpé PC. Necrolyse épidermique toxique, revue des cas observés dans le service de réanimation du CHU de Cotonou. Ann Fr Anesth Reanim. 2006 ; 25 : 505-9.
53. Elouarradi R, Hocar O, Akhdari N, Amal S. Les toxidermies médicamenteuses graves dues aux antiépileptiques. Ann Dermatol Venereol. 2013 ; 156 : 155.
54. Boudghene S, Dahmani B, Belbachir A. Réactions cutanées aux médicaments : 90 cas observés de 1981 à 2004. Ann Dermatol Venereol. 2007 ; 134 : 1S63- 1S98.
55. Matz T, Borish LC, Routes JM, Rosenwasser LJ. Oral desensitization to rifampicin and ethambutol in mycobacterial disease. Am J Respir Crit Care Med. 1994 ; 149 : 815-7.
56. Léophonte P, Didier A, Carré P, Pouchelon E, Rouquet RM. Modalités thérapeutiques de la tuberculose pulmonaire. Rev Prat. 1990 ; 40 : 719-24.
57. OMS. Profil de la tuberculose à Madagascar. OMS. 2016. Consultable à l'URL : [www.who.int/tb/data](http://www.who.int/tb/data).

58. Bonnetblanc JM, Modules transdisciplinaires : module 11 : Synthèse clinique et thérapeutique : Iatrogénie, diagnostic et prévention : toxidermies médicamenteuses. Ann Dermatol Venereol. 2012 ; 139 : A172-8.
59. Kouassi KA, Kassi K, Kouakou B. Drugs effects in VIH patients : 43 cas in dermatologycal center of Treichville. Rev Int Sc Med 2013 ; 15(3) : 217-21.
60. Raberahonana M, Ranaivo IM, Sendrasoa FA, Andrianjafison F, Ramarozatovo LS, Rapelanoro RF. Les toxidermies graves vues à l'USFR Dermatologie Befelatanana Antananarivo. Ann Dermatol Vénér. 2013 avril; 140(S1): S91.
61. Descamps V, Ranger-Rogez S, Musette P, Barbaud A. Le DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Rev Rhum. 2011 ; 78 : 197-200.
62. Ruyer O, Kalakhy R, Badie J, Feissel M, Duchenne F, Simon G, et al. DRESS : une entité diagnostique et un profil évolutif à connaitre : A propos de cinq cas. Rev Med Interne 2006 ; 27 : S336- S418.
63. Cacoub P, Musette P, Descamps V. The DRESS syndrome : A litterature review. Am J Med. 2011 ; 124(7) : 588-97.
64. Saka B, Barro-Traore F, Atadokpe de FA, et al. Stevens-Johnson and TEN in sub-saharian Africa: a multicentric study in four countries. Int J Dermatol. 2013 ; 52 : 575-79.
65. Salami TA, Asalu AF, Samuel SO. Prevalence of cutaneous drug eruptions in adult Nigerians with HIV/AIDS. Niger Postgrad Med J. 2010 ; 17 : 160-3.
66. Yip LW, Thong BY, Lim J, Tan AW, Wong HB, Handa S, et al. Ocular manifestations and complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an Asian series. Allergy 2007 ; 62 : 527-31.

67. Yamane Y, Aihara M, Ikezawa Z. Analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan from 2000 to 2006. *Allergol Int* 2007 ; 56 : 419-25.
68. Saka B, Kombate K, Mouhari-Toure . Syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique en milieu hospitalier à Lome (Togo) : étude rétrospective de 89 cas. *Med Trop* 2010 ; 70 : 255-8.
69. Sanmarkan AD, Sori T, Thappa DM, Jaisankar T J. Retrospective analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis over a period of 10 years. *Indian J Dermatol* 2011; 56 : 25-9.
70. Bahar F, Firoz MD, MPH, Jeffrey Scott Henning. Toxic epidermal necrolysis: Five years of treatment experience from a burn unit. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 630-5.
71. Pitche P, Thamdja S, Amanga Y, Tchangai-Walla K. Activité en dermatologie. *Nouv Dermatol* 1997 ; 16 : 369-73.
72. Fritsch P, Maldonado R. Erythema Multiforme, Stevens-Johnson Syndrome, and Toxic Epidermal Necrolysis. 6<sup>th</sup> edition. New York: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine ; 2003 : 543-57.
73. Revuz J, Penso D, Roujeau JC, Guillaume JC, Payne CR, Wechsler J, et al. Toxic epidermal necrolysis. Clinical findings and prognosis factors in 87 patients. *Arch Dermatol*. 1987 ; 123 : 1160-65.
74. Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, Fagot JP, Bouwes-Bavinck JN, Sidoroff A et al. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol*. 2008 ; 58 : 25-32.
75. Yamane Y, Aihara M, Ikezawa Z. Analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan from 2000 to 2006. *Allergol Int*. 2007 ; 56 : 419-25.

