

Sémiologie des toxidermies de mécanisme immuno-allergique

Nadia Raison-Peyron,¹ Annick Barbaud² et Pascal Demoly³

¹Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Eloi – CHU Montpellier

²Service de Dermatologie, Hôpital Fournier - Nancy

³Exploration des allergies -Maladies Respiratoires – INSERM U454 -Hôpital Arnaud de Villeneuve - CHU Montpellier

On appelle toxidermie l'ensemble des effets indésirables à expression cutanée faisant suite à une prise par voie systémique de médicaments. Ce terme n'implique par conséquent aucune notion de physiopathologie.

Les toxidermies peuvent en effet être sous-tendues par un mécanisme immuno-allergique (urticairien/angio-œdème aux pénicillines par exemple) ou d'autres mécanismes : toxique (ex les réactions phototoxiques), surcharge ou thésaurisme (ex l'argyrie : accumulation de dépôts cutanés argentiques), libération pharmacologique de médiateurs mastocytaires (urticairien aux dérivés codéinés par exemple)...

Sommaire

Les principales toxidermies de mécanisme supposé immuno-allergique sont :

- 1. Exanthème maculo-papuleux (EMP)
- 2. Urticairien et angio-œdème
- 3. Erythème pigmenté fixe
- 4. Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)
- 5. Syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell
- 6. Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)
- 7. Photo-allergie médicamenteuse
- 8. Purpura vasculaire médicamenteux

1. Exanthèmes maculo-papuleux

- Ce sont les formes les plus fréquentes des toxidermies (40-50% des notifications aux centres de pharmacovigilance).

Leur aspect clinique est souvent très polymorphe, en même temps ou successivement, associant des macules, des papules, par endroits urticariennes, de coloration rose-rouge, parfois purpuriques.

Ce polymorphisme lésionnel, l'absence d'érythème, le prurit s'il existe (en pratique même dans des EMP médicamenteux diffus il manque souvent), l'absence ou la discrétion de la fièvre sont en faveur d'une toxidermie plutôt que d'une éruption virale ou toxique (à streptocoques, staphylocoques).



Figure 1

- Ces éruptions surviennent en général 5 à 15 jours après le début du traitement inducteur mais des délais plus courts ou plus longs sont possibles. En cas de réintroduction, le délai est court : 2 à 3 jours après la 1ère prise médicamenteuse, voire quelques heures.
- L'éruption disparaît sans séquelles en 2 à 10 jours.
- **Certains signes cliniques de gravité sont à rechercher systématiquement :**
 - sensation de brûlures
 - éruption douloureuse
 - étendue des lésions cutanées (>60% de la surface corporelle), voire érythrodermie
 - présence de lésions muqueuses

- œdème du visage
- polyadénopathie
- décollement cutané (signe de Nikolsky positif)
- altération de l'état général
- fièvre à 40°C
- atteinte polysystémique (bronchopulmonaire, rénale...)

Même si ces événements sont rares, le risque reste présent et imprévisible. Une toxidermie grave (Lyell, Stevens-Johnson, DRESS) peut en effet débuter par un exanthème maculo-papuleux et ces signes de gravité doivent être recherchés systématiquement.

- L'histologie cutanée est en général peu contributive car elle montre des anomalies souvent discrètes et peu spécifiques tels un infiltrat lympho-histiocytaire et à éosinophiles périvasculaire (\pm extravasation de globules rouges), une vacuolisation de la membrane basale, une nécrose kératinocytaire monocellulaire, une exocytose lymphocytaire.

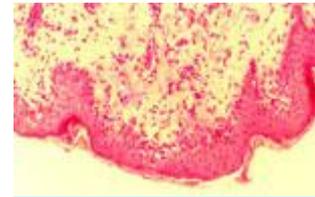


Figure 2
Cliquez pour agrandir

- Les principaux diagnostics différentiels sont :
 - **Les exanthèmes viraux** : les virus responsables d'éruptions maculo-papuleuses sont très nombreux (Parvovirus B19, échovirus, cytomégalovirus, Epstein-Barr virus, entérovirus...). On peut retrouver la notion de contagé. A l'inverse des exanthèmes maculopapuleux médicamenteux, le prurit est en général absent, il y a souvent un exanthème, les lésions cutanées sont plus monomorphes, la fièvre plus élevée. Certaines éruptions virales ont un tableau clinique évocateur, en particulier chez l'enfant. C'est le cas du mégalérythème épidémique, du syndrome de Gianotti et Crosti, de l'exanthème subit.



