

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI TIZI-OUZOU



Faculté de médecine  
Département de pharmacie



Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de  
Docteur en Pharmacie

Intitulé du thème

**État des lieux des toxidermies  
médicamenteuses au niveau du CHU de  
TIZI-OUZOU**

Réalisé par :

Melle MECHERI Rym

Melle MABED Lyticia

Melle MEZIANE Lisa

Mr SILI Amine

Soutenu le : 01/12/2020

Devant le jury :

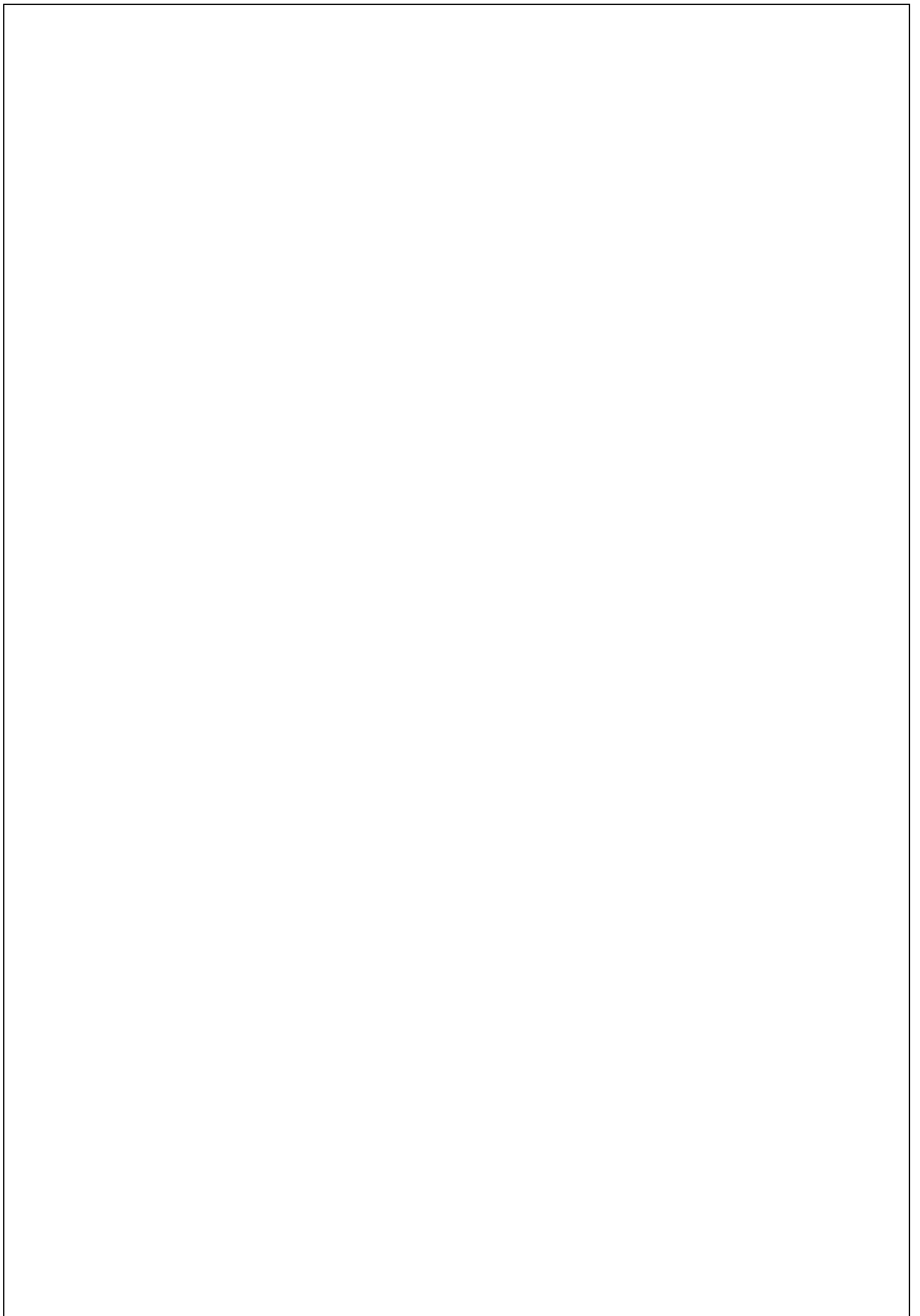
**Présidente** Dr. TAKHEROUBT Saliha, Maitre assistante en Dermatologie.

**Examinatrice** Dr. SEKOUANE Rachida, Assistante Santé publique en Dermatologie.

**Promoteur** Pr. BELKACEM Ali Ouramdane, Maitre de conférences classe A. Chef de service de dermatologie CHU Tizi-Ouzou.

**Co-promotrice** Dr. TAZEKRITT Saliha, Assistante en pharmacologie.

2019/2020



# Remerciements

*Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.*

*Au terme de ce travail, on tient à remercier toute l'équipe pédagogique de la faculté de médecine département de pharmacie de l'université Mouloud MAMMARI de Tizi-Ouzou pour avoir assuré la partie théorique de notre formation, ainsi que Pr BELKACEM chef de service de dermatologie de l'unité de BELLOUA du CHU TIZI-OUZOU et tout le personnel du service de dermatologie qui nous a permis d'assurer la partie pratique de notre travail et qui nous a bien accueillis durant notre stage pratique.*

*Nous tenons particulièrement à adresser nos plus vifs remerciements à notre promoteur Pr. BELKACEM ainsi qu'à notre co-promotrice Dr TAZEKRITT, avec qui nous avons eu l'honneur de travailler, pour leur bienveillance, leur soutien, leur assistance, et tous les efforts qu'ils n'ont pas ménagés pour que ce travail aboutisse malgré les difficultés rencontrées.*

*Nous remercions également Dr TAKHEROUBT et Dr SEKOUANE d'avoir consacré leur temps pour faire partie du jury.*

*Nous tenons à exprimer nos profonds remerciements à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.*

*Nous exprimons toute notre gratitude et sincères remerciements à l'égard de nos parents que nous ne saurions jamais assez remercier pour leurs soutiens, encouragements, bienveillances, et tout simplement pour leur présence à nos côtés*

# Dédicaces

*Je dédie ce modeste travail accompagné d'un profond amour :*

*A mes chers parents aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être ; Je vous remercie pour tout le soutien*

*et l'amour que vous me portez*

*depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagnera toujours.*

*A mes chères sœurs de cœurs Hanane, Widad, Lila qui m'ont toujours soutenue et qui ont toujours été là pour moi je ne saurais jamais vous remercier assez.*

*A mon cher oncle Ali et sa femme Aldjia.*

*A mes amies Imane ; Nina ; Lisa ; Lyticia qui font partie de ces personnes rares par leurs gentillesse, leur tendresse et leurs grands cœurs qu'elles trouvent ici le témoignage de tout mon amour et toute ma reconnaissance pour leur inlassable soutien.*

*A la mémoire de mon grand-père paternel puisse Dieu vous avoir en sa sainte miséricorde et que ce travail soit une prière pour votre âme.*

*A l'équipe avec qui j'ai pu réaliser ce travail Lisa, lyticia et Amine*

*A tout ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer. A tous mes enseignants tout au long de mes études.*

*A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

*Rym*

# Dédicaces

*Je dédie ce modeste travail accompagné d'un profond amour :  
A mes chers parents aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être ; Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagnera toujours.*

*A ma tante Hakima, son marie Bachir ainsi que leurs filles sans oublier mes chers oncles.*

*A mes amise Ikram et Lilya, ainsi que Hamza qui font partie de ces personnes rares par leurs gentillesse, leur tendresse et leurs grands cœurs qu'elles trouvent ici le témoignage de tout mon amour et toute ma reconnaissance pour leur inlassable soutien.*

*A l'équipe avec qui j'ai pu réaliser ce travail Lisa, lyticia et Amine  
A tout ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer. A tous mes enseignants tout au long de mes études.*

*A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

*Lyticia*

# *Dédicaces*

*Je dédie ce travail à mes chers parents pour leur soutien interminable et leur précieux conseils, ainsi qu'à mes sœurs Lina et Sarah.*

*À ma chère tante Samia*

*À mes consœurs Rym, Lyticia et Lisa*

*À mes amis Ayoub, Yasser, Zakaria et Riad ainsi qu'à toute personne ayant contribué de près ou de loin dans la réalisation de ce travail.*

*Amine*

# *Dédicaces*

*Je dédie cet ouvrage*

*À mes chers parents qui m'ont soutenue et encouragée durant toute  
mes années d'études*

*À mes sœurs que j'ai de très chères Lynda et Ines*

*À mes collègues Rym, Lyticia et Amine*

*À ma douce Sabrina qui m'est plus qu'une soeur*

*À mes chères amies Lydia et Lina*

*À la mémoire de mes grands-parents qui, j'espère, de là où ils sont,  
apprécie ce geste humble témoin de ma reconnaissance.*

*Ainsi qu'à toute personne ayant contribué de près ou de loin dans la  
réalisation de ce modeste travail.*

*Lisa*

# **TABLE DES MATIERES**

<b>RÉSUMÉ</b>	<b>11</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b>	<b>12</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b>	<b>14</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b>	<b>16</b>
<b>Introduction</b>	<b>1</b>
<b>PARTIE I : REVUE DE LA LITTÉRATURE</b>	<b>1</b>
CHAPITRE I	2
Toxidermies médicamenteuses	2
I. La peau	16
I.1. Définition	16
I.2. Rappel anatomique et physiologique	16
II. Généralités sur les toxidermies médicamenteuses	17
II.1. Définition des toxidermies	17
II.2. Données épidémiologiques	18
II.3. Physiopathologie :	19
III. Formes clinique :	26
III.1. Exanthème maculo-papuleux (EMP)	26
III.2. Syndrome de Stevens Johnson (SSJ) et nécrolyse épidermique toxique (NET/LYELL)	27
III.3. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptom (DRESS)	29
III.4. Pustulose exanthématique aiguë (PEAG)	30
III.5. Erythème pigmenté fixe (EPF)	31
III.6. Urticatoire, angioœdème et anaphylaxie	32
III.7. Photosensibilité	33
IV. Diagnostique et prise en charge thérapeutique	34
IV.1. Démarche diagnostique (27)	34
IV.2. Prise en charge thérapeutique	35
Chapitre II : Pharmacovigilance	37
I. L'effet indésirable médicamenteux	38
I.1. Définition de l'effet indésirable médicamenteux	38
I.2. Mécanisme de survenue (étiologie)	39
I.3. Classification des effets indésirables médicamenteux	40
II. Notions de pharmacovigilance	41
II.1. Définition de la pharmacovigilance :	41

II.2.	Imputabilité médicamenteuse _____	42
<b>Partie pratique : étude statistique et étude de cas _____</b>		<b>46</b>
I.	Patients et méthodes _____	47
II.3.	Type de l'étude _____	47
II.4.	Période de l'étude _____	47
II.5.	Lieu de l'étude _____	47
II.6.	Population de l'étude _____	47
II.7.	Méthode de l'étude _____	48
III.	Résultats _____	53
III.1.	Données démographiques _____	53
III.2.	L'origine du patient et le motif de consultation _____	56
III.3.	Formes cliniques _____	58
III.4.	Pathologies sous-jacentes _____	59
III.5.	Facteurs favorisants _____	61
III.6.	Les classes thérapeutiques des médicaments incriminés _____	62
III.7.	Les médicaments incriminés : _____	65
III.8.	Délais de déclaration _____	66
III.9.	Durée d'hospitalisation _____	67
III.10.	L'évolution de la toxidermie _____	68
III.11.	Les données thérapeutiques _____	69
III.12.	Tests de diagnostic IN VIVO spécifiques à la toxidermie : _____	70
III.13.	Tests de diagnostic non spécifiques à la toxidermie : _____	70
IV.	Discussion _____	71
IV.1.	Sexe _____	71
IV.2.	Age _____	71
IV.3.	Polymédication et immunodépression _____	71
IV.4.	Formes cliniques _____	72
IV.5.	Médicaments incriminés _____	72
V.	Étude de cas cliniques _____	75
V.1.	Cas clinique N°1 : _____	75
V.2.	Cas clinique N°2 : _____	84
V.3.	Cas clinique N°3 : _____	88
<b>Conclusion _____</b>		<b>93</b>
<b>LISTE DES REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES _____</b>		<b>95</b>
<b>ANNEXES _____</b>		<b>99</b>

## **ABSTRACT**

Cutaneous adverse drug reaction (CADR) are all the adverse effects with skin manifestations resulting from systemic drug administration including various clinical patterns. Causality drug assessment methods can establish the relationship between the drug exposure and the occurrence of the adverse event.

The main goals of this work is to give a full picture about CADR phenomena; it relies on a retrospective descriptive study that covers the period from 2014 to October, 2020 as well as a case study based on the French method of causality drug assessment updated in 2011.

In our study, Sex-ratio M/W was 1,27. Average age was 47,8 years. The average number of administered drugs was 3.04 and polymedication was noted in 52% of cases. 68% have underlying pathologies. Incriminated drugs were mainly antibiotics and anticonvulsant. We also noticed a low cooperation of internal departments of the University Health Center and Only three clinical types have been found: Exanthema eruptions (60%), DRESS(20%) and SJS (20%).

The case study was about three patients, it was based on an algorithm approach, specifically, the French method of causality drug assessment updated in 2011, the outcome of our work came out to be compatible with the causality drug assessment made before in the dermatology department.

Raising awareness among health workers in other departments may help enhance the therapeutic management of CADR, since they should be treated in Dermatology department, especially the severe ones.

# RÉSUMÉ

Les toxidermies sont l'ensemble des effets indésirables à expression cutanée faisant suite à une prise par voie systémique des médicaments se caractérisant par un grand polymorphisme clinique. Les méthodes d'imputabilité permettent d'établir un lien de causalité entre la prise médicamenteuse et la survenue de cet effet indésirable.

L'objectif de ce travail consiste à établir l'état des lieux des toxidermies médicamenteuses au CHU de Tizi-Ouzou, et ceci à partir d'une étude descriptive rétrospective qui s'étend de 2014 à Octobre 2020, et d'une étude de cas sur lesquels la méthode d'imputabilité française réactualisée en 2011 est appliquée.

L'étude rétrospective a montré une légère prédominance masculine avec un sex-ratio H/F était de 1.27. L'âge moyen de nos patients était de 47,8. Le nombre moyen des médicaments administrés est de 3,04 et la polymédication a été notée dans 52% des cas. 64% des cas ont des pathologies sous-jacentes. Uniquement 03 formes cliniques ont été retrouvée : EMP (60%), DRESS (20%), SJS (20%). Les principales classes médicamenteuses incriminées sont les antiépileptiques et les antibiotiques. On a également noté une faible coopération des autres services interne du CHU.

L'étude de cas s'est portée sur 03 cas où on s'est intéressé sur la relation causale entre les médicaments administrés et la survenue de la toxidermie en se basant sur l'approche algorithmique, plus précisément sur la méthode d'imputabilité française actualisée en 2011, nos résultats sont revenus compatibles avec le jugement d'expert établis auparavant.

La sensibilisation des autres services de santé sur le risque que peuvent engendrer les toxidermies en insistant sur la nécessité de les orienter vers les services de dermatologies notamment les cas graves, permettrait une meilleure prise en charge de ces patients, et en conséquence, réduire la fatalité liée à ces effets.

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

<b>Abréviation</b>	<b>Désignation</b>
<b>ADCC</b>	Cytotoxicité à médiation Cellulaire Dèpendante des Anticorps
<b>Ag</b>	Antigène
<b>AINS</b>	Anti-inflammatoire non stéroïdien
<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>ATB</b>	Antibiotique
<b>AVC</b>	Accident vasculaire cérébrale
<b>BADRI</b>	<i>Baysian Adverse Drug Reaction Instrument</i>
<b>BCPO</b>	Broncho-pneumopathie obstructive
<b>CADR</b>	Cutaneous drug reaction
<b>CHU</b>	Centre hospitalo-universitaire
<b>CIC</b>	Complexes immuns circulants
<b>CMH</b>	Complexe majeur d'histocompatibilité
<b>CNPM</b>	Centre National de Pharmacovigilance et de Matéριοvigilance
<b>COX</b>	La cyclooxygénase
<b>CRPV</b>	centre régionaux de pharmacovigilance
<b>CS</b>	corticostéroïdes
<b>DCI</b>	dénomination commune international
<b>DRESS</b>	Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms
<b>EBV</b>	Le virus d'Epstein-Barr
<b>EIM</b>	Effet Indésirable Médicamenteux
<b>ELAM-1</b>	Endothelial leucocyte adhesion molecule-1
<b>ELISA</b>	enzyme-linked immunosorbent assay
<b>EMP</b>	exanthème maculo-papuleux
<b>EPF</b>	l'érythème pigmenté fixe
<b>EPSP</b>	établissement public proximité de santé
<b>ESCD</b>	l'European society of Contact Dermatitis
<b>G</b>	gramme
<b>GVH</b>	réaction aiguë du greffon contre l'hôte
<b>H</b>	heure
<b>HHV</b>	Human Herpes Virus
<b>HLA</b>	Human LeukocyteAntigen
<b>HS</b>	Hypersensibilité

<b>HSIII</b>	hypersensibilité type 3
<b>HSI</b>	l'hypersensibilité type 1 immédiate
<b>HSII</b>	l'hypersensibilité type 2 cytotoxiques
<b>HSRou HSIV</b>	les hypersensibilités retardées ou type 4
<b>HTA</b>	hypertension artérielle
<b>IDR</b>	Intra-dermoréaction
<b>IEC</b>	inhibiteur de l'enzyme de conversion
<b>Ig</b>	immunoglobuline
<b>IL</b>	interleukine
<b>IV</b>	intra veineuse
<b>Kg</b>	kilogramme
<b>LFA-1</b>	Lymphocyte function-associated antigen 1
<b>M</b>	mètre
<b>Min</b>	minute
<b>MI</b>	millilitre
<b>NET</b>	Le syndrome de Lyell ou nécrolyse épidermique toxique
<b>NK</b>	les cellules Natural Killer
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>PCI</b>	Les produits de contraste iodés
<b>PEAG</b>	Pustulose exanthématique aiguë généralisée
<b>PNB</b>	les polynucléaires basophiles
<b>PU</b>	pavillon d'urgence
<b>RCP</b>	résumé caractéristique du produit
<b>RICG</b>	Réactions indésirables cutanées graves
<b>S</b>	seconde
<b>SLS</b>	sodium lauryl sulfate
<b>SMX</b>	sulfaméthoxazole
<b>SSJ</b>	Le syndrome de Stevens-Johnson
<b>T1/2</b>	temps de demi-vie
<b>TAB</b>	Test d'activation des basophiles
<b>TCR</b>	T-cell receptor
<b>Th</b>	lymphocyte T helper
<b>TIH</b>	thrombopénie induite par l'héparine
<b>TNF</b>	facteur de nécrose tumorale
<b>TPL</b>	Test de prolifération lymphocytaire
<b>TPO</b>	Test de provocation orale
<b>TTL</b>	test de transformation lymphocytaire
<b>UV</b>	ultraviolet
<b>VCAM- 1</b>	Vascular cell adhesion protein 1
<b>VIH</b>	Virus de l'Immunodéficience Humaine
<b>VLDL</b>	Very Low Density Lipoprotein*