76. Mame Thiero D, On S, Thiero Ndiaye S, Ndiaye B. Syndrome de Lyell au Senegal: responsabilité de la thiacetazone. Ann Dermatol Venereol. 2001 ; 128 : 1305-7.
77. Schöpf E, Stüthmer A, Rzany B, Victor N, Zentgraf R, Kapp JF. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: an epidemiologic study from West Germany. Arch Dermatol. 1991 ; 127 (6): 839-42.
78. Wetterwald E, Chosidow O, Bachot N, Roujeau JC. Syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique. EMC, Dermatologie. 2001 ; 98-270-A-10 : 13.
79. Puzenat E, Humbert PH, Bonnetblanc JM, Crickx B, Roujeau JC. Erythrodermie. Ann Dermatol Venereol. 2002 ; 129 : 2S207-209.
80. Wolf R, Orion E, Marcos B, Matz H. Life threatening acute adverse cutaneous drug reactions. Clin Dermatol. 2005 ; 23 : 171-81.
81. Viard L. Inhibition of TEN by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. Science. 1998 ; 282 : 490-93.

## **ANNEXE**

**FICHE D'ENQUETE : TOXIDERMIES GRAVES DANS LE SERVICE DE  
DERMATOLOGIE CHU-JRB**

I. Identification du patient : Fiche  
N° .....

Sexe : Age :

Profession :

Adresse :

Tel :

Statut matrimonial : Célibataire /\_\_/ marié(e) /\_\_/ divorcé /\_\_/ veuf (ve) /\_\_/

II. Diagnostic clinique :

- Circonstances d'apparition : Automédication /\_\_/ Prescription médicale /\_\_/  
Si automédication ? D'où proviennent ces médicaments ? : Pharmacie /\_\_/ Stock à  
la maison /\_\_/ Vente illicite /\_\_/
- Délai d'apparition par rapport à la prise  
médicamenteuse.....
- Liste des médicaments consommés avant l'apparition de l'éruption :  
-  
-  
-  
-  
-  
-  
-
- Tares associés : Atopie /\_\_/ Epilepsie /\_\_/ HTA /\_\_/ Diabète /\_\_/ Tuberculose  
pleuro-pulmonaire /\_\_/ Insuffisance rénale /\_\_/ Cardiopathie /\_\_/ Infection VIH /\_\_/  
Parasитoses (lesquels ?).....Autres tares  
associés.....
- Polymédication : Oui /\_\_/ Non /\_\_/
- Aspect clinique :
  - Type de lésion :  
○ Atteintes muqueuses :  
Oculaires.....  
Pharyngée.....  
Labiales.....  
Génitales.....

Buccale.....  
Urinaire.....

- Signes associés : Fièvre :.....°C AEG /\_\_/ Syndrome pseudo grippal /\_\_/  
Prurit /\_\_/ Ictère /\_\_/  
○ Signes extra cutanés :

Œdème du visage /\_\_/  
Adénopathies /\_\_/ nombres.....localisations.....  
Hépatomégalie /\_\_/  
Atteintes respiratoires.....  
Atteintes cardiaques.....  
Arthralgies /\_\_/ localisations.....

**III. Examen paraclinique :**

- Bilan biologique :
  - NFS :.....  
.....  
.....
  - VS :.....
  - ASAT :.....ALAT :.....  
.....
  - Crétatinninémie :.....DFG :.....ml/mn
- Bilan radiologique :
  - Radiographie du thorax :.....
- Biopsie cutanée : Oui /\_\_/ Non /\_\_/  
Si Oui ?Résultat examen anatomo-pathologique.....  
.....  
.....

**IV. Diagnostic retenu (Type de toxidermies) :.....**

**V. Médicaments responsable (imputabilité)**

:.....  
.....  
.....

**VI. Prise en charge thérapeutique :**

.....  
.....  
.....  
.....  
.....

VII. Evolution après traitement :

Guéri /\_\_/\_

Perdu de vue /\_\_/\_

Décédé /\_\_/\_

VIII. Nombre de jours d'hospitalisation : .....

IX. Complications : Oui /\_\_/\_ Non /\_\_/\_

Si Oui ?

Lesquels.....

.....

.....

## VELIRANO

Eto anatrehan' Andriamanitra Andriananahary, eto anoloan'ireo mpampianatra ahy, sy ireo mpiara-mianatra tamiko eto amin'ity toeram-pianarana ity, ary eto anoloan'ny sarin'i HIPPOCRATE.

Dia manome toky sy mianiana aho, fa hanaja lalandava ny fitsipika hitandrovana ny voninahitra sy ny fahamarinana eo am-panatontosana ny raharaha-pitsaboana.

Hotsaboiko maimaimpoana ireo ory ary tsy hitaky saran'asa mihoatra noho ny rariny aho, tsy hiray tetika maizina na oviana na oviana ary na amin'iza na amin'iza aho mba hahazoana mizara ny karama mety ho azo.

Raha tafiditra an-tranon'olona aho dia tsy hahita izay zava-miseho ao ny masoko, ka tanako ho ahy samy irery ny tsiambaratelo haboraka amiko ary ny asako tsy avelako hatao fitaovana hanatontosana zavatra mamoafady na hanamorana famitankeloka.