Figure 3
Cliquez pour agrandir



Figure 4



Figure 5
Cliquez pour agrandir

- Cependant, la situation est parfois complexe car l'infection virale peut favoriser une rupture transitoire de la tolérance vis à vis d'un médicament et la survenue d'un exanthème médicamenteux.

- **Les exanthèmes toxiques** : ils sont dus à la libération de toxines streptococciques ou staphylococciques à partir d'un foyer infectieux. Ils sont surtout scarlatiniformes, sans intervalle de peau saine, à renforcement dans les plis, avec un aspect granité de la peau au toucher. La desquamation secondaire est importante surtout aux extrémités.

2. Urticaires et angio-œdèmes

[\[Retour au sommaire de l'article\]](#)

Ils correspondent à environ 20% des notifications aux centres de pharmacovigilance.

- L'aspect clinique d'une urticaire aiguë d'origine médicamenteuse est habituellement non discriminant. Comme toute urticaire, il s'agit de papules érythémateuses, oedémateuses plus ou moins confluentes en plaques, à contours géographiques, mobiles et fugaces, prurigineuses.



Figure 6
Cliquez pour agrandir

L'angio-œdème est un œdème de l'hypoderme et du derme donnant une sensation de tension. La peau est de couleur normale ou blanche, non prurigineuse. Tous les territoires cutanés peuvent être atteints ainsi que les muqueuses. Le pronostic vital peut être mis en jeu en cas d'association à un angio-œdème oropharyngé ou à un choc anaphylactique.

- Les délais d'apparition les plus caractéristiques entre l'introduction du médicament et l'apparition de l'urticaire sont en général courts, de quelques heures, parfois de quelques minutes.
- Il faut faire attention si les lésions urticariennes sont fixes (chaque lésion demeurant à la même place durant plus de 24 heures), si le prurit est absent, si les lésions prennent un caractère ecchymotique, en raison du risque de maladie sérique ou de pseudo-maladie sérique. Il existe souvent un contexte évocateur (arthralgies ou arthrites, fièvre, polyadénopathies...). Les lésions surviennent en général au 7e ou 8e jour de traitement.



Figure 7
Cliquez pour agrandir

3. Erythème pigmenté fixe

[\[Retour au sommaire de l'article\]](#)

- C'est la seule dermatose dont l'origine est toujours médicamenteuse.
- Le début est brutal par un prurit ou une sensation de brûlure localisés.
- Le délai de survenue par rapport à la prise médicamenteuse est court : moins de 48h.
- Ce sont des plaques ovalaires (1 à 10) de quelques cm de diamètre, érythémato-violacées ou brunes, oedémateuses, parfois vésiculeuses ou bulleuses, souvent douloureuses.



Figure 8

- Les topographies préférentielles sont les régions péri-orificielles du visage (lèvres), les régions génitales et périnéales (mais l'atteinte muqueuse est rarement plurifocale).
- Les formes graves sont exceptionnelles et correspondent à l'érythème pigmenté fixe bulleux généralisé.
- Il n'y a pas ou peu de signes systémiques.
- L'évolution est en règle favorable en quelques jours avec des séquelles pigmentées.
- Les formes non pigmentées sont possibles.

- En cas de réintroduction, les récurrences se font aux mêmes endroits (avec parfois en plus apparition de lésions sur de nouveaux sites).

4. Syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell

[\[Retour au sommaire de l'article\]](#)

- Variante d'une même maladie, ces syndromes se distinguent par l'étendue des décollements cutanés.
- Le signe de Nikolsky est positif (décollement bulleux après une forte pression avec les doigts en peau apparemment saine).
- Le début est marqué par des symptômes peu spécifiques (fièvre, picotements oculaires, angine, éruption érythémateuse...) précédant de 1 à 3 jours les lésions cutanéomuqueuses caractéristiques.
- Le délai d'apparition entre la prise médicamenteuse et la réaction est en moyenne de 7 à 21 jours.
- L'histologie cutanée est caractéristique avec une nécrose sur toute la hauteur de l'épiderme.
- **Le syndrome de Stevens-Johnson** se traduit cliniquement par,



Figure 9



Figure 10
Cliquez pour
agrandir

- des macules érythémateuses ou purpuriques, souvent confluentes, parfois en cocardes atypiques ('atypiques' car non papuleuses et/ou existence de 2 zones concentriques seulement).
 - des localisations préférentielles : tronc, racine des membres ou parfois atteinte beaucoup plus diffuse
 - un pourcentage de surface cutanée décollée inférieur à 10% de la surface corporelle totale
- **Le syndrome de Lyell ou nécrolyse épidermique toxique** se traduit cliniquement par,
 - des bulles flasques, des zones de décollement épidermique laissant le derme à nu, surtout aux points de pression
 - un pourcentage de surface cutanée décollée supérieur à 30% de la surface corporelle totale
 - une extension rapide des lésions cutanées en 2 à 3 jours, parfois en quelques heures, prenant un aspect en "linge mouillé".