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1: Mécanismes non immunologiques des toxidermies.....	25
Tableau 2: Différentes formes de photosensibilité.....	33
Tableau 3: Différents examens de diagnostic des toxidermies. ....	35
Tableau 4: Classification des effets indésirables médicamenteux selon la prévisibilité.....	41
Tableau 5: Nombre de cas de toxidermie médicamenteuse répartis selon les tranches d'âge .	53
Tableau 6: Nombres de cas de toxidermies réparties en fonction du sexe.....	54
Tableau 7: Nombre de cas de toxidermie médicamenteuse répartis selon l'année de l'hospitalisation .....	55
Tableau 8: Nombre de cas de toxidermie en fonction de l'origine de la notification.....	57
Tableau 9: Nombre de cas de toxidermie médicamenteuse selon le sous-type sémiologique.	58
Tableau 10: Répartition des toxidermies selon les pathologies sous-jacentes .....	59
Tableau 11: Nombre de cas de toxidermie médicamenteuse en fonction du sous-type sémiologique et de la présence ou non d'une allergie médicamenteuse antérieure:.....	61
Tableau 12: Nombre de cas de toxidermie médicamenteuse en fonction de l'état de la médication des patients .....	61
Tableau 13: Nombre de cas de toxidermie médicamenteuse en fonction des classes médicamenteuses suspectées.....	63
Tableau 14: : Nombre de cas de toxidermie médicamenteuse en fonction des molécules médicamenteuses mises en cause .....	65
Tableau 15: : Délais de déclaration des toxidermies au service de dermatologie, par les services notificateurs.....	66
Tableau 16: Durée d'hospitalisation des cas de toxidermie selon le sous-type sémiologique .	67
Tableau 17: : Evolution des cas de toxidermie médicamenteuse selon le sous-type sémiologique .....	68
Tableau 18: Nombre de cas de toxidermie médicamenteuse selon le recours ou non à la corticothérapie.....	69

Tableau 19: Historique médicamenteux de la patiente B.O.....	76
Tableau 20: Période et délai d'exposition au médicaments de la patiente B.O.....	76
Tableau 21: Historique médicamenteux de la patiente M.N.....	84
Tableau 22: Période et délais d'exposition de la patiente M.N aux médicaments administrés .	85
Tableau 23: Historique médicamenteux du patient L.Y .....	89
Tableau 24: Périodes et délais d'exposition du patient L.Y aux médicaments administrés .....	89

# LISTE DES FIGURES

Figure 1: Coupe montrant la structure de la peau .....	17
Figure 2: Mécanisme physiopathologiques de la toxidermie médicamenteuse .....	20
Figure 3 Exanthème maculo-papuleux.....	27
Figure 4 : Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) avec des lésions érosivo-croûteuses buccales du tronc et des membres.....	28
Figure 5: : Lésions pustuleuses dans un DRESS.....	29
Figure 6: Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG).....	30
Figure 7: : Erythème pigmenté fixe multiple bulleux. ....	31
Figure 8: : Urticaire diffuse.....	32
Figure 9: Répartition des cas de toxidermie selon la tranche d'âge .....	54
Figure 10: : Répartition des cas de toxidermies selon le sexe.....	55
Figure 11: Répartition des cas de toxidermies en fonction de l'année .....	56
Figure 12: : Répartition des cas de toxidermies selon l'origine de la notification.....	57
Figure 13: Répartition des sous-types sémiologiques des toxidermies en fonction des années d'études.....	58
Figure 14: Répartition des cas de toxidermies selon le sous-type sémiologique.....	59
Figure 15: Répartition des cas de toxidermies en fonction de la présence ou l'absence de pathologie sous-jacente .....	60
Figure 16: Répartition des cas de toxidermie et des sous-types sémiologique en fonction du nombre de médicaments pris.....	61
Figure 17: Répartition des cas selon la présence ou non d'antécédents d'allergies médicamenteuses.....	62
Figure 18: Répartition des classes médicamenteuses incriminées .....	64
Figure 19: :Fréquences des antibiotiques selon leur incrimination dans les toxidermies médicamenteuses.....	64
Figure 20: Délais de déclaration de toxidermie au service de dermatologie par les services notificateurs.....	66
Figure 21: Répartition des cas selon l'évolution.....	69

## Introduction

L'iatrogénie médicamenteuse est par sa fréquence et sa sévérité un problème de santé publique du fait du nombre important de médicaments commercialisés sur le marché et l'augmentation constante de leur consommation. La surveillance et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de la mise sur le marché du médicament est assurée par le système de pharmacovigilance.

Environ 10 % des patients hospitalisés souffrent d'un effet secondaire médicamenteux.  $\frac{1}{4}$  à  $\frac{1}{3}$  sont graves, les toxidermies sont les plus fréquentes (1).

Les toxidermies sont des complications cutanéomuqueuses secondaires à l'administration par voie entérale et parentérale de médicaments les différenciant des effets secondaires topiques.

Beaucoup de médicaments induisent des toxidermies chez 1 à 3% des utilisateurs, la majorité sont des réactions idiosyncrasiques (imprévisibles et survenant à dose thérapeutique usuelles); mais il existe aussi des effets pharmacologiques ou toxiques. Plus de 90% des toxidermies sont bénignes, les formes graves qui mettent en jeu le pronostic vital sont rares (1 cas pour 10 000 à 1000 000 patients traités) (1)

Les toxidermies recouvrent un large éventail de tableaux cliniques, cette diversité sémiologique et liée aux mécanismes physiopathologiques variés de plus la responsabilité des médicaments dans la survenue d'une toxidermie n'est pas facile à établir, car dans la majorité des cas plusieurs médicaments ont été administrés avant la survenue de l'éruption. C'est ce qui rend leurs diagnostics difficiles, présomptif basé sur un faisceau d'arguments ; la certitude est exceptionnelle.

Compte tenu de la fréquence croissante des toxidermies ainsi qu'au manque de données et de travaux relevant de ce thème consacrés à la wilaya de *TiziOuzou* : Quelles est la fréquence des toxidermies médicamenteuses au CHU de Tizi-Ouzou ? Comment contribuerait une méthode algorithmique dans l'établissement de la relation causal du couple médicament/toxidermie ?

*PARTIE I : REVUE DE  
LA LITTÉRATURE*

***CHAPITRE I***  
***TOXIDERMIES***  
***MÉDICAMENTEUSES***

## I. La peau

### I.1. Définition

La peau est une barrière entre le milieu extérieur et intérieur de notre corps, c'est un organe complexe dont le fonctionnement a deux finalités :

- ✓ Assurer la communication entre notre propre organisme et le milieu environnant ;
- ✓ Protéger notre organisme des agressions extérieures.

Chez l'homme, elle est un des organes les plus importants du corps en regard de sa surface et de sa masse avec environ 2m<sup>2</sup> pour 5 kilos de poids. (2)

### I.2. Rappel anatomique et physiologique

La peau est composée de trois couches superposées ainsi que des annexes (les ongles, poils, glandes sudorales) (3)

#### a) L'épiderme

Couche superficielle de la peau, est sans cesse renouvelé par l'élimination de cellules mortes en surface et la prolifération de nouvelles cellules dans une couche plus profonde, la couche basale.

#### b) Le derme

C'est un tissu conjonctif, formé de cellules appelées fibroblastes, de fibres collagènes et de fibres élastiques. Il contient les vaisseaux sanguins et les nerfs de la peau.

#### c) L'hypoderme

C'est une variété de tissu conjonctif, le tissu adipeux. Il est formé de cellules très riches en graisse, les adipocytes, réunies en lobules et séparées par des cloisonnements conjonctifs.

#### d) Les annexes

Elles comprennent les phanères (poils, cheveux, ongles), très riches en kératine ; les glandes sudoripares ou sudorales, qui sécrètent la sueur ; les glandes sébacées, qui sécrètent le sébum, lequel forme un film protecteur à la surface de la peau. On appelle follicule pilosébacé l'ensemble constitué d'un poil et de la ou des glandes qui lui sont annexées. (3)

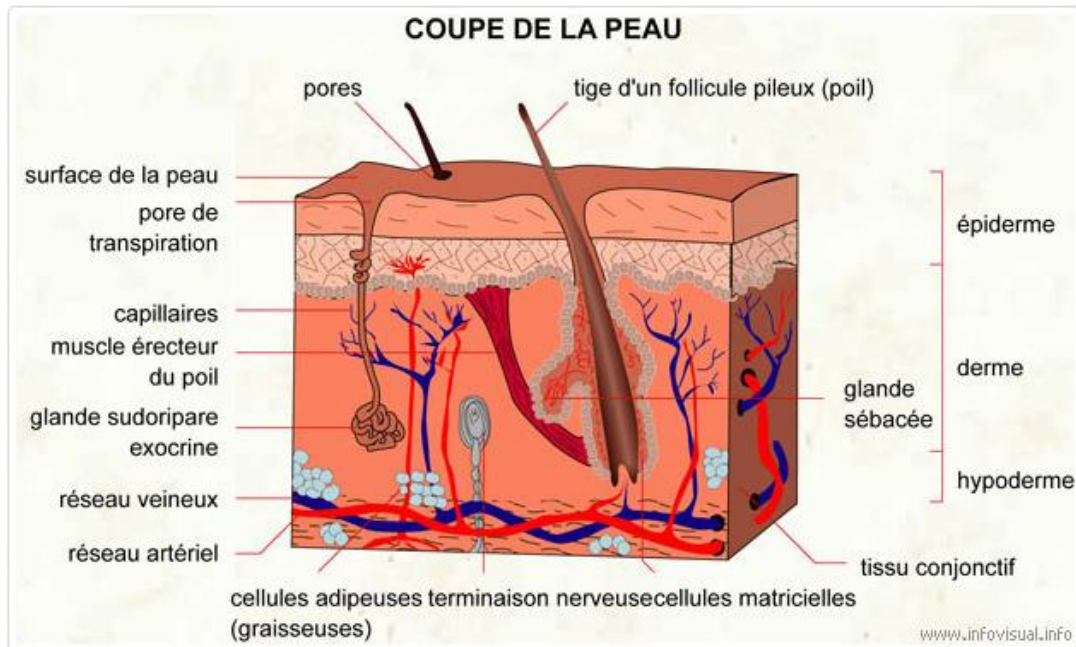


Figure 1: Coupe montrant la structure de la peau

## II. Généralités sur les toxidermies médicamenteuses

### II.1. Définition des toxidermies

La toxidermie se définit comme un ensemble de réactions cutanéomuqueuses secondaires à l'administration d'un médicament par voie intraveineuse, intramusculaire, entérale et sous cutanée. (4)

Tout médicament peut être responsable d'une toxidermie, même si certaines molécules sont plus fréquemment mises en cause que d'autres et peuvent présenter des effets indésirables médicamenteux fréquents et potentiellement graves. (5)

## II.2. Données épidémiologiques

### II.2.1. Dans le monde

La peau fait partie des organes les plus fréquemment impliqués dans la survenue d'EIM (Effet Médicamenteux Indésirables) et la plupart des pathologies dermatologiques peuvent être provoquées ou aggravées par les médicaments. (6)

La prévalence des éruptions cutanées s'observe chez 1 à 3% des utilisateurs, et elle est évaluée essentiellement en milieu hospitalier se situe entre 0% et 10% des patients exposés à un médicament donné. Les toxidermies graves ou non connues doivent être notifiées aux instances de pharmacovigilance (obligatoire et légale). (5)

Les toxidermies présentent une grande viabilité sémiologique et la plupart des tableaux cliniques ne sont pas spécifiques du médicament (6)

### II.2.2. Facteurs favorisant la toxidermie

#### Polymédication

Les toxidermies semblent plus fréquentes chez des sujets polymédiqués à l'évidence, plus un malade utilise de médicaments plus le risque d'effets secondaires est important.

Il existe une relation étroite entre la polymédication et les pathologies chroniques en effet l'utilisation concomitante de plusieurs médicaments chez ces sujets est très probable par conséquent ils sont plus à risque de développer des effets indésirables . (7)

- **Sexe féminin**

le sexe féminin est considéré comme un facteur de risque dans la survenue d'effets indésirables liés aux médicaments. Ce risque est dû aux variations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, ainsi que la surconsommation des médicaments par les femmes comparées aux hommes. (8)

D'autre part, les femmes ont une masse grasseuse supérieure à celle des hommes, ce qui affecte le volume de distribution ; elles ont également une clairance rénale plus basse et donc une filtration glomérulaire moindre.

Concernant le métabolisme du médicament, il existe une différence au niveau de l'activité du cytochrome P450 et de l'uridinediphosphateglucuronosyl-transferase UGT ; les femmes présentent une activité plus faible du CYP1A2, du CYP2E1 et de l'UGT, tandis que l'activité du CYP3A4 diminue après ménopause. (8)

- **Age**

La population adulte est plus sujette aux effets indésirables médicamenteux, car, avec l'âge, la prévalence des comorbidités augmente, en conséquence, l'utilisation concomitante de plusieurs médicaments est courante chez les personnes âgées. La population âgée serait également plus susceptible de s'auto-médiquer sans prescriptions ou avis médicaux. (7)

D'autre part, les variations physiologiques de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie liée à l'âge exposent les sujets âgés aux interactions médicamenteuses, et donc aux effets indésirables médicamenteux. (7)

- **Immunodépression**

L'immunodépression (traitement immunosuppresseurs, néoplasie, diabète...), les pathologies auto-immunes (ex lupus systémique) et les hémopathies (le risque accru de toxidermies a été noté au cours des leucémies lymphoïdes chroniques) sont des prédispositions largement évoquées dans la littérature. Certains facteurs de risque sont rapportés selon l'origine ethnique (sujet à peau noire) au cours des infections virales (le rôle des infections virales tel que VIH, Epstein-Barr-virus et Human Herpes virus a été confirmé dans la survenue du DRESS. (9) (10) (11)(10)

- **Facteurs génétiques**

La prédisposition génétiques est le principal facteur discuté actuellement. De nombreuses études ont suggéré l'existence d'association entre les réactions cutanées aux médicaments et le phénotype de CMH dans la survenue des toxidermies bulleuse et syndrome d'hypersensibilité. Le polymorphisme du TNFalpha et l'haplotype TNF2-DR3-DQ2 sont incriminés dans les réactions à la carbamazépine. (11)

### **II.3. Physiopathologie :**

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine des réactions cutanées aux médicaments sont multiples, ce qui rend compte de la grande variabilité sémiologique observée. On peut en distinguer schématiquement deux grandes catégories : d'une part les mécanismes immunologiques/immun allergiques médiés par les effecteurs cellulaires ou humoraux du système immunitaire envers le médicament, d'autre part les mécanismes toxiques/pharmacologiques dans lesquels le médicament exerce directement ou indirectement son effet sur la cible sans nécessité de réponse immunitaire de l'hôte. (12)

Les réactions cutanées non immunologiques aux médicaments sont plus courantes que les réactions allergiques. (13)

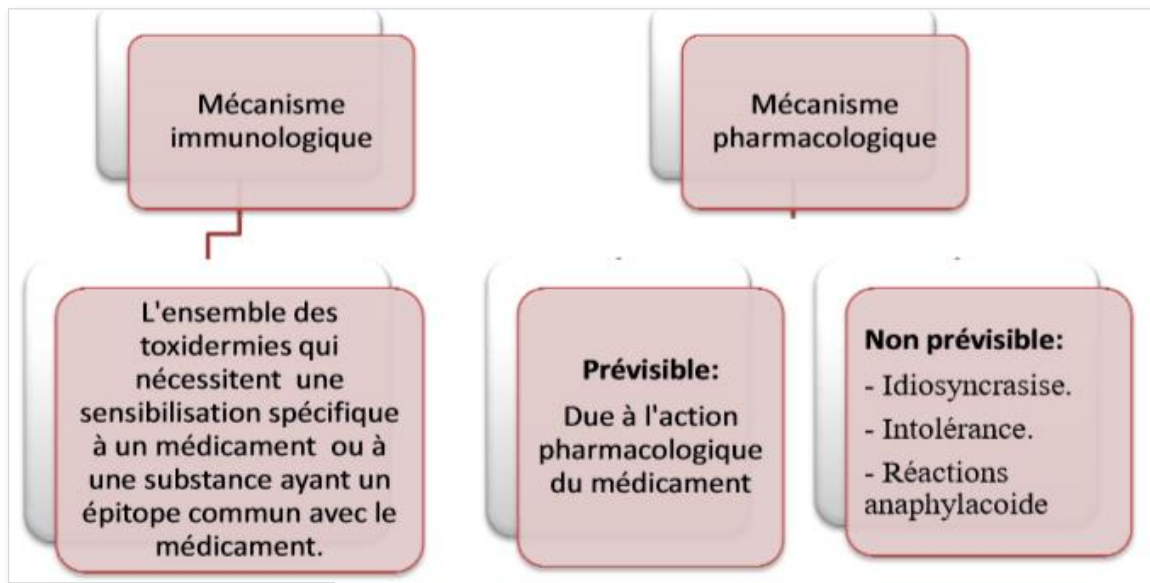


Figure 2: Mécanisme physiopathologiques de la toxidermie médicamenteuse

### II.3.1. Mécanisme immunologique

#### A- Classification de Gell et Coombs

La réaction d'hypersensibilité implique l'immunité spécifique dite adaptative. Le patient allergique s'immunise au médicament introduit. L'immunisation a lieu dans les organes lymphoïdes par la présentation du médicament via les cellules dendritiques aux lymphocytes T et par l'activation des lymphocytes B qui lient le médicament. L'immunité cellulaire et humorale est alors activée, ce qui aboutit à la production des effecteurs de l'immunité : anticorps ou lymphocytes selon la classification de Gell et Coombs . (14)

(ANNEXE I)

- **Les réactions d'hypersensibilité de type I (HSI) :**

La caractéristique des réactions de l'allergie de type I est que les symptômes apparaissent très rapidement après l'exposition à un allergène, en règle générale entre 10 à 20 minutes, mais quelquefois moins, d'où le nom d'hypersensibilité immédiate. (15)

Ce terme ne devrait être conservé, car il a été démontré que les manifestations de l'allergie de type I se prolongent parfois bien au-delà du délai pendant lequel peuvent agir les médiateurs libérés (des heures, voire des jours après l'administration du médicament) : hypersensibilité accélérée. (15)

Le mécanisme de la réaction allergique médiée par IgE se déroule en 2 étapes : la sensibilisation et le déclenchement. (15)

**Exemple de toxidermies induites :** urticaire et œdème de Quincke par AINS. (16)

- **Réactions d'hypersensibilité de type II (cytotoxique ou HSII)**

Les réactions d'hypersensibilité cytotoxique (ou HS de type II) sont dues à des anticorps (IgM, IgG) qui se fixent sur les médicaments (haptènes) adsorbés à la surface de la membrane des cellules le plus souvent sanguine (hématies) formant ainsi des complexes immuns, induisant la destruction des cellules cibles en activant localement le système du complément ou par ADCC médiée par (les polynucléaire, macrophage, cellule NK). (16)

**Exemple de toxidermies induites :** la thrombopénie médicamenteuse, pemphigus (16)

- **Réactions de l'hypersensibilité type III (par complexes immuns ou HS III)**

Il se forme des complexes immuns circulants (CIC) haptène-Ig de type IgG ou IgM dans les petits vaisseaux cutanés. Ces complexes favorisent l'activation du complément avec libération de fragments C3a et C5a (anaphylatoxines), ceux-ci attirent les polynucléaires qui libèrent des substances vasoactives permettant une vasodilatation et un passage extravasculaire des CIC et des polynucléaires. (16)

La production de radicaux libres oxygénés par les polynucléaires activés puis la sécrétion de protéases expliquent les dégâts tissulaires observés en clinique. (16)

En faible excès d'antigènes, les CIC sont solubles et déterminent une vascularite leucocytoclasique ou une maladie sérique, alors qu'en fort excès d'anticorps, ils sont peu solubles et déterminent un phénomène d'Arthus (nécrose tissulaire localisée). (16)

**Exemple de toxidermies induites :** vascularite médicamenteuse aux ATB, maladie sérique avec éruption urticarienne. (17)

- **Mécanisme des réactions de l'hypersensibilité cellulaire type IV (retardée ou HSR)**

Ce sont des réactions immunitaires à médiation cellulaire (très courante); elles jouent un rôle physiologique important dans la défense de l'organisme contre les infections par les microorganismes à développement intracellulaire (mycobactéries et virus), et dans la résistance aux tumeurs. Elles peuvent être à l'origine de certaines affections pathologiques comme les eczémas de contact, voire certaines maladies auto-immunes.