Tsy ekeko ho efitra hanelanelana ny adidiko amin'ny olona tsaboiko ny anton-javatra ara-pinoana, ara-pirenena, ara-pirazanana, ara-pirehana ary ara-tsaranga.

Hajaiko tanteraka ny ain'olombelona na dia vao notorontoronina aza, ary tsy hahazo mampiasa ny fahalalako ho enti-manohitra ny lalàn'ny maha olona aho na dia vozonana aza.

Manaja sy mankasitraka ireo mpampianatra ahy aho, ka hampita amin'ny taranany ny fahaizana noraisiko tamin'izy ireo.

Ho toavin'ny mpiara-belona amiko anie aho raha mahatanteraka ny velirano nataoko.

Ho rakotry ny henatra sy horabirabian'ireo mpitsabo namako kosa aho raha mivadika amin'izany.

**PERMIS D'IMPRIMER**

LU ET APPROUVE

Le Directeur de Thèse

Signé : Professeur RAMAROZATOVO Lala Soavina

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Le Doyen de la Faculté de Médecine d'Antananarivo

Signé : Professeur SAMISON Luc Hervé

Name and First name: ANDRIAMANANTSARA Lovatiana Lahaina

Title of thesis: « SEVERE CUTANEOUS ADVERSE DRUG REACTIONS AT UNIVERSITY HOSPITAL JOSEPH RASETA BEFELATANANA»

**Rubric:** MEDICINE

**Number of pages:** 87

**Number of table:** 35

**Number of figures:** 20

**Number of annexes:** 1

**Number of bibliographical references:** 80

## **SUMMARY**

**Introduction:** Severe cutaneous adverse drug reactions are rare but they can compromise the vital prognosis. The objective of our assessment is to report the severe cutaneous drug reactions 'cases which were observed in the Dermatology department of Befelatanana university hospital in Antananarivo.

**Patients and method:** This one was a retrospective descriptive study over one period going of the month of May 2015 in the month of April 2016.

**Results:** Forty two of toxidermia were registered within the service, with 1,28% as frequency. The mean age adverse was 33, 6 years, sex-ratio: 0, 55. The pattern of cutaneous adverse reactions were as follow: drug rash with eosinophilia and systemic symptoms in 11 cases, toxic epidermal necrolysis in 25 cases, erythroderma in 3 cases and others in 3 cases. Antiepileptics were implicated in 66, 67% of cases in particular Carbamazépin and Phenobarbital, antitubercular in 11, 91% and antibiotics in 9,52%. Avoiding of the drug in question constitutes the first and the most important therapeutic step.

**Conclusion:** The information about these secondary effects is an obligation for the medical personnel and all the drug users.

**Keywords:** Severe cutaneous adverse drug reactions, epidemiology, medicine, hospitalization, pharmacovigilance

**Director of thesis:** Professor RAMAROZATOVO Lala Soavina.

**Reporter of thesis:** Doctor RANAIVO Irina Mamisoa

**Address of author:** Lot III D 50 Ankadilalana



Noms et Prénoms : ANDRIAMANANTSARA Lovatiana Lahaina

Titre de la thèse : « LES TOXIDERMIE GRAVES VUES A L'USFR EN DERMATOLOGIE DU CHU/JRB »

**Rubrique :** MEDECINE

**Nombre de pages :** 87

**Nombre de tableau :** 35

**Nombres de figures :** 20

**Nombre d'annexe :** 1

**Nombres de références bibliographiques :** 80

## RESUME

**Introduction :** Les toxidermies médicamenteuses graves sont des réactions idiosyncrasiques aiguës, peu fréquentes mais elles peuvent compromettre le pronostic vital. L'objectif de notre étude était de rapporter les cas de toxidermies médicamenteuses graves vues au service de Dermatologie-Centre Hospitalier Universitaire Joseph Raseta Befelatanana.

**Méthodes et patients :** Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive au service de Dermatologie CHU-JRB, sur une période de 24 mois de Mai 2015 à Avril 2016.

**Résultats :** quarante deux cas de toxidermies ont été enregistrés dans le service avec fréquence de 1,28%. L'âge moyen était de 33,6 ans, le sex-ratio : 0,55. On a noté 11 cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, 25 cas de nécrolyse épidermique toxique, 3 cas d'erythrodermie, 3 cas d'autres toxidermies graves. Les antiépileptiques étaient incriminés dans 66,67% des cas en particulier Carbamazépine et Phénobarbital, les antituberculeux dans 11,91% des cas et les antibiotiques dans 9,52% des cas. L'arrêt du médicament responsable constitue la pierre angulaire du traitement.

**Conclusion :** L'information de ces effets secondaires est une obligation des personnels médicaux et tous ceux qui manipulent les médicaments.

**Mots clés :** Toxidermies graves, épidémiologie, médicaments, hospitalisation pharmacovigilance

**Directeur de thèse:** Professeur RAMAROZATOVO Lala Soavina.

**Rapporteur de thèse:** Docteur RANAIVO Irina Mamisoa

**Adresse de l'auteur:** Lot III D 50 Ankadilalana