Figure 11

- C'est une urgence dermatologique.
- une atteinte muqueuse plurifocale quasi constante à type d'ulcérations douloureuses d'évolution nécrotique
- une atteinte systémique possible : digestive, pulmonaire, rénale et hématologique
- des décès dans 20 à 25% des cas, par infection, détresse respiratoire aiguë ou défaillance polyviscérale. Il survient dans 5% des syndromes de Stevens-Johnson, dans 40% des syndromes de Lyell et dans 10-15% des formes de passage (entre 10 et 30% de surface corporelle décollée)
- en cas d'évolution favorable, cicatrisation cutanée en 3 semaines, beaucoup plus lente pour les lésions muqueuses
- des séquelles cutanées hypo ou hyperpigmentées fréquentes et des séquelles oculaires dans la moitié des cas

• **Les principaux diagnostics différentiels :**

- entre l'érythème polymorphe et le syndrome de Stevens-Johnson : Il s'agit en fait de 2 entités totalement différentes. La définition de l'érythème polymorphe est clinique. C'est une éruption à prédominance acrale, symétrique, faite de cocardes typiques c'est-à-dire comportant 3 zones concentriques : un centre vésiculo-bulleux ou nécrotique, 2 anneaux dont l'intermédiaire est papulo-oedémateux et le périphérique érythémateux. L'érythème polymorphe peut comporter des lésions muqueuses érosives essentiellement buccales.
- La fièvre est possible. Il n'y a pas d'atteinte systémique. L'étiologie est infectieuse, dominée par l'herpès virus simplex mais pas uniquement. L'évolution est en règle bénigne en 2 à 4 semaines. Les récurrences sont fréquentes.
- entre l'épidermolyse staphylococcique et le syndrome de Lyell : Le décollement cutané de l'épidermolyse staphylococcique est beaucoup plus superficiel (sous-corné). En cas de doute, la biopsie
- cutanée affirme le diagnostic. Le contexte est tout à fait différent (enfant (il y a des cas jusqu'à 10 ans), porte d'entrée infectieuse, fièvre élevée).
- entre les dermatoses bulleuses auto-immunes, en particulier le pemphigus vulgaire et le syndrome de Lyell : il n'y a pas de nécrose de l'épiderme et on retrouve des dépôts d'anticorps en immunofluorescence directe.



Figure 12
Cliquez pour agrandir



Figure 13
Cliquez pour agrandir



Figure 14
Cliquez pour agrandir

5. Pustulose exanthématique aiguë généralisée

[\[Retour au sommaire de l'article\]](#)

- Il s'agit d'une éruption à début brutal, disséminée, oedémateuse, rapidement recouverte de pustules non folliculaires stériles, de petite taille (0.3-0.5 mm de diamètre), superficielles, sur fond érythémateux.



Figure 15

- De topographie préférentielle : tronc, grands plis.
- Parfois associée à : un purpura, des vésicules, des bulles, un œdème de la face et des mains, des coardes atypiques, une atteinte muqueuse dans 20% des cas (surtout buccale).
- Avec fièvre élevée quasi constante.
- Sur le plan biologique, il existe : hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles.
- Sur le plan histologique, on retrouve l'accumulation de polynucléaires neutrophiles dans la partie superficielle de l'épiderme.
- La résolution est spontanée et rapide, en moins de 15 jours, suivie d'une desquamation.
- Le délai entre la prise du médicament et la survenue de l'éruption est en général court (moins de 2 jours), plus rarement délai de 2 à 3 semaines correspondant probablement à une 1ère exposition.
- Les diagnostics différentiels sont :
 - le psoriasis pustuleux : début moins brutal, lésions cutanées moins polymorphes, pas de prise médicamenteuse préalable, guérison plus lente. Mais il faut noter que la PEAG survient sur un terrain psoriasique dans 1/3 des cas.
 - les PEAG d'autres étiologies (virales en particulier)
 - l'érythème mercuriel



Figure 16
[Cliquez pour agrandir](#)

6. Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse

[\[Retour au sommaire de l'article\]](#)

- Est également appelé DRESS pour Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms

- Son début est brutal, 2 à 6 semaines après le début du médicament en cause.

- L'éruption est maculo-papuleuse étendue, parfois généralisée, débutant le plus souvent à la partie haute du corps. L'évolution vers l'érythrodermie est possible.