Elles sont caractérisées par une phase de sensibilisation des lymphocytes T au premier contact à l'allergène. Après réintroduction, ces derniers activent spécifiquement les

macrophages et vont ensuite libérer des cytokines, entraînant un afflux de macrophages, de polynucléaires et de lymphocytes induisant l'inflammation. (18)

Les réactions d'HSR "classiques" (de type tuberculique) peuvent être induite par des antigènes microbiens (tuberculine) en 48 à 72 heures après l'injection, ces dernières constituent le principal modèle d'étude des réactions d'HSR IV, et qui ont permis d'en déterminer les principaux critères. (16) (18)

**Exemple de toxidermie induite :** les hypersensibilités retardées (HSR) aux héparines, elles concernent 7,5% des patients traités d'après une mise au point récente. L'HSR aux héparines se manifeste, 7 à 10 jours après l'injection, par des réactions aux points d'injections (prurit localisé, érythème voire eczéma), voire des effets généralisés dans 5 à 10% des cas. Les réactions graves sont exceptionnelles (exanthème maculo-papuleux, DRESS ou nécrolyse épidermique toxique). (19)

### **B- Les données récentes sur la physiopathologie des toxidermies**

L'examen immuno-histologique des lésions cutanées dans les éruptions médicamenteuses montre un infiltrat lymphocytaire T CD4+ et CD8+ d'abondance moyenne ou importante, la présence de kératinocytes apoptotiques et un nombre variable d'éosinophiles et de polynucléaires. (20)

Leur réponse face à un même allergène médicamenteux est hétérogène chez un même patient et d'un patient à un autre selon le type de réactions.

Cette hétérogénéité peut être due à :

- Des clones à TCR  $\alpha\beta$  différents
- Une faible affinité et faible pouvoir de synthèse de cytokines et de présentation antigénique.
- une forte affinité et produisant une grande quantité d'interleukine IL5 et IL4 dans les formes cliniques avec une hyper éosinophilie (éruptions maculo-papuleuses, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse...), d'interféron  $\gamma$  dans les érythèmes pigmentés fixes et d'IL8 dans les pustulose érythémateuses aiguës généralisées
- présence des clones T CD4 de type Th1 et TCD8 (secrétant de l'interféron  $\gamma$  et peu ou pas d'IL4/IL5) dans les formes cliniques bulleuses comme le syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson (16)

Ceci dit les étapes induisant la toxidermie sont résumées comme suit : (16) (20)

Les cellules de Langerhans fixent et présentent l'allergène médicamenteux à leur surface puis migrent dans les ganglions lymphatiques régionaux, c'est à ce stade que peuvent apparaître des interactions entre les cellules de Langerhans, les kératinocytes et les lymphocytes T (CD4 et CD8). Les kératinocytes activés expriment à leur surface les antigènes HLA-DR et des molécules d'adhésion.

Celles-ci sont également exprimées par les lymphocytes (LFA-I) et les cellules endothéliales (ELAM-1, VCAM-1). L'expression de toutes ces molécules d'adhésion, favorisent le phénomène de « homing », c'est-à-dire, le passage dans la peau de cellules inflammatoires et de lymphocytes CD4 et CD8. L'infiltrat de cellules mononuclées est majoritairement composé de lymphocytes T.

Les lymphocytes T CD4+ prédominent dans le derme péri-vasculaire, alors que les lymphocytes T CD8+ prédominent dans l'épiderme, les deux phénotypes lymphocytaires étant présents dans la jonction dermo-épidermique. Les populations lymphocytaires CD4+ et CD8+ ont toutes les deux des propriétés cytotoxiques.

Le mécanisme le plus probablement responsable des dommages kératinocytaires est la cytotoxicité lymphocytaire via perforine et granzyme B. Les cellules positives pour perforine et granzyme B sont fréquemment trouvées à la jonction dermo-épidermique jouxtant les kératinocytes lysés.

### **C- Les différents mécanismes de reconnaissance des médicaments**

#### **• La théorie de l'haptène**

La plupart des médicaments sont des molécules chimiques de petite taille dont le poids moléculaire est inférieur à 1 000 daltons qui ont besoin de se fixer sur des molécules plus grosses pour être reconnues par le système immunitaire, selon la théorie classique de l'haptène. Les médicaments peuvent se fixer sur différentes molécules comme les protéines solubles, les protéines fixées sur des cellules (récepteurs membranaires ou molécules d'adhésion) et les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

Après une transformation intracellulaire, la structure haptène-protéine, présentée à la surface de la cellule, peut alors être reconnue par le système immunitaire stimulant la production d'anticorps anti-médicaments et/ou une réponse lymphocytaire T au médicament.

(20)

#### **• L'hypothèse du métabolite réactif**

La plupart des médicaments sont inactifs dans leur forme native. On a supposé que ces molécules appelées pro-haptènes devaient d'abord être métabolisées en molécules actives, qui elles, se fixaient sur des protéines pour être reconnues par le système immunitaire. Cette hypothèse du métabolite réactif a conduit à explorer les anomalies possibles des enzymes responsables de la détoxification des médicaments.

L'exemple le plus connu est celui du sulfaméthoxazole qui est transformé en métabolite réactif le nitroso-sulfaméthoxazole après plusieurs réactions de métabolisations. Certaines particularités métaboliques d'organes pourraient expliquer des atteintes limitées à eux (hépatites, néphrites). (20) (21)

- **L'hypothèse des liaisons non covalentes aux molécules du CMH**

Les données récentes suggèrent que les formes natives des médicaments, plus que les métabolites réactifs, sont les principaux antigènes chez l'homme, après fixation directe non-covalente aux molécules du CMH. Exemple de la lidocaïne, carbamazépine et sulfaméthoxazole (capables de se fixer de façon non covalente aux molécules du CMH et engendrer ainsi une réponse immunitaire médiée par les lymphocytes cytotoxiques T dont les clones sont spécifiques à la molécule native et non au métabolite actif). (20)

- **L'hypothèse « signal de danger » (20)**

Cette théorie postule que de nombreux médiateurs de l'inflammation, responsables ou résultant de dommages cellulaires, augmenteraient la réponse immunitaire. Ces médiateurs peuvent activer les cellules dendritiques et augmenter l'expression de leurs molécules de co-stimulation, permettant ainsi une réponse complète aux antigènes.

Le « signal de danger » endogène est produit par le stress cellulaire et par les cellules lysées par un processus de nécrose. Les métabolites réactifs de nombreux médicaments peuvent effectivement être la cause de cette lyse cellulaire.

Si on se base sur cette hypothèse, les patients qui ont une production accrue de métabolites réactifs, ou une diminution de leur détoxification, pourraient développer des réactions plus importantes que le métabolite réactif ou la molécule mère « inerte ». Elle pourrait aussi expliquer en partie pourquoi les médicaments administrés pour une infection aiguë induisent plus volontiers des toxidermies que ceux utilisés pour les maladies chroniques non inflammatoires.

La théorie du « signal de danger » pourrait également aider à comprendre pourquoi certaines infections virales, en particulier les infections à (EBV, HHV6, VIH) par la présence

de processus et médiateurs inflammatoires (taux élevé de cytokines) augmentent le risque de toxidermie aux antibiotiques ou aux sulfamides.

### II.3.2. Mécanismes non immunologique

Les toxidermies peuvent être classées selon que leur mécanisme est prévisible ou imprévisible (non lié à l'action du médicament). (Voir tableau n°02)

Tableau 1: Mécanismes non immunologiques des toxidermies

	Prévisibles	Imprévisibles
<b>Caractéristiques</b>	Dose dépendant Lié aux propriétés pharmacodynamiques du médicament	Non dose dépendant Indépendant des caractéristiques pharmacodynamiques du médicament
<b>Mécanisme</b>	1-Toxicité directe 2- Toxicité indirecte	1-Intolérance 2-Idiosyncrasie
<b>Prévisible</b>	Mécanisme de toxicité direct comprend :	Mécanisme de toxicité indirecte comprend :
	Surdosage	Altération métabolique
	Effet cumulatif	Interactions médicamenteuses
	Toxicité retardée	Réaction pseudo-allergique : Exacerbation d'une dermatose préexistante

### II.3.3. Médicaments incriminés

Les médicaments responsables des toxidermies peuvent varier d'un pays à l'autre en fonction des habitudes de prescriptions et des politiques sanitaires. Dans les pays du nord, le profil épidémiologique des médicaments impliqués dans les toxidermies est bien connu contrairement à celui des pays du sud. Les données bibliographiques, la connaissance de ces médicaments et l'implication de chacun dans une forme donnée de toxidermie permettent d'affiner le degré d'imputabilité d'un médicament donné chez les patients polymédicamentés. (22)

Les principaux médicaments impliqués dans les toxidermies sont classés selon le risque d'apparition des réactions cutanées en deux groupes. (ANNEXE II)

### III. Formes clinique :

#### III.1. Exanthème maculo-papuleux (EMP)

Représente la toxidermie la plus fréquente (50-95 %). Les symptômes se manifestent en 4 à 21 jours après prise du médicament incriminé, ce délai peut être raccourci en cas de réintroduction. (23)

Les éruptions débutent au niveau du tronc et à la racine des membres puis s'étend progressivement. Elle se caractérise par une éruption prurigineuse polymorphe. En plus des macules papules érythémateuses, elle associe des plaques urticariennes, un purpura des membres inférieurs ou quelques pustules, parfois des pseudo-cocardes ou des nappes scarlatiniformes. Une fièvre et une éosinophilie sanguine modérés peuvent être observé et l'état général est en règle bien conservé. (23)

La majorité des médicaments ont la capacité d'induire un EMP chez environ 1% de la population traité. Cependant certaine molécules présentent un risque plus élevé d'induire un EMP et peuvent atteindre plus de 3% de la population tels que : allopurinol, aminopénicillines, céphalosporines, antiépileptiques et sulfamides antibactériens (6)

La guérison se fait en une à deux semaine après l'arrêt du médicament impliqué, sans séquelles et avec une desquamation (6)

Il est indispensable de rechercher les signes du DRESS devant un EMP banale. (23)



Figure 3 Exanthème maculo-papuleux

### III.2. **Syndrome de Stevens Johnson (SSJ) et nécrolyse épidermique toxique (NET/LYELL)**

C'est des toxidermies rares et graves dont la mortalité est de 23% et de 34% à un an. (6)  
Les symptômes surviennent 4 à 28 jours après prise du médicament inducteur. (24)

Il existe un continuum entre SJS et le NET qui ne se différencie que par la surface de décollement elle est < 10 % dans SJS et >30% en cas de NET et un syndrome de chevauchement entre les deux formes. (23)

Les symptômes débutent de façon banale et peu inquiétante par une fièvre, des brûlures oculaires ou/et une douleur à la déglutition. Puis, après quelques heures ou jours, surviennent des lésions cutanées à type de pseudo-cocardes préférentiellement sur la zone préthoracique, le visage, les paumes et les plantes; et dans presque la totalité des cas (> 90 %), une atteinte muqueuse (yeux, cavité buccale, organes génitaux, parfois respiratoire ou digestive). (24)

Les lésions très superficielles, non infiltrées, sont faites d'érythème, d'érosions et de bulles. Elles sont rapidement confluentes, entraînant de larges décollements cutanés. (24)



*Figure 4 : Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) avec des lésions érosivo-croûteuses buccales du tronc et des membres.*

La nécrose cutanée superficielle est confirmée par le frottement de la peau en zone périlésionnelle qui entraîne un décollement cutané (signe de Nikolsky). (21)

Le pronostic vital est corrélé à un score prédictif validé par différentes équipes, le SCORTEN, et tout patient ayant un SCORTEN > 1 doit être systématiquement orienté auprès d'une structure spécialisée. (6)

La guérison est retardée d'environ 4 semaines et peut laisser des séquelles muqueuse et oculaires. (24)

L'étude EuroSCAR a permis d'identifier les médicaments les plus incriminés : sulfamides antibactériens, allopurinol, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) de la famille des oxicams et secondairement névirapine, lamotrigine mais aussi sertraline, pantoprazole et tramadol . (6)

### III.3. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptom (DRESS)



Figure 5: : Lésions pustuleuses dans un DRESS

Le DRESS est plus qu'une toxidermie grave, il est considéré maintenant comme étant un syndrome systémique dont la gravité est lié à l'atteinte viscérale. (25)

Cette toxidermie est peu fréquente, son incidence est de 1/10000 avec les sulfamides antibactériens et les anticonvulsivants aromatiques, mais elle est nettement supérieure chez les patients ayant une origine afro-américaine. (6)

Elle se manifeste sous forme d'une éruption tardive brutale 2 à 6 semaines après prise du médicament inducteur. (24)

Elle n'a pas de spécificité clinique et se manifeste sous forme d'exanthème maculo-papuleux prurigineux étendu à plus de 50% de la surface corporelle ou d'érythrodermie fébrile, s'associant à un œdème facial infiltré et plus rarement à de petites pustules, un purpura ou des lésions *erythema polymorphe like* (23)

Le diagnostic est évoqué lors de l'association d'un ensemble d'arguments cliniques et biologiques, en effet on observe une association de l'éruption à de volumineuses adénopathies dans plusieurs territoires ganglionnaires, une atteinte viscérale complétée par une éosinophilie et un syndrome de mononucléose. (23)

Dans un objectif de validation des cas, le groupe RegiSCAR a proposé un score de validation rétrospective. (6)

La guérison peut être retardée du fait que certaines formes graves sont prolongées même après arrêt du médicament. Des rechutes cutané-viscérales sont observées qui peuvent être expliquées par une réactivation virale à savoir Human Herpes Virus 6 (HHV6) ou Epstein-Bar Virus ce qui va favoriser l'expression d'une hypersensibilité cellulaire T oligoclonale aux médicaments en cause, d'où la nécessité du suivi clinique et biologique même après plusieurs semaines. (24)

Parfois, le DRESS peut être confondu avec une panoplie d'affections essentiellement les éruptions virales (primo-infection ou réactivation virale chez le patient immunodéprimé), la maladie sérique, le pseudolymphome, le lymphome cutané, le syndrome hyperéosinophilique primitif ou secondaire (6)

#### III.4. Pustulose exanthématique aigue (PEAG)

C'est une toxidermie rare et grave dont l'incidence est estimée d'un à cinq patients par million d'habitants/année. (26)



Figure 6: Pustulose exanthématique aigue généralisée (PEAG)

La PEAG met en jeu le pronostic vital dans 1% des cas. Les symptômes surviennent 1 à 4 jours après prise du traitement inducteur chez les patients déjà sensibilisés. Parfois, le délai de survenue peut s'étendre jusqu'à 3 semaines. (6) (21)

La PEAG se manifeste habituellement par une hyperthermie qui accompagne ou précède de quelques jours une éruption de pustules non folliculaires et aseptiques reposant sur des nappes érythémateuses, prédominant au visage et dans les grands plis. Un œdème du visage et

des mains, un purpura ainsi que des lésions vésiculo-bulleuses peuvent également être observées. (26)

Une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles est observé, voire à éosinophiles, parfois accompagnée d'une atteinte hépatique ou rénale. (21)

La guérison se fait 1 à 2 semaines après l'arrêt du médicament incriminé avec une desquamation superficielle. (6)

La PEAG peut être confondue avec psoriasis pustuleux généralisé cependant l'évolution est moins brutal et comportent des caractères histologiques différents. (23)

### III.5. Erythème pigmenté fixe (EPF)

L'érythème pigmenté fixe (EPF) est une toxidermie qui connaît une grande variabilité en termes de fréquence. Elle est estimée rare en Europe en revanche elle est très fréquente en Asie et en Afrique. La prédisposition génétique est en partie la cause de cette répartition variable. (6)

Il survient en 24 heures à quelques jours après prise du médicament inducteur. Sa forme



Figure 7: : Erythème pigmenté fixe multiple bulleux.

classique se présente sous forme d'une ou de plusieurs plaques arrondies ou ovalaires, bien limitée, érythémateux violacée d'évolution pigmentée. Ces lésions sont parfois bulleuses et souvent elles sont symétriques sur le tronc et les membres. (23) (24)

La guérison est rapide après arrêt du médicament incriminé en laissant une pigmentation sur le site préalablement atteint où les lésions réapparaîtront en cas de réintroduction du médicament inducteur. Néanmoins, d'autres lésions, ou plus souvent bulleuse peuvent être observées. (6)

En outre, certaines formes sont difficiles à diagnostiquer. En effet, les formes étendues, bulleuses faites de grands placards érythémateux à bordure nette avec décollements épidermiques peuvent être confondues avec le syndrome de Stevens Johnson /Lyell; cependant, dans le cas d'érythème pigmenté fixe il n'existe pas de pseudo-cocardes ni de macules purpuriques, les muqueuses sont peu atteintes et l'état général n'est pas altéré. (23)

### III.6. **Urticaire, angiœdème et anaphylaxie**

L'urticaire se présente sous forme d'une éruption de papules œdémateuses entourées d'un halo érythémateux, prurigineuses, labiles dans le temps et dans l'espace. Ces éruptions disparaissent en 24 à 48 heures sans laisser de traces.

A la différence de l'urticaire où l'œdème est dermique, l'angiœdème présente un œdème dermo-hypodermique. (6)

L'angiœdème se présente sous forme d'un œdème rosé plus douloureux que prurigineux pouvant toucher la muqueuse ORL avec un risque d'asphyxie. (23)

Le délai d'apparition, l'évolution et la prise en charge dépendent du mécanisme impliqué.



Figure 8: : Urticaire diffuse

(6)

### III.7. Photosensibilité

Elle représente 8% des effets indésirables cutanée due aux médicaments. Pour que la réaction cutanée soit considérée comme une photosensibilité elle doit répondre aux critères suivants :

- ✓ L'atteinte cutanée ne se produit que dans un contexte d'exposition aux rayonnements ;
- ✓ Présence du médicament ou l'un de ses métabolites dans la peau au moment de l'exposition ;
- ✓ Le médicament ou l'un de ses métabolites présente une absorption dans l'UV visible ou UV radiation.

Les UVA ont la capacité de pénétrer plus profondément dans le derme que les UVB ce qui justifie leur implication fréquente dans la survenue des photosensibilités. Cependant, les UVB et la lumière visible ont été également impliqués dans la survenue de photosensibilité avec certains médicaments. (27)

Ces réactions peuvent être classées selon le mécanisme physiopathologique en photoallergie et phototoxicité. Il est de cependant difficile de distinguer clairement entre les deux types. (6)

Tableau 2: Différentes formes de photosensibilité

Phototoxicité	Photoallergie
Fréquente et de survenue rapide après la prise du médicament inducteur.	Moins fréquente Manifestation tardive même après élimination du médicament inducteur
Mécanisme non immunologique	Hypersensibilité retardée
Elle se présente sous forme d'un coup de soleil limité aux zones exposées au soleil parfois associé à des lésions vésiculo-bulleuses et évoluant vers une pigmentation post-inflammatoire.	Elle se présente sous forme d'une éruption polymorphe, volontiers eczématiforme et prurigineuse, débutant en zone photo-exposée mais débordant sur les zones photo-protégées.
Exemples de médicaments impliqués : Amiodarone; tétracyclines et fluoroquinolones.	Exemples de médicaments impliqués : Antibiotiques (sulfamide, fluoroquinolone), phénothiazine, diurétiques thiazidique et les AINS

## IV. Diagnostique et prise en charge thérapeutique

### IV.1. Démarche diagnostique (28)

En 2015, Swanson & Cloven , dans leur travail intitulé « approach to the patient with a suspected cutaneous adverse drug reaction » ont proposé une démarche pour établir le diagnostic d'une toxidermie.

Les toxidermies se présentent sous diverses formes et ont des complications et pronostic allant de l'absence de séquelles à long-terme à une morbidité et mortalité importante. C'est pourquoi il est primordial que le clinicien distingue les signes de gravité.

Devant des signes graves de toxidermies, le clinicien devrait agir dans les plus brefs délais avec une hospitalisation dans l'immédiat, des examens approfondis, et instauration des traitements adéquats quand cela est indiqué. En revanche, la plupart des toxidermies bénignes sont gérées en ambulatoire avec retrait de l'agent incriminé.

La première étape consiste à élaborer un historique bien détaillé de tous les médicaments pris par le patient, qu'ils soient prescrits ou en automédication, ainsi que les dates et les durées précises de chaque prise.

Il est important de mentionner les détails concernant l'apparition et l'évolution des signes cutanés ainsi que d'autres signes cliniques apparus en chevauchement, en amont ou en aval, y compris les douleurs cutanées, fièvre et l'altération de l'état général. Il faut aussi rechercher l'existence de symptômes associés, tels que des douleurs abdominales, une gêne oculaire ou une dysurie.

Selon Swanson et Cloven, les signes de gravité d'une toxidermie sont résumés comme suis :

- ✓ Fièvre ;
- ✓ Œdème du visage
- ✓ Lympho-adénopathie ;
- ✓ Lésion bulleuses ou pustuleuses ;
- ✓ Signe de Nikolsky positif ;
- ✓ Atteinte muqueuse ;
- ✓ Atteinte systémique ;
- ✓ Anomalies révélées par les examens de laboratoires.

En cas d'absence de ces signes, à l'exception d'une éosinophilie isolée, la toxidermie est considérée comme étant bénigne, et il s'agit généralement d'une urticaire ou d'un exanthème papuleux fixe.

Si l'examen révèle un ou plusieurs signes de gravité, la toxidermie est jugée grave, il faut par la suite définir son type sémiologique dans la mesure d'instaurer le schéma thérapeutique adéquat.

Différents examens de diagnostic sont disponibles classés en : examens in vitro; examens in vivo et examens histologiques. (Voir tableau 03)

*Tableau 3: Différents examens de diagnostic des toxidermies.*

<b>Examens in vitro</b>	
<b>Les examens</b>	<b>Les intérêts</b>
<b>Études des médiateurs inflammatoires</b>	Diagnostic de l'hypersensibilité immédiate
<b>Dosage des IGE spécifiques</b>	
<b>Test d'activation des basophiles</b>	
<b>Test de prolifération lymphocytaire (TPL)</b>	Diagnostic d'une hypersensibilité retardée
<b>Examens in vivo</b>	
<b>Les examens</b>	<b>Les intérêts</b>
<b>Tests épicutanés (patch tests)</b>	Faciliter le diagnostic en particulier les patients poly médicamenteux.
<b>Tests intra-épidermiques</b>	
<b>Tests intradermiques (IDR)</b>	

#### IV.2. **Prise en charge thérapeutique**

Quelques sois la toxidermie, la mesure thérapeutique la plus importante et la plus efficace est, l'arrêt du/des médicament(s) incriminé(s); cette démarche est commune à toutes les toxidermies. Des médicaments alternatifs avec des structures chimiques non-apparentées peuvent constituer des substituants s'ils sont disponibles.

La prise en charge thérapeutique comprend également des soins supplémentaires, par voie locale et/ou systémique, qui varient d'une forme clinique à une autre.

A l'heure actuelle, Il n'existe pas encore de schémas thérapeutiques bien définis pour chaque sous-type sémiologique ; vue le caractère rare de ces toxidermies, il est difficile de réaliser des essais cliniques randomisés à grande échelle, ce qui conduit à un manque de preuves cliniques suffisantes pour valider ces traitements. (29)

Par exemple; il est important en cas de *SJS/LYELL*, de fournir des soins de soutiens intensifs qui visent à prévenir certaines complications fatales y compris les infections, l'hypovolémie, la perturbation de l'équilibre électrolytique et l'altération de la fonction rénale. En général, les patients ont besoin d'une admission en unité de soins intensifs, et pour les cas extrêmes, la prise en charge doit être faite dans des unités de soins des brûlés. (30)

***CHAPITRE II :***  
***PHARMACOVIGILANCE***

## I. L'effet indésirable médicamenteux

### I.1. Définition de l'effet indésirable médicamenteux

Il existe plusieurs définitions des effets indésirables : des définitions légales, prévues par le code de la santé publique et des définitions scientifiques, forgées par les pionniers de la pharmacovigilance puis la littérature.

L'effet indésirable est défini à l'article **R5121-153 du Code de la santé publique** française comme « une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit ».

C'est également toute réaction résultant de : mésusage ; syndrome de sevrage ; pharmacodépendance ; erreur médicamenteuse ; inefficacité thérapeutique ; effet sur le produit de conception et produit défectueux ou de mauvaise qualité.

Jacques Dangoumau en 1978 décrivait un effet indésirable comme « toute modification péjorative dans l'état d'un malade que le médecin pense pouvoir être dû à un médicament aux doses habituelles utilisées chez l'homme et qui : requiert une thérapeutique ou impose la diminution des doses ou l'arrêt du traitement par le médicament en cause ou laisse prévoir un risque inhabituel chez ce malade en cas de traitement par le même médicament ».

#### I.1.1. Définition légale de l'effet indésirable grave

« Un effet indésirable grave est un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale »

- Article R5121-153 du Code de la santé publique

#### I.1.2. Définition légale d'un effet indésirable inattendu

« Un effet indésirable inattendu est un effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5121-21 »

- Article R5121-153 du Code de la santé publique

## I.2. Mécanisme de survenue (étiologie)

### I.2.1. Effet Nocebo

Lors des essais cliniques, un groupe de comparaison peut recevoir, un médicament ne contenant pas de principe actif, habituellement identique dans sa présentation au médicament étudié, qu'on appelle le placebo. Si un effet indésirable est observé chez quelqu'un sous placebo, il s'agira soit d'un événement intercurrent, tout à fait indépendant de la situation, soit d'un événement qui survient du fait de l'interaction entre le malade et le médecin, effet psychogène.

En conséquence, la survenue de l'effet chez le patient, qu'il soit désiré ou non, reste ambiguë, du fait qu'elle peut être liée à la molécule elle-même, ou, en contrepartie, à l'effet nocebo/placebo. C'est de là que découle de nécessité d'essais comparatifs, portant sur des nombres suffisants de sujets. (31)

### I.2.2. Toxiques (liée à la dose ou à la durée)

Certains effets indésirables ne sont qu'une exagération de l'effet recherché. Ainsi, un médicament hypoglycémiant prescrit pour diminuer des hyperglycémies peut induire des hypoglycémies, avec des séquelles neurologiques parfois irréversibles, d'autres sont indirectement liés à l'effet recherché du fait de la présence, au niveaux d'organes multiples, de sites d'action semblables à celui visé, et se produisent du fait d'une sélectivité imparfaite des molécules existantes : ainsi, un bloqueur adrénergique alpha prescrit pour agir sur le sphincter de la vessie va au moins occasionnellement, agir sur les vaisseaux et diminuer la tension artérielle. D'autres effets indésirables sont la manifestation d'un effet du médicament qui n'a rien à voir avec l'effet utile.

Ces effets indésirables sont surtout préoccupants lorsque les médicaments ont un index thérapeutique étroit (p. ex., hémorragie avec les anticoagulants oraux). Les effets médicamenteux indésirables peuvent être la conséquence d'une diminution de la clairance du médicament si la fonction rénale ou hépatique est altérée ou lors d'une interaction médicamenteuse. (31)

### I.2.3. Immuno-allergiques

Ils ne sont pas dose-dépendants et n'apparaissent qu'après une exposition préalable. Les allergies se développent quand un médicament se comporte comme un Ag ou un allergène. Après avoir été sensibilisé, l'exposition ultérieure du patient au médicament provoque un des

différents types de réactions allergiques. Leurs manifestations sont souvent cutanéomuqueuses (urticaire, angioedème, éruptions variées) mais aussi bronchiques ou vasculaires (hypotension, choc), hépatiques, rénales, hématologique (destruction des éléments du sang), ou générales (fièvre, maladie sérique, etc..).

L'anamnèse et des tests cutanés appropriés permettent parfois de prévoir les effets médicamenteux indésirables d'origine allergique. (31)

#### **I.2.4. Idiosyncrasiques**

Correspondent aux effets médicamenteux indésirables inattendus qui ne sont ni dose-dépendants ni d'origine allergique. Ils apparaissent chez un faible pourcentage de patients auxquels un médicament est administré.

L'idiosyncrasie est un terme imprécis qui se définit comme une réponse anormale à un médicament, d'origine génétique, cependant toutes les réactions idiosyncrasiques ne sont pas d'origine pharmacogénétique. Cette expression devient obsolète au fur et à mesure de la découverte des mécanismes spécifiques des effets médicamenteux indésirables. (31)

### **I.3. Classification des effets indésirables médicamenteux**

Les effets indésirables médicamenteux sont classés selon : leurs fréquences ; leurs natures, leurs mécanismes de survenue, la prévisibilité ainsi que leurs gravités. (32)

#### **I.3.1. Classification selon la fréquence**

- ✓ EIM fréquent, si fréquence de survenue > 5%
- ✓ EIM occasionnel, si fréquence de survenue située entre 0.1% et 5 %
- ✓ EIM rare, si fréquence de survenue < 0.1%

#### **I.3.2. Classification selon la nature**

- ✓ Aucune spécificité d'organe
- ✓ Réaction aiguë, subaiguë ou chronique
- ✓ Bénigne ou grave
- ✓ Précoce ou tardive

#### **I.3.3. Classification selon le mécanisme de survenue**

On classe les effets indésirables selon les lettres A, B, C, D, E et F. (ANNEXE III)

**I.3.4. Classification selon la prévisibilité**

- ✓ Prévisibles
- ✓ Non Prévisibles (Voir tableau n°04)

*Tableau 4: Classification des effets indésirables médicamenteux selon la prévisibilité*

Prévisible	Non prévisible
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réaction de mécanisme pharmacologique</li> <li>• Interactions médicamenteuses</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réaction immuno-allergique</li> <li>• Idiosyncrasie</li> <li>• Polymorphisme génétique avant investigations</li> </ul>

**I.3.5. Classification selon le degré de gravité****A- EIM grave**

Responsable de décès, menace la vie, nécessitant une hospitalisation ou d'une prolongation d'hospitalisation, responsable de séquelles ou d'incapacité notable et durable, d'anomalie congénitale ou d'une atteinte périnatale. (32)

**B- EIM sévère**

Effet indésirable nécessitant en plus de l'arrêt du médicament des soins supplémentaires. (32)

**C- EIM modéré ou banal**

Effet indésirable ni sévère, ni grave.

Environ 20% des effets indésirables déclarés aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) sont des effets indésirables cutanés. (32)

**II. Notions de pharmacovigilance****II.1. Définition de la pharmacovigilance :**

C'est une branche des sciences médicales qui s'intéresse à la surveillance des effets indésirables des médicaments, ainsi qu'aux connaissances, aux méthodes et aux moyens nécessaires à la mise en œuvre de cette surveillance. (3)

L'organisation mondiale de la santé (OMS) définit la pharmacovigilance comme étant la science et les activités relatives à la détection, à l'évaluation, à la compréhension, et à la

prévention des erreurs médicamenteuses, la diffusion d'information sur le médicament, l'action en faveur d'un usage rationnel des médicaments et la préparation aux situations de crise.

## II.2. Imputabilité médicamenteuse

### II.2.1. Définition

L'imputabilité est une démarche qui s'apparente au diagnostic médical, il s'agit d'une estimation de la relation causale, entre la prise médicamenteuse et la survenue de l'effet indésirable, chez une personne donnée, à un moment donné.

### II.2.2. Ses approches

Depuis le développement de la pharmacovigilance, de nombreuses approches ont été appliquées aux effets indésirables et à l'imputabilité médicamenteuses.

Les premières méthodes étant très subjectives et reposent sur un jugement global d'expert ; d'autres méthodes ont été développées par la suite, et sont basées sur des approches de type algorithmiques ou probabilistes dérivé du théorème de *Bayes*.

#### A- Jugement d'expert

Bien que ce jugement clinique soit une étape initiale nécessaire dans l'identification de tout événement indésirable médicamenteux et demeure la méthode la plus fréquemment utilisée, il a été démontré que la méthode connaît des niveaux élevés de divergence entre les experts ; en outre, le processus décisionnel n'est pas explicite. De ce fait, ces méthodes sont peu reproductibles et peu fiables, et cette théorie a été confirmée par plusieurs études. (33) (34) (35)

En effet, certaines études se sont appuyé sur les jugements de médecins cliniciens, pendant que d'autres ont fait appel aux pharmacologues cliniques. Dans ce sens, *Karch* a mené une étude où il compare entre l'évaluation des pharmacologues et les résultats d'évaluation des médecins cliniciens, et déduit que cette divergence persiste et s'accroît entre des professionnels de santé de spécialités différentes. (35)

#### B- Approche algorithmique

Les algorithmes sont des systèmes structurés sous formes de questionnaires qui permettent aux praticiens de prendre des décisions plus objectives et d'avoir un meilleur niveau d'accord. Ils consistent en une série de questions prédéfinies, à chacune d'entre elles,

correspond un score bien précis : une compatibilité serait préjudiciable aux médicaments à l'origine de l'évènement, tandis qu'une incompatibilité serait en faveur à d'autres causes. (36)

### C- Approche probabiliste (33) (37)

Autrement appelé, l'approche *bayésienne*, cette dernière a été développée pour surmonter les limites des méthodes précédemment citées, l'approche probabiliste est basée sur le *théorème de Bayes* qui est une formulation de probabilités conditionnelles, qui permet de calculer la probabilité de survenue d'un évènement, selon qu'une condition est remplie ou non. La majorité des méthodes probabilistes dérivent de ce théorème, et présentent beaucoup d'avantages indiscutables.

La méthode BADRI pour *Baysian Adverse Drug Reaction Instrument* est la méthode la plus formalisée, et présente beaucoup d'avantages, parmi :

- ✓ Reproductibilité : les mêmes informations donnent les mêmes résultats ;
- ✓ Transparence : les méthodes de calculs sont claires et explicites ;
- ✓ Complète et flexible : toute information jugée nécessaire peut être incorporée ;
- ✓ Distinction entre causes médicamenteuses et non médicamenteuses.

Bien qu'elle soit avantageuse, cette méthode connaît des limites :

- ✓ Complexité des calculs
- ✓ Nécessite une contribution multidisciplinaire
- ✓ Le développement de modèle pour BADRI nécessite du temps.

### II.2.3. Méthode d'imputabilité française

Elle a été initialement établie en 1978, et a subi des réactualisations en 1985 et en 2011 qui ajoutent des niveaux pour certains scores. (38)

Notre travail s'appuie sur la méthode réactualisée en 2011.

Elle consiste à établir un lien de causalité entre la prise du médicament et la survenue de l'évènement. (39)

C'est une méthode algorithmique qui présente deux scores d'évaluation sémiologiques et chronologique qui combinés aboutissent à l'imputabilité intrinsèque et un score bibliographique qui présente l'imputabilité extrinsèque. (39)

#### A- Imputabilité intrinsèques

Elle consiste à établir la relation cause à effet entre chaque médicament pris par un patient donné et la survenue d'un évènement clinique ou paraclinique déterminé.

Elle est établie de façon indépendante pour chaque médicament pris par le malade avant la survenue de l'évènement. (40)

Elle repose sur sept critères répartis en deux groupes : des critères chronologiques et des critères sémiologiques (39)

○ **Critères chronologiques**

Ils regroupent trois critères qui sont : (ANNEXE IV)

- ✓ Le délai d'apparition de l'effet après administration qui peut être suggestif, compatible ou incompatible
- ✓ L'évolution après arrêt ou pas du médicament qui peut être suggestive non concluante ou non suggestive
- ✓ Le résultat d'une ré-administration éventuelle du médicament qui peut être positive R(+) c'est-à-dire l'évènement récidive, non faite non évaluable R(0), ou R(-) : négative c'est-à-dire l'évènement ne récidive pas. (40)

○ **Critères sémiologiques**

Ils regroupent les critères suivants : ( ANNEXE V)

- ✓ Les signes cliniques ou paracliniques évocateurs du rôle du médicament ;
- ✓ L'existence de facteurs favorisants bien validé du couple effets indésirable médicament
- ✓ La présence des examens complémentaires spécifiques fiables qui montre la relation entre la survenue de l'évènement et la prise du médicament ou une réponse à un antidote qui peuvent être effectué ou pas et se révèlent positifs
- ✓ La recherche d'autres causes non médicamenteuses. (39)

○ **Scores d'imputabilité intrinsèque**

C'est le résultat du croisement des deux tableaux de décisions chronologiques et sémiologiques avec sept scores possible de 0 à 6. Il est purement numérique.