- Le prurit peut être intense.

- Un œdème du visage et du cou est fréquent.

- Des pustules initiales (en général peu nombreuses) ou un aspect scarlatiniforme ou la présence de cocardes atypiques sont possibles.

- L'atteinte muqueuse est fréquente, de même qu'une polyadénopathie douloureuse, des myalgies et une hépato-splénomégalie.

- Des signes généraux sont toujours présents, marqués par une importante altération de l'état général, une fièvre élevée.

- D'autres atteintes viscérales sont possibles : néphrite interstitielle, pneumopathie interstitielle à éosinophiles, péricardite, myocardite à éosinophiles, thyroïdite...

- Sur le plan biologique, on retrouve une hyperleucocytose avec lymphocytes activés et hyperéosinophilie (parfois $>1500/\text{mm}^3$), hépatite cytolitique. Ainsi, devant une éruption cutanée avec signes de gravité clinique, il faut demander une NFS et un dosage des enzymes hépatiques.

- La mortalité est d'environ 10% (par hépatite ou myocardite).

- La guérison est lente, en plusieurs semaines ou mois, parfois entrecoupée de poussées.

- La corticothérapie générale est préconisée en cas d'atteintes viscérales, au début de la maladie, mais des rebonds sont possibles et des controverses dans ce domaine existent.

- L'histologie cutanée est souvent non spécifique.

- Récemment, il a été mis en évidence une association à des infections virales (surtout HHV6) comme co-facteur de cette toxidermie. Les évolutions prolongées, les rechutes à distance des prises médicamenteuses pourraient être dues à des résurgences virales.



Figure 17
Cliquez pour agrandir

7. Réactions photo-allergiques

[\[Retour au sommaire de l'article\]](#)

- Elles ne surviennent que chez les sujets préalablement sensibilisés.

- Il s'agit d'un érythème, d'un œdème, ou d'un aspect eczématiforme débordant en général les zones photo-exposées.



- L'évolution est en règle favorable après éviction de la molécule photo-allergisante.
- Le délai de survenue est situé entre 5 et 21 jours en cas de première prise et 24 heures si réintroduction chez un sujet préalablement sensibilisé.
- Le principal diagnostic différentiel : les réactions photo-toxiques. Celles-ci sont fréquentes, surviennent chez tous les individus, sans prédisposition particulière, à condition que le médicament photosensibilisant s'accumule dans la peau et que l'irradiation soit suffisante. Le tableau clinique classique est celui d'un "super coup de soleil", respectant les zones non photo-exposées, avec érythème, œdème, voire des bulles, quelques heures après l'exposition solaire. L'évolution se fait vers la desquamation et la pigmentation.



8. Purpuras vasculaires médicamenteux

[\[Retour au sommaire de l'article\]](#)

- Un purpura est la traduction clinique de l'extravasation des globules rouges en dehors des vaisseaux sanguins. A la différence de l'érythème, il ne s'efface pas à la vitropression.
- Le purpura vasculaire d'origine médicamenteuse n'a pas de caractéristique propre.
- Les lésions cutanées sont purpuriques, palpables et sensibles, pouvant évoluer vers la nécrose ou des bulles.



Figure 21



Figure 22
Cliquez pour agrandir

- Des signes systémiques d'accompagnement peuvent être présents (avec fièvre, malaise, céphalées, arthralgies, myalgies, dyspnée, douleurs abdominales, neuropathie périphérique), de même qu'une atteinte rénale ou hépatique.
- Le diagnostic différentiel se fait avec les autres causes de vasculite leucocytoclasique (infectieuse, cancéreuse, auto-immune notamment). Au sein de celles-ci, les causes médicamenteuses sont rares (10% des vascularites).
- Le délai de survenue des lésions est de 7 à 21 jours en cas de première prise et de moins de 3 jours si c'est une ré-administration.



Figure 23
Cliquez pour agrandir

Pour en savoir plus

[\[Retour au sommaire de l'article\]](#)

La Revue du Praticien : Réactions cutanées aux médicaments, juin 2000, 15 ; 50 (12) : 1300 - 1337.

La Pathologie Dermatologique en Médecine Interne (D Bessis, JJ Guilhou), éd Arnette, 1999 :
Toxidermies, JC Roujeau, 653-65.

Annales de Dermatologie, 2000 : Les toxidermies médicamenteuses, Collège des Enseignants de
Dermato-Vénérologie, hors série n°1, 127 : A46-52.

Concours Médical : Démarche diagnostique devant une toxidermie (A.Barbaud), 2002, in press.

Date de publication : 19-02-2003