Dans un même cas l'imputabilité intrinsèque est réalisée indépendamment pour chaque médicament. (ANNEXE VI) (39)

**B- Imputabilité extrinsèque (39)**

C'est une cotation systématisée des données de la littérature scientifique.

L'imputabilité extrinsèque est établie de façon indépendante pour chaque médicament pris par le malade.

Cette cotation est répartie en 4 niveaux allant de B4 à B1 :

- ✓ B4 : effet attendu : effet dont la nature, la gravité, l'intensité et l'évolution correspondent aux informations décrites dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP)
- ✓ B3 : effet référencé ou largement publié avec ce médicament dans des ouvrages de référence (Martindale : the extra pharmacopoeia, Meyler's side effects of drugs) et/ou des bases de données (Embase, Excerpta Medica, Medline . . .)
- ✓ B2 : effet publié une ou deux fois dans un journal scientifique ou dans une base de données (avec une sémiologie relativement différente ou publié avec un autre médicament de la même classe pharmacologique et/ou chimique ou données purement expérimentales)
- ✓ B1 : effet non publié conformément aux définitions de B3 ou B2.

Elle est effectuée indépendamment pour chaque couple médicament/effets indésirable sauf en cas d'interaction ou l'évaluation du score bibliographique doit tenir compte de la notoriété de l'interaction elle-même plutôt que de l'effet indésirable résultant

*Partie pratique : étude  
statistique et étude de  
cas*

## I. Patients et méthodes

### II.3. Type de l'étude

Ce travail porte sur deux types d'études :

- ✓ La première est une étude transversale rétrospective dont l'objectif est de tracer le profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif des formes de toxidermies hospitalisées.
- ✓ La deuxième consiste en une étude de cas de toxidermies graves, dont l'objectif est d'établir la relation causale entre la survenue de la toxidermie et la prise médicamenteuse en se basant sur l'approche algorithmique de l'imputabilité, à savoir la méthode française de 2011.

### II.4. Période de l'étude

L'étude s'étend sur une période de temps de 7 ans, de janvier 2014 à Octobre 2020.

### II.5. Lieu de l'étude

L'étude est menée au service de dermatologie du CHU de Tizi-Ouzou au niveau de deux unités :

- ✓ Unité d'hospitalisation spécialisée en dermatologie, une structure interne située dans l'unité BELLOUA.
- ✓ Unité de consultation spécialisée en dermatologie, qui est une structure externe liée au CHU de Tizi Ouzou, se trouvant à l'EPSP des 2000 logements, Nouvelle ville, Tizi-Ouzou.

### II.6. Population de l'étude

Elle est représentée par les patients ayant été hospitalisés au niveau du service de dermatologie pour avoir présenté des réactions cutanéomuqueuses due à une prise médicamenteuse. 44 dossiers de patients ont été colligés ; répartis selon le sexe des patients en : 21 femmes et 23 hommes.

#### II.6.1. Critères d'inclusion

Tous les patients ayant été hospitalisés au niveau du service de dermatologie pour une toxidermie médicamenteuse entre janvier 2014 et Octobre 2020.

**II.6.2. Critères de non inclusions**

- ✓ Patients non hospitalisés

**II.6.3. Critères d'exclusions**

- ✓ Absence de la notion de prise médicamenteuse

**II.7. Méthode de l'étude****II.7.1. Recueil de données**

La liste des patients a été établie à partir du registre des patients hospitalisés. Suivant une fiche de renseignement préétablie, et à partir des dossiers médicaux des patients hospitalisés, les données citées ci-après sont recueillies :

- ✓ Paramètres épidémiologiques : âge, sexe.
- ✓ Les antécédents familiaux.
- ✓ Les antécédents médicaux, notamment allergique.
- ✓ Les antécédents médicamenteux.
- ✓ L'historique médicamenteux.
- ✓ Les caractéristiques cliniques, notamment la présentation clinique de la toxidermie.
- ✓ Les outils de diagnostics.
- ✓ La prise en charge thérapeutique.
- ✓ Les données de pharmacovigilance, essentiellement, des informations sur le notificateur et le délai de déclaration.
- ✓ L'évolution de la toxidermie : guérison, aggravation

**II.7.2. Fiche de renseignement**

Comprend 04 grandes parties :

- a- La première partie est dédiée aux données démographiques du patient

<b>1. LE PATIENT</b>	
Nom et prénom : <span style="float: right;">ID :</span>	
Age (Date de naissance) :	
Sexe :	
Numéro de téléphone :	
<input type="checkbox"/> EXTERNE	
Consultation dans une structure privée	Consultation dans un établissement public
- Titre du consultant :	- service :
- Motif de la consultation :	- Motif de consultation :
<input type="checkbox"/> INTERNE	
- Service d'origine :	
- Durée d'hospitalisation :	
- Motif d'hospitalisation (pathologie traitée) :	
Date d'hospitalisation ou de consultation au service de dermatologie :	
Antécédents médicaux et autres renseignements :	
<input type="checkbox"/> Allergies :	
<input type="checkbox"/> Grossesse :	
<input type="checkbox"/> Allaitement :	
<input type="checkbox"/> Autres pathologies :	

b- la deuxième partie est destinée aux éventuelles causes de la toxidémies, notamment la prise médicamenteuse

<b>2. HISTORIQUE MEDICAMENTEUX :</b>				
<b>A. Médicament (s):</b>				
DCI/non commercial	Posologie journalière et voie d'administration	Chronologie du traitement		Indications
		Début	Fin	

**MEDICAMENTS SUSPECTS/ Critères de sélection :**

<b>B. Autres traitements :</b>			
	Début	Fin	Indication
Transfusions			
Vaccins			
Phytothérapie			
Compléments alimentaires			
Autres			

- c- La troisième partie est dédiée à la toxidermie y compris sa présentation clinique, ses complications, les examens de diagnostic effectués, la prise en charge thérapeutique et son évolution.

<b>3. INFORMATIONS SUR LA TOXIDERMIE :</b>		
Date de l'apparition de la toxidermie	.....	
<i>Nature de la toxidermie</i>		
Symptôme	Description	
Atteinte cutanée	Aspect des lésions	
	Surface atteinte	
	Topographie	
Atteinte muqueuse		
Fièvre		
Altération de l'état général		
Atteinte viscérale		
Autres		
<b><u>Formes cliniques suspectes</u></b>		

<i>Gravité de la toxidermie</i>	
<input type="checkbox"/> Décès : Date :..... <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Séquelles : Graves :            Non-graves :	
<i>Existence d'un terrain favorisant / Facteurs ayant pu favoriser la survenue de la toxidermie</i>	
<i>Examens orientant le diagnostic</i>	
Examens spécifiques au diagnostic des toxidermies	Examens complémentaires (biologie ...)
<i>Prise en charge thérapeutique</i>	
<b>Instauration d'un traitement symptomatique :</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
<b>Traitements</b>	<b>Date/ durée d'administration</b>
<b>Evaluation</b> bonne <input type="checkbox"/> Amélioration de l'état clinique <input type="checkbox"/> Etat clinique stationnaire <input type="checkbox"/> Aggravation de l'état clinique <input type="checkbox"/> Inconnue	
<b>Arrêt d'un médicament suspect :</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
<b>Médicaments</b>	<b>Date d'arrêt</b>
<b>Arrêt d'un médicament suspect :</b> <b>IDEM</b>	
<b>Réadministration d'un médicament Arrêté (Rechallenge )</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
<b>Médicaments</b>	<b>Date de réadministration</b>
<b>Réadministration d'un médicament Arrêté (Rechallenge )</b> <b>IDEM</b>	
<b>Autres mesures thérapeutiques :*</b> <b>IDEM</b>	

d- La dernière partie est destinée à la notification ainsi qu'au notificateur

<b>4. INFORMATIONS SUR LE NOTIFICATEUR</b>
Identité : Service/Titre : Date de notification : Délais de déclaration :

### **II.7.3. Traitement des données**

Les données collectées sont traitées et analysées utilisant Microsoft Excel 2016.

### III. Résultats

Parmi les 44 dossiers de toxidermie médicamenteuse recensés, 25 ont été sélectionnés pour l'étude ci-après :

#### III.1. Données démographiques

##### III.1.1. Répartition selon l'âge

La population de l'étude est représentée par des adultes avec deux extrêmes : 22 ans et 84 ans. L'âge moyen est de 47,8

La classe d'âge médiane est [50-59].

Il y a une absence totale de la population pédiatrique.

La tranche d'âge la plus touchée est celle allant de 30 à 39 ans avec 7 patients soit 28% des cas, suivie de celle allant de 40 à 49 ans et celle allant de 60 à 69 ans avec chacune 6 patients soit 24% des cas.

Tandis que les tranches les moins touchées sont celles allant de 70 et 79 ans ainsi que celle allant de 80 à 89 ans avec 1 patient dans chacune soit 4% des cas.

*Tableau 5: Nombre de cas de toxidermie médicamenteuse répartis selon les tranches d'âge*

Age	Nombre de cas
20-29	3
30-39	7
40-49	6
50-59	1
60-69	6
70-79	1
80-90	1

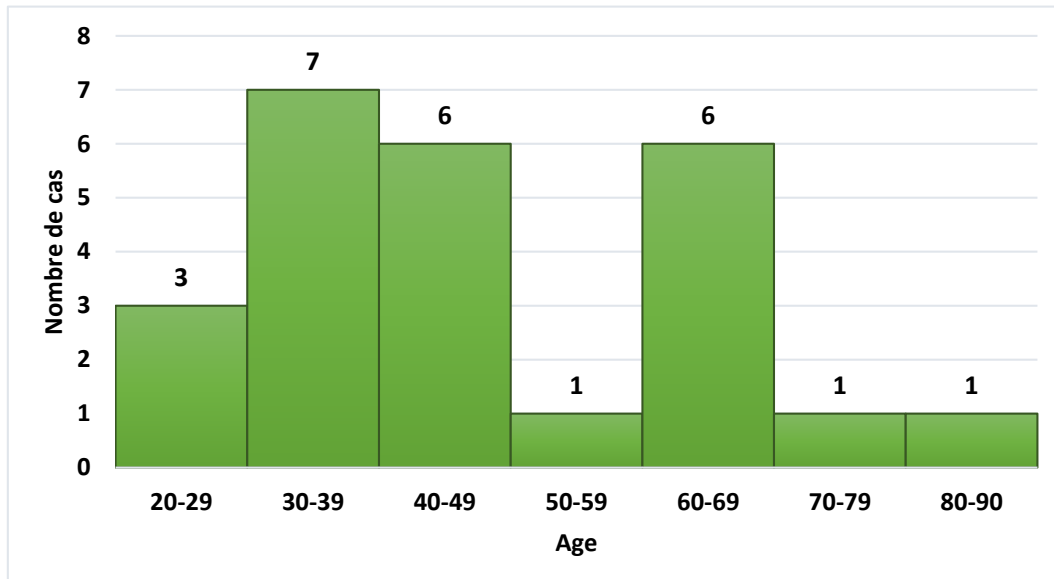


Figure 9: Répartition des cas de toxidermie selon la tranche d'âge

### III.1.2. Répartition des toxidermies selon le sexe des patients

Une légère prédominance masculine a été observée avec 14 cas d'homme (56%) et 11 cas de femmes (44%). Le sexe ratio ( H/F) est de 1.27.

Tableau 6: Nombres de cas de toxidermies reparties en fonction du sexe

Étiquettes de lignes	nombre de cas
Femme	11
Homme	14
<b>Total général</b>	<b>25</b>

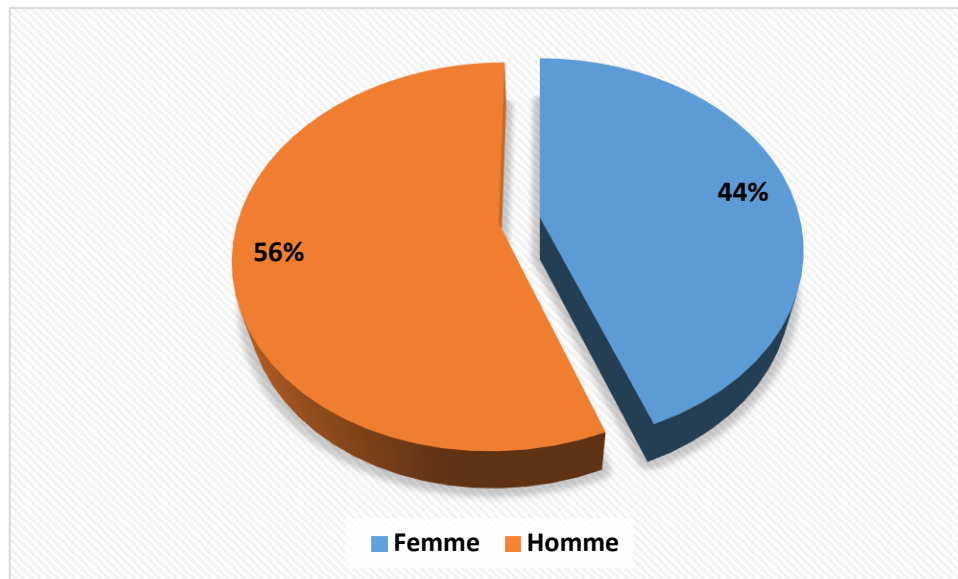


Figure 10: : Répartition des cas de toxidermies selon le sexe.

### III.1.3. Répartition selon l'année

L'année 2019 est celle qui a connu plus de cas avec 7 cas (28%) de toxidermies. Tandis que les années 2014 et 2015 sont celles ayant connues le moins d'évènement de toxidermies avec 1 cas (4%) pour chacune.

Tableau 7: Nombre de cas de toxidermie médicamenteuse répartis selon l'année de l'hospitalisation

Année	Nombre
2014	1
2015	1
2016	5
2017	2
2018	5
2019	7
2020	4

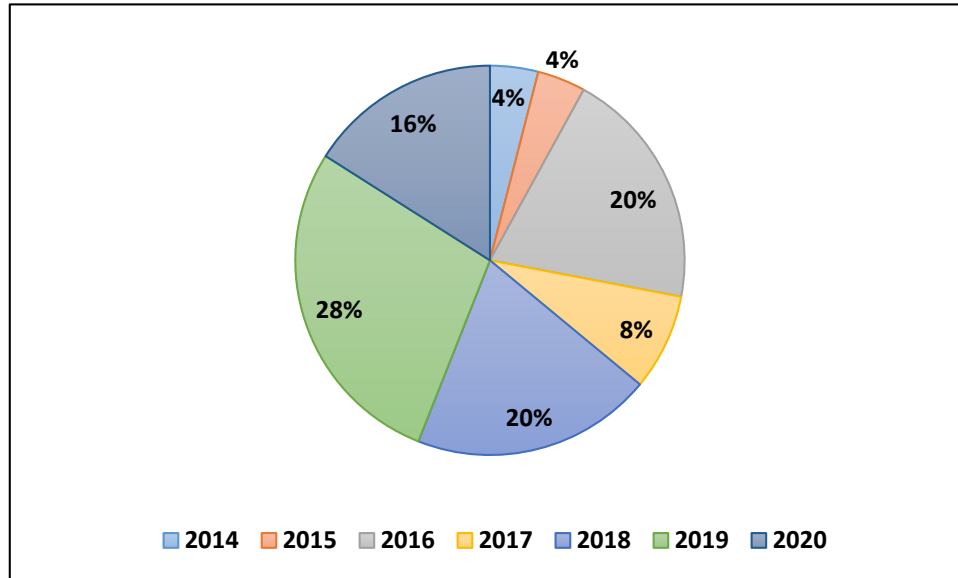


Figure 11: Répartition des cas de toxidermies en fonction de l'année

### III.2. L'origine du patient et le motif de consultation

On a constaté que les cas hospitalisés au service de dermatologie provenaient soit de consultation externe soit des services internes.

Il y a une prédominance des patients d'origine externe avec un taux de 64%, soit 16 patients, tandis que ceux issus des services internes représentent seulement 36% des cas soit 11 patients.

Par ordre de fréquence, les services internes retrouvés consistent en :

- ✓ Services de maladies infectieuses
- ✓ PU d'urgence
- ✓ Médecine interne
- ✓ Hématologie

Quant aux notifications d'origine externe, elles sont prédominées par les médecins spécialistes en dermatologie.

Tableau 8: Nombre de cas de toxidermie en fonction de l'origine de la notification

Origine	Interne		Externe		
Nature du service d'origine/Titre du médecin exerçant	Infectieux	5	Dermatologie	6	Médecin exerçant a titre libéral
	PU d'urgence	2	Neurochirurgie	1	
			Cardiologie	1	
	Médecine interne	1	Urologie	1	
			Ophtalmologie	1	
	Hématologie	1	EPSP	5	Structure publique
Inconnue			1	Inconnue	
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>Total</b>	<b>16</b>		

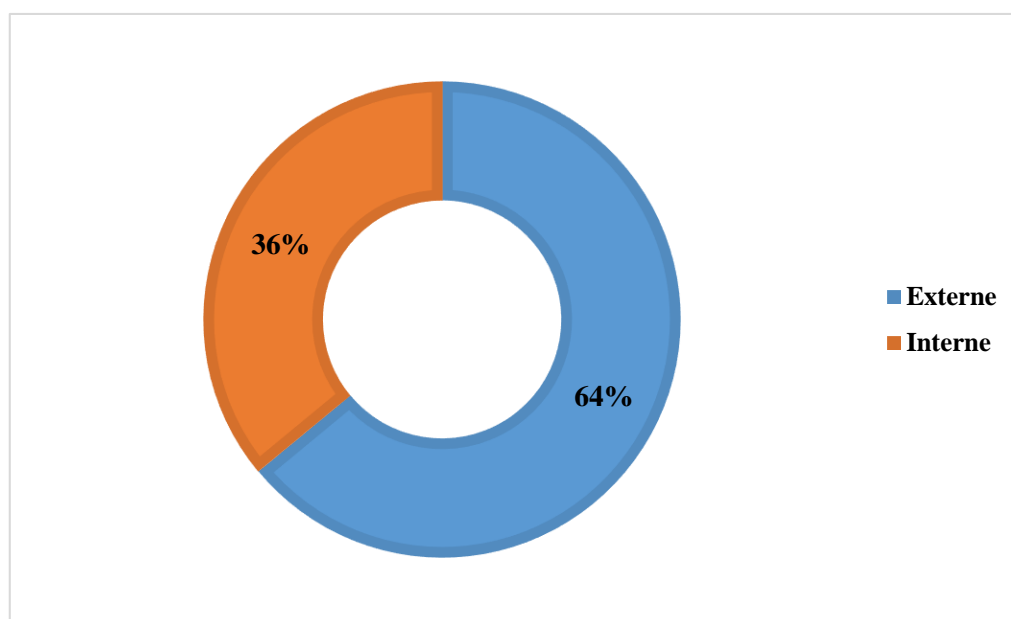


Figure 12: Répartition des cas de toxidermies selon l'origine de la notification

La consultation, qu'elle soit dans des structures externes ou internes, est majoritairement justifiée par des lésions cutanées et/ou muqueuses, à savoir les premiers signes de la toxidermie.

Parmi les 25 cas, uniquement 03 cas, dont 02 suivis en interne et 01 cas consultant chez un cardiologue à fonction libérale, font office d'une consultation n'ayant pas de relation avec la toxidermie ; les motifs de consultation sont représentés, respectivement, par :

- ✓ Une suspicion de varicelle engendrant une hospitalisation au niveau du service Infectieux.
- ✓ Un Lymphome non Hodgkinien suivi au niveau du service d'hématologie.

- ✓ Une insuffisance cardiaque globale suivie chez un cardiologue a titre libérale

### III.3. Formes cliniques

Tableau 9: Nombre de cas de toxidermie médicamenteuse selon le sous-type sémiologique

Année	DRESS	EMP	SJS
2014	1		
2015		1	
2016	2	1	2
2017		1	1
2018		5	
2019	2	5	
2020		2	2
total	5	15	5

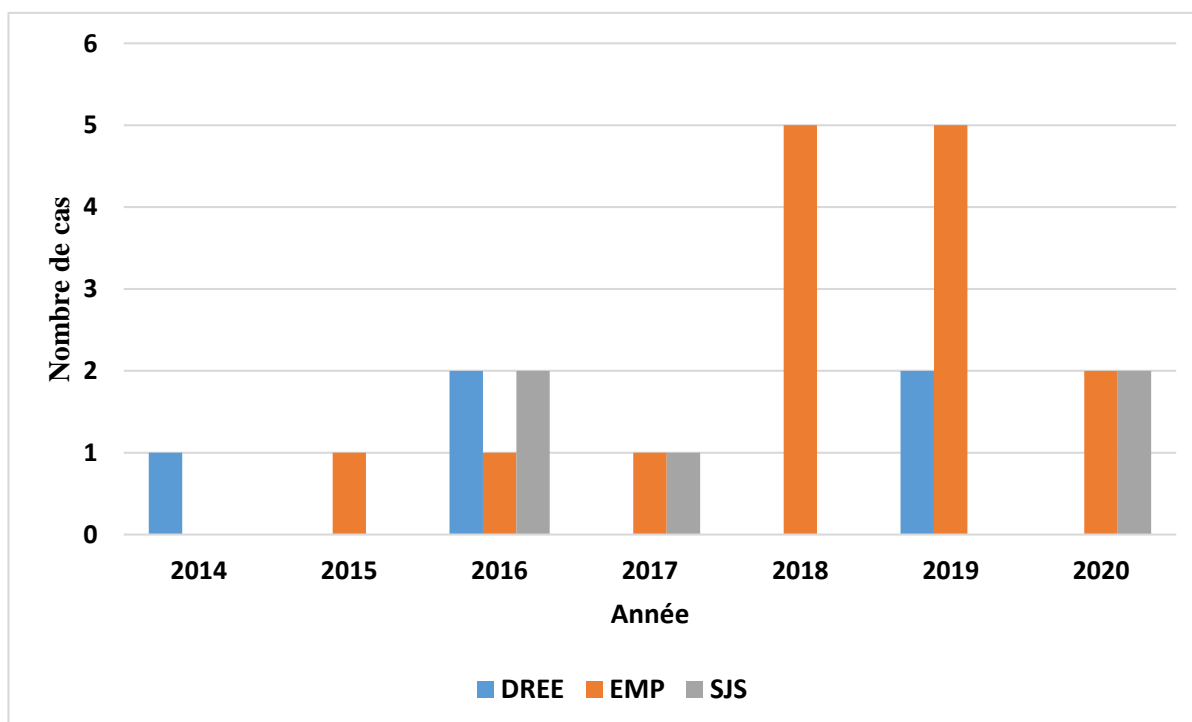


Figure 13: Répartition des sous-types sémiologiques des toxidermies en fonction des années d'études

Compte tenu des résultats de l'examen clinique de notre échantillon ; trois types de toxidermies ont été constatées dont la plus fréquente est l'exanthème maculo-papuleux avec 15 cas (60%).Le DRESS et SJS sont retrouvées chez 5 cas (20%) pour chacun. (Voir figure n°06)

L'année 2016 a connu plus de cas graves avec 02 cas de SJS et 02 cas de DRESS. Aucun des patients hospitalisés durant l'année 2018 n'a présenté de formes graves. (Voir figure n°05)

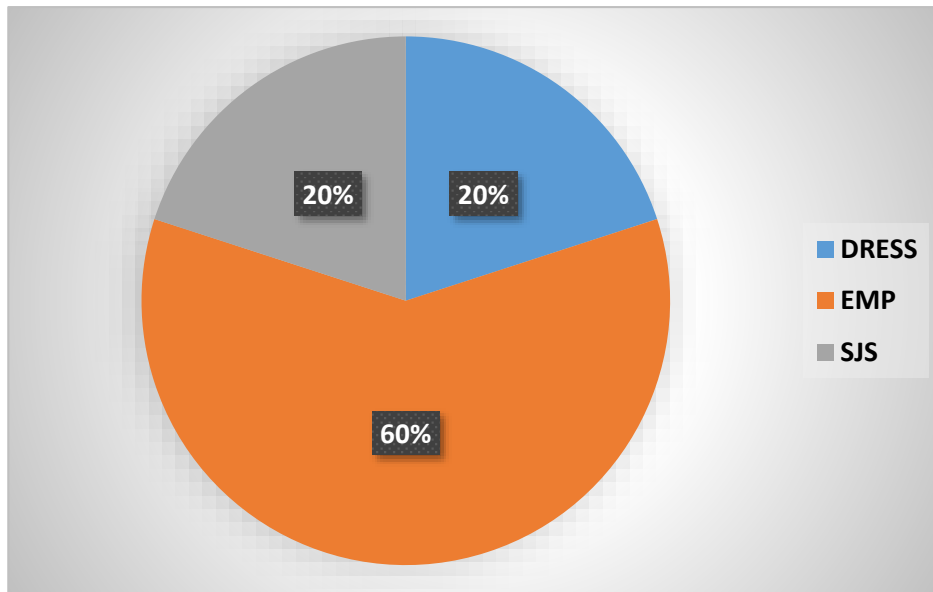


Figure 14: Répartition des cas de toxidermies selon le sous-type sémiologique

#### III.4. Pathologies sous-jacentes

Tableau 10: Répartition des toxidermies selon les pathologies sous-jacentes

Pathologies sous-jacentes	Femme	Homme	Total
Absentes	5	4	9
Présentes	6	10	16

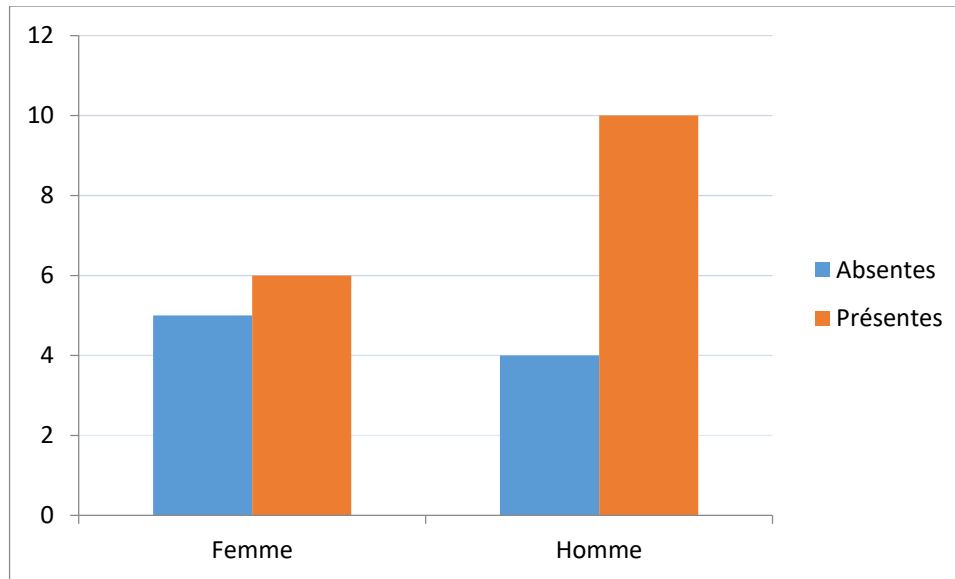


Figure 15: Répartition des cas de toxidermies en fonction de la présence ou l'absence de pathologie sous-jacente

Parmi les 25 patients recensés, 16 (64%) présentent des antécédents médicaux dont 09 ont, au moins, 02 maladies chroniques à la fois.

Ces pathologies sont représentées soit par des :

- ✓ Troubles cardiovasculaires : AVC ischémique, Cardiopathie, HTA
- ✓ Troubles pulmonaires : BPCO.
- ✓ Troubles endocriniens : Hypothyroïdie, Diabète type 1, diabète type 2.
- ✓ Troubles neurologiques : Epilepsie.
- ✓ Troubles Rénaux : Calcul rénaux.
- ✓ Troubles psychiatriques : Retard mental, Trouble de l'humeur.
- ✓ Cancers : Lymphome non hodgkinien, Myélome multiple.

09 (36%) de ces patients sont indemnes de maladies sous-jacentes.

III.5. Facteurs favorisants

Tableau 11: Nombre de cas de toxidermie médicamenteuse en fonction du sous-type sémiologique et de la présence ou non d'une allergie médicamenteuse antérieure:

Antécédents d'allergies médicamenteuses	DRESS	EMP	SJS
Absents	5	12	3
Présents		3	2

Tableau 12: Nombre de cas de toxidermie médicamenteuse en fonction de l'état de la médication des patients

Médication	DRESS	EMP	SJS
Non-polymédiqués	3	8	1
Polymédiqués	2	7	4

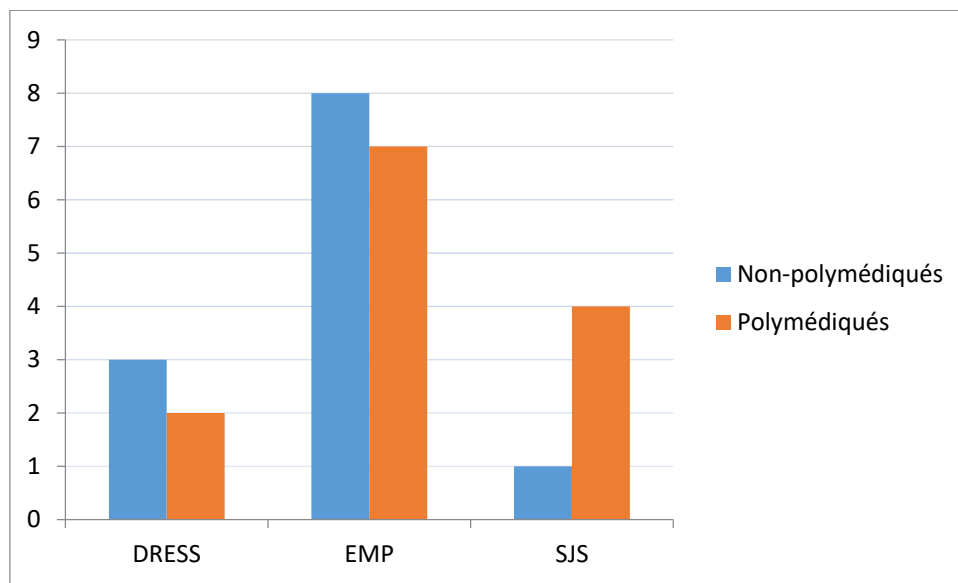


Figure 16: Répartition des cas de toxidermie et des sous-types sémiologique en fonction du nombre de médicaments pris

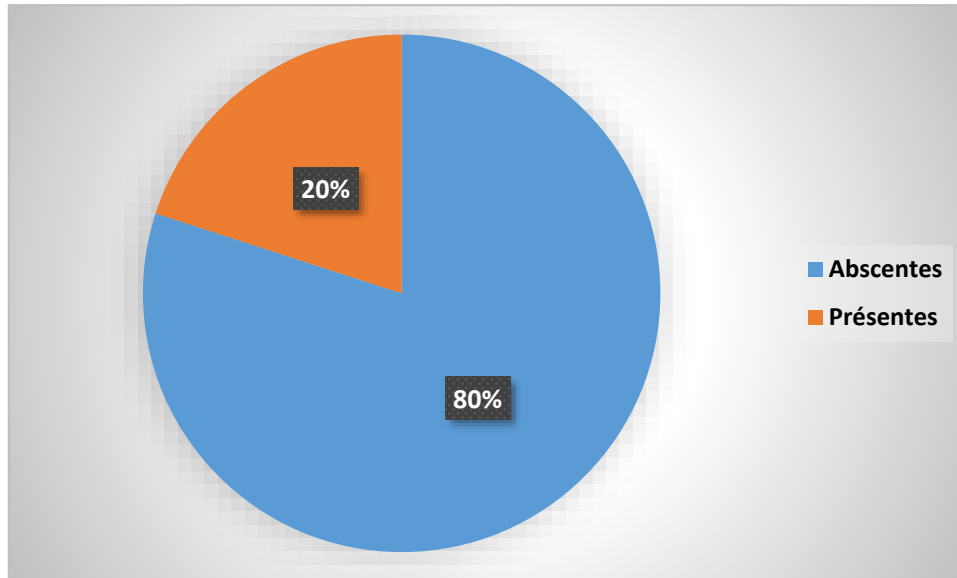


Figure 17: Répartition des cas selon la présence ou non d'antécédents d'allergies médicamenteuses

Les antécédents familiaux n'ont pas été retrouvés dans notre étude.

Uniquement 20% des cas inclus, soit 05 patients, présentent des antécédents d'allergies médicamenteuses, dont 02 ont fait un épisode grave de toxidermie (SJS) et les classes médicamenteuses auxquelles les patients ont présenté une allergie médicamenteuse antérieure sont : les antibiotiques (macrolides, pénicillines) et les antiépileptiques (barbituriques).

Chez l'un de ces patients, ayant présenté un EMP, la toxidermie a eu lieu suite à la reprise du même médicament appartenant à la famille des molécules auquel il est allergique (les pénicillines), le médicament en question est l'Augmentin.

Concernant la polymédication, dans notre étude, le nombre moyen de médicaments pris par patient est de 3, avec un maximum de 9 médicaments et un minimum d'01 médicament seulement.

Les patients polymédiqués (>2 médicaments) représentent 52% de la population d'étude, soit 13 cas ; parmi lesquels 6 ont présenté des toxidermies graves dont 2 DRESS et 4 SJS.

### III.6. Les classes thérapeutiques des médicaments incriminés

- ✓ Les antibiotiques représentent la classe médicamenteuse la plus incriminées avec un taux de 44%, soit 11 cas de toxidermies, causant majoritairement des toxidermies

bénignes du type EMP avec 7 cas, contre seulement 4 cas de toxidermies graves de type SJS.

- ✓ Aucun cas de DRESS n'a été observé avec les antibiotiques.
- ✓ Par ordre de fréquence, les antibiotiques retrouvés sont : Pénicilline (37%), Sulfamides (27%), Macrolides (12%), Fluoroquinolones (9%) et Céphalosporines (9%).
- ✓ Les antiépileptiques ont été impliqués aussi avec 9 cas (36%), et sont également la classe médicamenteuse donnant plus de cas de DRESS, soit 3 cas au total.
- ✓ Les antigoutteux ont été retrouvés chez seulement 3 cas (12%), dont 1 est un DRESS.
- ✓ Les analgésiques & antipyrétiques et les anti-inflammatoires intestinaux sont les moins incriminés avec 1 cas (4%) chacun. (Voir figures n°08 et 09)

*Tableau 13: Nombre de cas de toxidermie médicamenteuse en fonction des classes médicamenteuses suspectées*

<b>Classe médicamenteuses suspectées</b>	<b>DRESS</b>	<b>EMP</b>	<b>SJS</b>	<b>Nombre total de cas</b>
<b>Analgésique &amp; antipyrétique</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
<b>Antiépileptique</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>9</b>
<b>Antigoutteux</b>	<b>1</b>	<b>2</b>		<b>3</b>
<b>Anti-inflammatoire Intestinal</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
<b>Antibiotiques</b>	<b>0</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	<b>11</b>

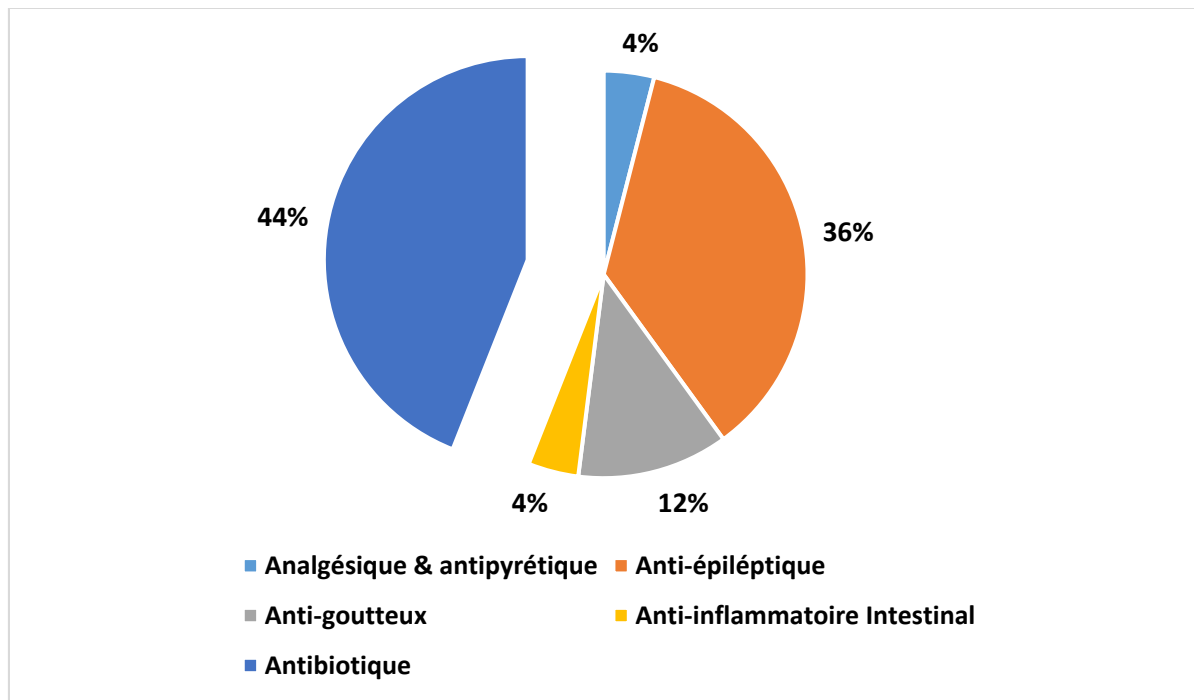


Figure 18: Répartition des classes médicamenteuses incriminées

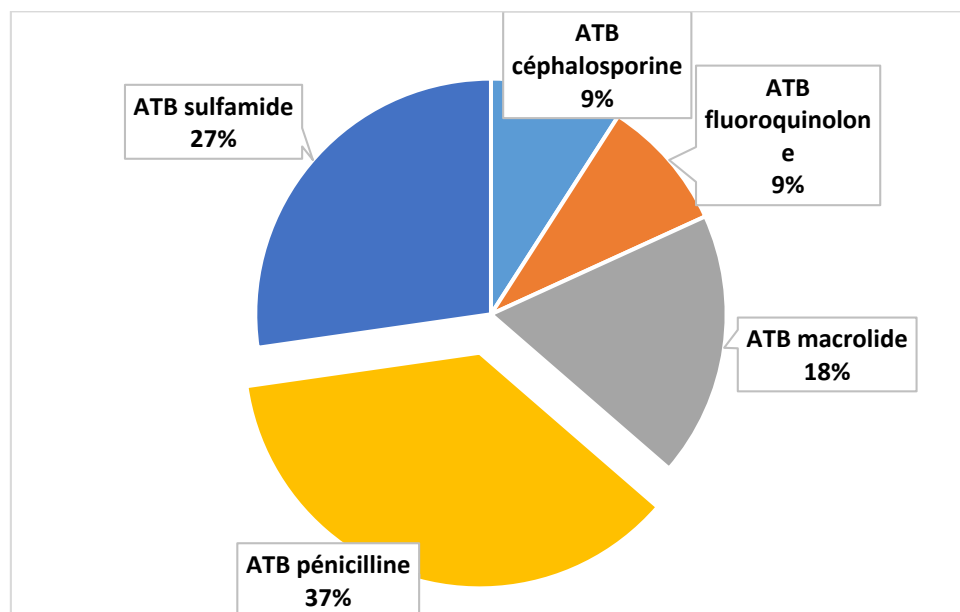


Figure 19: :Fréquences des antibiotiques selon leur incrimination dans les toxidermies médicamenteuses

## III.7. Les médicaments incriminés :

Tableau 14: : Nombre de cas de toxidermie médicamenteuse en fonction des molécules médicamenteuses mises en cause

Classe médicamenteuse	Médicament	DRESS	EMP	SJS	Nombre de cas
ATB pénicillines	Oxacilline	0	1	0	1
	Augmentin	0	1	1	2
	Clamoxyl	0	1	0	1
ATB sulfamides	Bactrim	0	2	1	3
ATB céphalosporines	Keforal	0	1	0	1
ATB fluoroquinolones	Norfloxacine	0	0	1	1
ATB macrolides	Spiramycine	0	1	1	2
Anti épileptiques	Tégréto1	2	3	1	6
	Gardenal	0	2	0	2
	Lamotrigine	1	0	0	1
Antigoutteux	Allopurinol	1	2	0	3
Anti-inflammatoires intestinaux	Salazopyrine	1	0	0	1
Analgésiques & antipyrétiques	Paracétamol	0	1	0	1

Le Tégréto1 (DCI : Carbamazépine), appartenant à la classe des antiépileptiques, est le médicament ayant donné plus de cas de toxidermies, à raison de 6 cas au total. Il est également le plus incriminé dans les épisodes graves de toxidermie avec 2 cas de DRESS et 1 cas de SJS, contre 3 cas d'EMP.

Hormis le Tégréto1 :

- ✓ Les médicaments retrouvés dans les cas de DRESS sont :
  - Lamotrigine : 1 cas
  - Allopurinol : 1 cas
  - Salazopyrine (DCI : Sulfasalazine) : 1 cas
- ✓ Les médicaments mis en cause dans la survenue du SJS sont :
  - Augmentin (DCI : Amoxicilline/Acide clavulanique) : 1 cas
  - Bactrim (DCI : Sulfaméthoxazole/Triméthoprime) : 1 cas
  - Norfloxacine : 1 cas
  - Spiramycine : 1 cas
- ✓ Les médicaments mis en cause dans la survenue de l'EMP sont :
  - Oxacilline : 1 cas

- Augmentin (DCI : Amoxicilline/Acide clavulanique) : 1 cas
- Clamoxyl (DCI : Amoxicilline) : 1 cas
- Bactrim (DCI : Sulfamethoxazole/Triméthoprine) : 2 cas
- Keforal (DCI : Céphalexine) : 1 cas
- Spiramycine : 1 cas
- Gardenal (DCI : Phénobarbital) : 2 cas
- Allopurinol : 2 cas
- Paracétamol : 1 cas

III.8. Délais de déclaration

Tableau 15: : Délais de déclaration des toxidermies au service de dermatologie, par les services notificateurs

Délai de déclaration	Externe	Interne
Déclaration Immédiate	8	5
2 jours	1	/
4 jours	/	1
12 jours	/	1
Inconnue	7	2

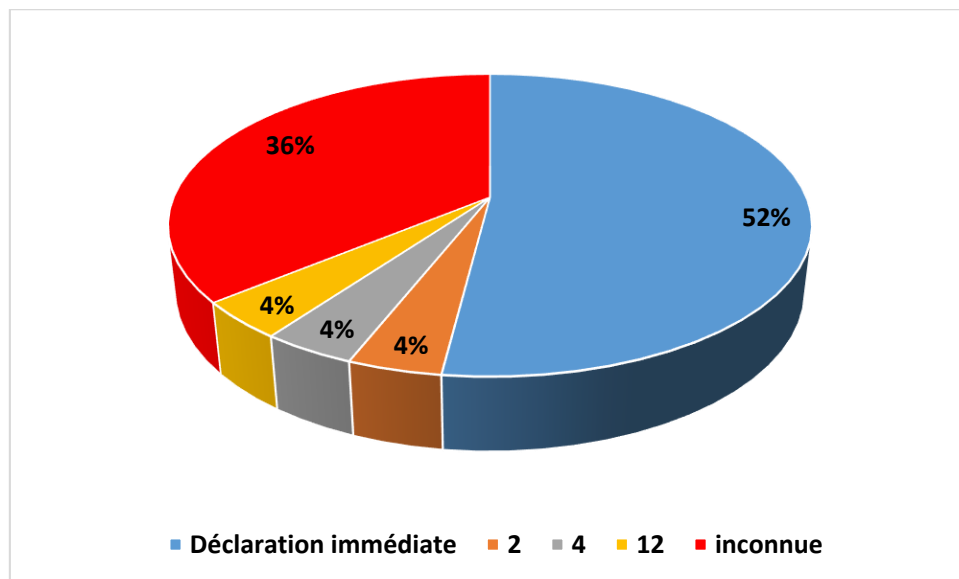


Figure 20: Délais de déclaration de toxidermie au service de dermatologie par les services notificateurs

- ✓ Les données concernant le délai de déclaration n'ont pas été retrouvées dans 36% des cas, soit 9 cas.
- ✓ Parmi les 16 autres cas, 13 (36% des cas totaux) ont connu une déclaration immédiate.
- ✓ La majorité des cas déclaré immédiatement viennent de structures externes avec 8 cas au total, et prédominés par les déclarations des Dermatologues (5 cas).
- ✓ Quant au reste des cas, soit 3 cas, le délai de déclaration varie entre 2 jours à 12 jours.

### III.9. Durée d'hospitalisation

Tableau 16: Durée d'hospitalisation des cas de toxidermie selon le sous-type sémiologique

Durée d'hospitalisation (jours)	DRESS	EMP	SJS
2	1		
3		2	
4	1		
6		1	
7		3	
8		1	1
9	2		
10		1	1
14			1
16		1	
18			1
19	1		
inconnue		6	1

- ✓ Les données concernant la durée d'hospitalisation sont inconnues dans 7 cas (28 %).
- ✓ Dans notre étude, les patients qui ont été sujets d'au-delà d'une (01) hospitalisation suite à des récurrences, la durée d'hospitalisation a été calculée par la moyenne de toutes les hospitalisations.
- ✓ La durée moyenne globale d'hospitalisation est de 9,67 jours.
- ✓ La durée moyenne d'hospitalisation chez les patients ayant fait un DRESS est de 4,8 jours avec une durée maximale de 19 jours, et une durée minimale de 2 jours chez un patient sorti contre l'avis médical.

- ✓ En dehors de tout contexte inhabituel : la durée minimale d'hospitalisation chez les DRESS est de 4 jours
- ✓ La durée moyenne d'hospitalisation chez les patients ayant développé un EMP est de 7,44 jours avec un maximum de 16 jours et une durée minimale de 3 jours
- ✓ La durée moyenne d'hospitalisation chez les patients ayant fait un SJS est de 12,5 jours, avec une durée maximale de 18 jours et une durée minimale de 8 jours.

### III.10. L'évolution de la toxidermie

Tableau 17: : Evolution des cas de toxidermie médicamenteuse selon le sous-type sémiologique

Evolution	DRESS	EMP	SJS	Nombre total de cas
Bonne	2	13	4	19
inconnue	1	1		2
rechute	1		1	2
récidive	1	1		2

- ✓ L'évolution est marquée par une régression de la symptomatologie vers la guérison dans 76% des cas.
- ✓ Elle est inconnue dans 8% des cas.
- ✓ 8% des cas ont connu une rechute durant l'hospitalisation mais qui a évolué par la suite vers une guérison.
- ✓ Les formes cliniques concernées consistent en le DRESS (1 cas) et le SJS (1 cas).
- ✓ 8% des cas ont connu une récurrence de la toxidermie sous la même forme qui a conduit à une ré-hospitalisation.
- ✓ Les récurrences concernent 1 cas de DRESS et 1 cas d'EMP.
- ✓ Aucun décès n'a eu lieu dans notre population d'étude.
- ✓ Aucun des patients n'a présenté des séquelles mis à part 1 cas dont les séquelles sont représentées par des lésions pigmentaires cutanées. (Voir figure n°11)

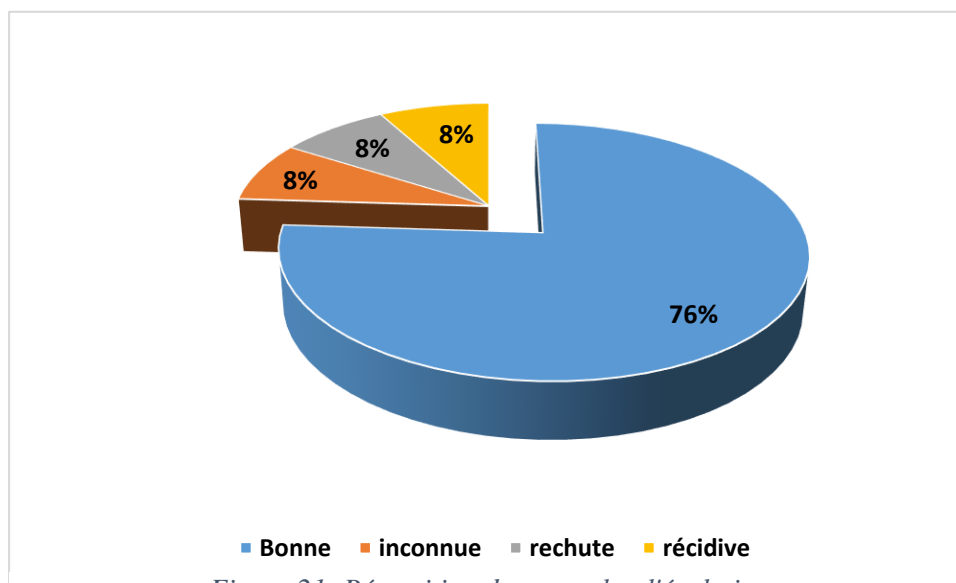


Figure 21: Répartition des cas selon l'évolution

### III.11. Les données thérapeutiques

Tableau 18: Nombre de cas de toxidermie médicamenteuse selon le recours ou non à la corticothérapie

Traitement	DRESS	EMP	SJS	Nombre totale
Recours à la corticothérapie	2	9	2	13
N'ont pas eu recours à la corticothérapie	3	6	3	12

On a constaté que l'arrêt du médicament a été systématique dès le premier jour de l'hospitalisation chez tous les patients.

L'immunothérapie a été retrouvée chez uniquement 1 patient ayant présenté un SJS

Le recours à la corticothérapie a été retrouvé chez 13 patients, soit 52% des cas totaux ; les molécules de choix sont : la prédnisolone, et la prédnisone.

Les voies d'administration retrouvée sont :

- ✓ Voie intraveineuse au cours de l'hospitalisation, relais par la voie orale à la sortie de l'hôpital.
- ✓ Voie locale.

- ✓ Voie orale dès le départ.

Selon la gravité du cas, une coopération multidisciplinaire a été noté :

- ✓ Médecins spécialistes en ophtalmologie.
- ✓ Médecins spécialistes en réanimation.
- ✓ Médecins spécialiste en psychiatrie.

### III.12. Tests de diagnostic IN VIVO spécifiques à la toxidermie :

Aucun test allergologique à but diagnostique n'a été réalisé chez nos patients, ceci pourrait être expliqué par:

- ✓ L'absence d'un service d'allergologie au sein du CHU de Tizi-Ouzou
- ✓ La possibilité de réenclencher la toxidermie et d'engager le pronostic vital, Ex : TPO, IDR ...
- ✓ Le coût élevé des tests.
- ✓ Le manque de sensibilité et de spécificité (l'exemple des *patch-tests*)

### III.13. Tests de diagnostic non spécifiques à la toxidermie :

Ils sont représentés dans notre étude par des examens biologiques :

- ✓ Un bilan biologique général le premier jour de l'hospitalisation
- ✓ Un bilan biologique général avant la sortie de l'hôpital.
- ✓ Des examens biologiques au cours de l'hospitalisation.

A côté des examens biologiques, une radiographie du thorax a été également systématique chez tous les patients.

## IV. Discussion

### IV.1. Sexe

Dans notre étude, il y a une légère prédominance masculine. Il a été démontré que le sexe féminin est un facteur de risque dans la survenue d'effets indésirables liés aux médicaments. Ce risque est dû aux variations pharmacocinétique et pharmacodynamiques, ainsi que la surconsommation des médicaments par les femmes comparées aux hommes. (8)

D'autre part, les femmes ont une masse grasseuse supérieure à celle des hommes, ce qui affecte le volume de distribution ; elles ont également une clairance rénale plus basse et donc une filtration glomérulaire moindre. Concernant le métabolisme du médicament, il existe une différence au niveau de l'activité du cytochrome P450 et de l'uridinediphosphate glucuronosyl-transferase UGT ; les femmes présentent une activité plus faible du CYP1A2, du CYP2E1 et de l'UGT, tandis que l'activité du CYP3A4 diminue après ménopause. (8)

### IV.2. Age

Dans notre étude ; l'âge des patients est compris entre 22 et 84 ans, et il y a une absence totale de la population pédiatrique.

La population adulte est plus sujette aux effets indésirables médicamenteux, car, avec l'âge, la prévalence des comorbidités augmente, en conséquence, l'utilisation concomitante de plusieurs médicaments est courante chez les personnes âgées. La population âgée serait également plus susceptible de s'auto-médiquer sans prescription ou avis médicaux. (7)

D'autre part, les variations physiologiques de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie liée à l'âge exposent les sujets âgés aux interactions médicamenteuses, et donc aux effets indésirables médicamenteux. (7) \*

### IV.3. Polymédication et immunodépression

Concernant les facteurs de risque et la polymédication ; 65% des patients étudiés, soit 16 patients ont présenté des maladies chroniques, dont 9 présentaient simultanément au moins 02 pathologies chroniques. Ceci pourrait être expliqué par l'âge des patients.

La population d'étude est représentée par les sujets âgés, qui sont plus à risque de développer des maladies chroniques, essentiellement des maladies cardiovasculaires, diabète de type 2, maladies psychiatriques, cancer. Sachant qu'il existe une relation étroite entre la polymédication et la présence de pathologies chroniques sous-jacentes, l'utilisation

concomitante de plusieurs médicaments chez ces sujets est très probable et, de ce fait, ils sont plus à risque de développer des effets indésirables (7).

Un terrain d'immunodépression consiste également un facteur de risque (cancer, maladie auto-immune, diabète type 1, traitement immunosuppresseur, radiothérapie). (6)

#### IV.4. Formes cliniques

Dans notre étude, on a constaté la prédominance de l'EMP avec un taux de 60%, suivi du DRESS et du SJS avec un taux de 20% chacun.

Il a été démontré que l'EMP est le tableau clinique le plus fréquent et représente 50% à 95% des toxidermies. En revanche, le DRESS et le SJS sont plus de survenue rare. En outre, l'incidence du DRESS élevée chez la population afro-américaine. (6)

#### IV.5. Médicaments incriminés

• Les médicaments retrouvés dans les cas de DRESS sont :

- ✓ Lamotrigine
- ✓ Carbamazépine
- ✓ Allopurinol
- ✓ Salazopyrine (DCI : Sulfasalazine)

• Les médicaments mis en cause dans la survenue du SJS sont :

- ✓ Augmentin (DCI : Amoxicilline/Acide clavulanique)
- ✓ Carbamazépine
- ✓ Bactrim (DCI : Sulfaméthoxazole/Triméthoprimine)
- ✓ Norfloxacine
- ✓ Spiramycine

• Les médicaments mis en cause dans la survenue de l'EMP sont :

- ✓ Oxacilline
- ✓ Carbamazépine
- ✓ Augmentin (DCI : Amoxicilline/Acide clavulanique)
- ✓ Clamoxyl (DCI : Amoxicilline)
- ✓ Bactrim (DCI : Sulfaméthoxazole/Triméthoprimine)
- ✓ Keforal (DCI : Céphalexine)
- ✓ Spiramycine
- ✓ Gardenal (DCI : Phénobarbital)
- ✓ Allopurinol

## ✓ Paracétamol

Dans notre enquête, la carbamazépine est le médicament donnant plus de cas de toxidermies avec 6 cas sur 25, dont 2 DRESS et 1 SJS.

Selon les données rapportées dans la littérature, l'incidence du DRESS est estimé à 1/10000 avec les sulfamides antibactériens (Bactrim), et les anticonvulsivants aromatiques. Les médicaments les plus souvent suspectés sont : les antiépileptiques (phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne, lamotrigine), allopurinol, les sulfamides (sulfaméthoxazole, sulfasalazine, sulfadiazine) ainsi que certains antiviraux (névirapine, abacavir), laminocycline et ladapsone. (6)

L'EMP peut être induit par la plupart des médicaments, mais le risque est plus élevé (>3%) avec certaines molécules y compris, l'allopurinol, aminopénicilline, céphalosporines, antiépileptiques et les sulfamidesantibactériens. (6)

Selon l'étude EuroScar, les médicaments mis en cause, le plus souvent, dans la survenue du SJS/NET sont : les sulfamides antibactériens, allopurinol, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, anti-inflammatoire, AINS de la famille des oxicam, névirapine, lamotrigine, sertraline, pentroprazole et le tramadol. (6)

Selon les études menées par Mockenheupt, dans son travail intitulé « *Steven-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis : assesment of medication riskswith emphasis on recently marketed drugs* », publié en 2008, les médicaments cités ci-dessus présentent un risque très élevé de survenue d'un SJS/LYELL, et doivent être soupçonnés en premier degré. (41)

Mis à part les sulfamides antibactériens, d'autres antibiotiques peuvent également induire un SJS/LYELL mais à risque plus faible. Les classes d'antibiotiques concernées sont : céphalosporines, macrolides, quinolones, tétracyclines. (41)



## V. Étude de cas cliniques

### Avant-propos

La méthode française d'imputabilité fait partie des premières méthodes développée, initialement développée en 1978, elle a été actualisée en 1985, puis réactualisée en 2011.

Les versions successives ont amélioré la présentation la présentation de la méthode avec une définition plus formalisée des critères d'imputabilité.

Dans ce travail, la version de 2011 sera appliquée sur 03 cas choisis en fonction des critères divers.

#### V.1. Cas clinique N°1 :

##### 1. Critères de choix :

- Patiente polymédiquée
- Patiente présentant des pathologies sous-jacentes

##### 2. Description du cas :

B.O, Femme, 66 ans, hospitalisée au niveau du service de dermatologie, le 04/07/2018 pour un exanthème maculo-papuleux.

La toxidermie est apparue le 18/06/2018.

##### 3. Antécédents médicaux :

- AVC ischémique
- Troubles de l'humeur
- Incontinence urinaire

##### 4. Antécédents d'allergie médicamenteuse :

Aucun

##### 5. Antécédents médicamenteux :

L'historique médicamenteux ainsi que leur indication sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 19: Historique médicamenteux de la patiente B.O

Médicaments	date du début	date de l'arrêt	indication
Paroxétine	19/04/2018	12/07/2018	Trouble de l'humeur résultant de l'AVC ischémique
Atorvastatine	19/04/2018	12/07/2018	Dyslipidémie
Phénobarbital	24/05/2018	27/06/2018	Séquelles d'AVC
Donépézil	20/06/2018	27/06/2018	Séquelles d'AVC
Sulpiride	27/06/2018	12/07/2018	En substitution au phénobarbital et au donépézil
Naxolin	23/06/2018	Inconnue	Incontinence urinaire
Ditropan	23/06/2018	Inconnue	Incontinence urinaire

Les circonstances d'arrêt du Phénobarbital sont non-documentées.

Donépézil, Sulpiride, Naxolin et Ditropan sont exclues de l'étude de l'imputabilité car leur administration succède l'apparition de la toxidermie.

Les médicaments faisant objet d'étude d'imputabilité sont : Phénobarbital, Paroxétine, Atorvastatine.

## 6. Demi vie des médicaments et délai de survenue de la toxidermie :

Tableau 20: Période et délai d'exposition au médicaments de la patiente B.O

Médicament	Demi-vie chez l'adulte	Période d'exposition	Durée d'exposition	Délais de survenue de la toxidermie par rapport à la prise du médicament
Phénobarbital	De 40 à 140 heures	Variable entre le 24/05/2018 et le 08/08/2018	De 45 à 76 jours	24 jours
Paroxétine	24 heures	Du 19/04/2018 au 20/07/2018	92 jours	59 jours
Atorvastatine	30 heures	Du 19/04/2018 au 20/07/2018	92 jours	59 jours

A noter que le temps d'élimination d'un médicament est estimé à 7 fois de sa demi-vie.

## 7. Imputabilité médicamenteuse :

### Avant propos :

L'EMP est une forme bénigne, elle est la plus fréquente des toxidermies.

L'EMP survient en général 5 à 21 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.

### A. Depretine :

#### A.1 Imputabilité intrinseque :

- Chronologie :

Compte tenu du délai de survenue de la toxidermie par rapport à l'initiation du traitement à la Paroxétine qui est de 59 jours, la relation temporelle entre l'administration de la Paroxétine et l'EMP est *incompatible*.

En extrapolant sur le tableau des critères chronologiques, comme montré ci-dessus

Le score correspond à **C0**.

Administration du médicament	Délais d'apparition de l'événement					
	suggestif		Compatible			incompatible
Evolution de l'effet	Readministration du médicament					
	R(+)	R(0)	R(-)	R(+)	R(0)	R(-)
<b>Evolution suggestif :</b> Régressions de l'effet à l'arrêt du médicament avec ou sans traitement symptomatique ( avec un recul suffisant en prenant en compte les caractéristiques pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques du médicament ), ou lors de la diminution de posologie pour un effet dose-dépendant	C3	C3	C1	C3	C2	C1
<b>Evolution non concluante :</b> Lésions irréversibles ou décès Evolution inconnue Recul insuffisant après l'arrêt du médicament Persistance de l'effet et médicament non arrêté Persistance de l'effet après administration unique	C3	C2	C1	C3	C1	C1
<b>Evolution non suggestif :</b> Absence de régression de manifestations de type malgré l'arrêt avec un recul suffisant Régression complète malgré la poursuite du médicament	C1	C1	C1	C1	C1	C1

• **Sémiologie :**

La sémiologie est évocatrice du rôle du médicament

Les femmes sont les plus susceptibles de présenter des effets indésirables, le sexe féminin est considéré comme un facteur de risque.

Aucun test spécifique à la mise en cause de la paroxétine n'a été effectué (Test de diagnostic *in vivo*).

Le score du couple effet indésirable/examen complémentaire est L(0)

Les autres causes non médicamenteuses sont écartées :

- Sérologie virale négative
- Bilans biologiques écartant les causes bactériennes
- Biopsie cutanée en faveur d'une toxidermie médicamenteuse

En extrapolant sur le tableau des critères sémiologiques, le score correspond à **S(3)**.

Sémiologie clinique ou paraclinique	Evocatrice du rôle de ce médicament ET Facteur favorisant Bien valide du couple effet indésirable/médicament	Evocatrice du rôle de ce médicament Ou Facteur favorisant Bien valide du couple effet indésirable/médicament	Ni sémiologie évocatrice du rôle de ce médicament ni facteur favorisant bien validé
-------------------------------------	--	--	---

Evocatrice en raison :  
 Des propriétés pharmacologiques du médicament,  
 Des signes évocateur d'un syndrome de sevrage,  
 de localisation des effets observés

Examen complémentaire spécifique fiable (L) du couple effet indésirable/médicament ou réponse à un antidote spécifique

Autre (s) cause(s) non médicamenteuse(s)

	L (+)	L (0)	L (-)	L (+)	L (0)	L (-)	L (+)	L (0)	L (-)
Absente après bilan Approprié	S3	S3	S2	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Non recherché (Ou bilan incomplet)	S3	S3	S1	S3	S2	S1	S3	S1	S1
Présente	S2	S2	S1	S2	S1	S1	S1	S1	S0

- **Le score intrinsèque :**

Le score C0 est lié au score I0

Combinaison des scores chronologique et sémiologique	Score de l'imputabilité intrinsèque
C0ou S0	I 0
C1S1	I 1
C1S2 C2S1	I 2 I 2
C2S2	I 3
C1S3 C3S1	I 4 I 4
C2S3 C3S2	I 5 I 5
C3S3	I 6

#### A.2 imputabilité extrinsèque :

- ✓ RCP : l'incrimination de la paroxétine dans la survenue de l'EMP a été décrite dans le RCP.

De ce fait le score de l'imputabilité extrinsèque est de **B4**

#### B. Atorvastatine :

##### B.1 imputabilité intrinsèque :

- **Chronologie :**

L'administration de l'atorvastatine a eu lieu 59 jours avant la survenue de la toxidermie.

La relation temporelle entre la prise de l'Atorvastatine et l'EMP est *incompatible*.

Elle correspond au score **C0**.

- **Sémiologie :**

La sémiologie est évocatrice du rôle du médicament

Les femmes sont les plus susceptibles de présenter des effets indésirables, le sexe féminin est considéré comme un facteur de risque.

Aucun test spécifique à la mise en cause de l'atorvastatine n'a été effectué (Test de diagnostic *in vivo*).

Le score du couple effet indésirable/examen complémentaire est L(0)

Les autres causes non médicamenteuses sont écartées :

- Sérologie virale négative
- Bilans biologiques écartant les causes bactériennes
- Biopsie cutanée en faveur d'une toxidermie médicamenteuse

En extrapolant sur le tableau des critères sémiologiques, le score correspond à **S(3)**.

- **Score intrinsèque :**

Le score C0 correspond au score I0 dans l'imputabilité intrinsèque.

### **B.2 imputabilité extrinsèque :**

- ✓ RCP : l'incrimination de l'atorvastatine dans la survenue de l'EMP est décrite sur le RCP.

De ce fait le score est de **B4**

### **C. Phenobarbital :**

#### **C.1 imputabilité intrinsèque :**

- **Sémiologie :**

- ✓ **Delai d'apparition de l'effet :**

La toxidermie est apparue 24 jours après l'initiation du traitement au Phénobarbital.

L'EMP survient généralement entre 5 à 21 jours de la première administration du médicament.

La relation temporelle entre la prise du Phénobarbital et la survenue de l'EMP est **compatible**.

- ✓ **Readministration du médicament :**

Ce test n'a pas été effectué ; l'absence de réadministration rend de ce fait l'évaluation de ce critère sans objet.

Le score correspond à R (0)

- ✓ **Evolution de l'effet :**

Le phénobarbital présente une grande variabilité intra et inter-individuelle de temps de demi-vie, elle varie de 40 à 140 heures.

Si l'on estime le temps de demi-vie à 40 heures, l'arrêt de l'exposition au phénobarbital aurait lieu le 09/07/2018, à partir de cette date, l'évolution de la toxidermie est bonne caractérisée par une régression totale des lésions et une guérison. De ce fait, l'évolution de l'effet serait *Suggestive*.

Après extrapolation sur le tableau des critères chronologiques le score correspondrait au

**C2.**

Administration du médicament	Délais d'apparition de l'événement					
	suggestif			Compatible		incompatible
Evolution de l'effet	Readministration du médicament					
	R(+)	R(0)	R(-)	R(+)	R(0)	R(-)
<p><b>Evolution suggestif :</b>                      Régressions de l'effet à l'arrêt du médicament avec ou sans traitement symptomatique ( avec un recul suffisant en prenant en compte les caractéristiques pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques du médicament ) , ou lors de la diminution de posologie pour un effet dose-dépendant</p>	C3	C3	C1	C3	C2	C1
<p><b>Evolution non concluante :</b>                      Lésions irréversibles ou décès                      Evolution inconnue                      Recul insuffisant après l'arrêt du médicament                      Persistance de l'effet et médicament non arrêté                      Persistance de l'effet après administration unique</p>	C3	C2	C1	C3	C1	C1
<p><b>Evolution non suggestif :</b>                      Absence de régression de manifestations de type malgré l'arrêt avec un recul suffisant                      Régression complète malgré la poursuite du médicament</p>	C1	C1	C1	C1	C1	C1

- **Sémiologie :**

La sémiologie est évocatrice du rôle du médicament

Les femmes sont les plus susceptibles de présenter des effets indésirables, le sexe féminin est considéré comme un facteur de risque.

Aucun test spécifique à la mise en cause du phénobarbital n'a été effectué (Test de diagnostic *in vivo*).

Le score du couple effet indésirable/examen complémentaire est L(0)

Les autres causes non médicamenteuses sont écartées :

- Sérologie virale négative
- Bilans biologiques écartant les causes bactériennes
- Biopsie cutanée en faveur d'une toxidermie médicamenteuse

En extrapolant sur le tableau des critères sémiologiques, le score correspond à S(3)

• **Score intrinsèque :**

La combinaison des scores chronologiques et sémiologiques donne C2S3 qui correspond au score intrinsèque **I5**.

**C.2 imputabilité extrinsèque :**

- ✓ RCP : L'EMP n'est pas décrit dans le résumé des caractéristiques du produit du Phénobarbital
- ✓ Vidal : Il n'y a aucune donnée concernant le couple phénobarbital/EMP
- ✓ Revue prescrire : Il n'existe aucune donnée concernant le couple phénobarbital/EMP, ni d'autres médicaments de la même classe pharmacologique et/ou chimique.
- ✓ Base de donnée PUBMED : Il n'existe pas de travail publié au sujet de l'implication du Phénobarbital dans l'exanthème maculo-papuleux.

En revanche, Un travail intitulé « Genetic variation in *CFH* predicts phenytoin-induced maculopapular exanthema in European-descent patients », démontre une causalité du phénytoïne dans l'EMP.

- ✓ Base de Donnée EM Consulte : Il n'existe pas de travaux publiés au sujet de l'implication du Phénobarbital dans l'exanthème maculo-papuleux, ou d'autres médicaments de la même classe pharmacologique ou de la même structure chimique.

De ce fait, le score de l'imputabilité extrinsèque est B2.

### 8. Interprétation et conclusion :

Parmi les médicaments suspectés, le phénobarbital présente un score d'imputabilité intrinsèque plus élevé et semble être le médicament en cause dans la survenue de la toxidermie.

Une application correcte et en respectant toutes les étapes de la méthode d'imputabilité française réactualisé 2011 confère une meilleur fiabilité et objectivité à l'étude.

Il est indispensable de remettre au patient une carte mentionnant les médicaments auquel il est allergique et sensibiliser le patient sur les conséquences d'une éventuel réintroduction..

#### V.2. Cas clinique N°2 :

##### 1. Critères de choix :

L'administration concomitante de deux médicaments fortement impliqué dans le DRESS.

##### 2. Description du cas :

M.N, Femme, 22 ans, hospitalisée au niveau du service de dermatologie pour la prise en charge d'un DRESS, du 30/05/2019 au 03/06/2019.

La toxidermie est apparue le 28/05/2019.

##### 3. Antécédents médicaux :

✓ Epilepsie

##### 4. Antécédents d'allergie médicamenteuse :

✓ Aucune

##### 5. Antécédents médicamenteux :

L'historique médicamenteux est résumé ci-dessous

*Tableau 21: Historique médicamenteux de la patiente M.N*

Médicaments	Date de début	Date d'arrêt	Indication
Phénobarbital	19/05/2019	30/05/2019	Epilepsie
Carbamazépine	19/05/2019	30/05/2019	Epilepsie

Les médicaments faisant l'objet d'étude sont le phénobarbital et la carbamazépine.

## 6. Les demi-vies des médicaments et le délai de survenue de la toxidermie :

Tableau 22: Période et délais d'exposition de la patiente M.N aux médicaments administrés

Médicaments	Temps de demi-vie	Période d'exposition	Durée d'exposition	Délais de survenue de la toxidermie par rapport à la prise médicamenteuse
Phénobarbital	40 à 140 heures	Variable du 19/05/2019 au 09/07/2019	22 à 51 jours	9 jours
Carbamazépine	16 à 24 heures	du 19/05/2019 au 06/06/2019	18 jours	9 jours

## 7. Imputabilité médicamenteuse :

### Avant propos :

Le DRESS est une toxidermie sévère associant des atteintes cutanées et une atteinte systémique. Son début est brutal, 2 à 6 semaines après l'introduction du médicament en cause

### A. Phénobarbital :

#### A.1 imputabilité intrinsèque :

- Critères chronologique :

- ✓ Délai d'apparition de l'effet :

La toxidermie est apparue 9 jours après l'initiation du traitement au Phénobarbital.

Le DRESS apparaît 2 à 6 semaines après l'introduction du médicament en cause

La relation temporelle entre la prise du Phénobarbital et la survenue de l'EMP est compatible.

- ✓ Réadministration du médicament :

Ce test n'a pas été effectué ; l'absence de réadministration rend de ce fait l'évaluation de ce critère sans objet.

Le score correspond à R (0).

- ✓ Evolution de l'effet :

Le phénobarbital a été arrêté le premier jour de l'hospitalisation.

Le phénobarbital présente une grande variabilité intra et inter-individuelle de temps de demi-vie, elle varie de 40 à 140 heures.

Si l'on estime le temps de demi-vie à 40 heures, la période d'exposition de la patiente au phénobarbital serait du 19/05/2019 au 10/06/2019.

L'arrêt de l'exposition au phénobarbital aurait eu lieu le 10/06/2019, à partir de cette date, l'évolution de la toxidermie est bonne caractérisée par une régression progressive des lésions jusqu'à une guérison à 1 mois. De ce fait, l'évolution de l'effet serait *Suggestive*.

Après extrapolation sur le tableau des critères chronologiques le score correspondrait au **C2**

- **Critères sémiologiques :**

La sémiologie est évocatrice du rôle du médicament

Les femmes sont les plus susceptibles de présenter des effets indésirables, le sexe féminin est considéré comme un facteur de risque.

Aucun test spécifique à la mise en cause du phénobarbital n'a été effectué.

Le score du couple effet indésirable/examen complémentaire est L (0)

Les autres causes non médicamenteuses sont écartées :

La patiente a été préalablement hospitalisée au niveau du service des maladies infectieuses où toutes causes infectieuses ont été écartées

En extrapolant sur le tableau des critères sémiologiques, le score correspond à **S (3)**

- **Score intrinsèque :**

La combinaison des scores chronologiques et sémiologiques donne :

C2S3 qui correspond à **I5**.

### **A.2 imputabilité extrinsèque :**

- RCP : L'incrimination du phénobarbital dans la survenu du DRESS est documenté dans le RCP :

« Réactions indésirables cutanées graves (RICG): Des réactions cutanées graves incluant le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET), hypésensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) et lapustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ont été signalées en association avec le traitement par Gardenal. Les patients doivent être informés des signes et symptômes de manifestations cutanées graves et faire l'objet d'une surveillance étroite. Le traitement doit être interrompu dès

la première apparition de rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité cutanée »

RCP, Gardéнал 100mg, 30/04/2020.

De ce fait le score extrinsèque est **B4**

## **B. Carbamazépine :**

### **B.1 imputabilité intrinsèque :**

- **Critères chronologique :**

- ✓ **Délai d'apparition de l'effet :**

La toxidermie est apparue 9 jours après l'initiation du traitement à la Carbamazépine.

Le DRESS apparaît 2 à 6 semaines après l'introduction du médicament en cause

La relation temporelle entre la prise de la Carbamazépine et la survenue de l'EMP est compatible.

- ✓ **Readministration du médicament :**

Ce test n'a pas été effectué ; l'absence de réadministration rend de ce fait l'évaluation de ce critère sans objet.

Le score correspond à R (0).

- ✓ **Evolution de l'effet :**

La carbamazépine a été arrêtée le premier jour de l'hospitalisation.

L'arrêt de l'exposition au médicament est estimé le 06/06/2019.

L'évolution de l'effet est bonne après l'arrêt de l'exposition à la carbamazépine.

L'évolution de l'effet est suggestive. Le score chronologique correspond donc au **C2**.

- **Critères sémiologiques :**

La sémiologie est évocatrice du rôle du médicament.

Les femmes sont les plus susceptibles de présenter des effets indésirables, le sexe féminin est considéré comme un facteur de risque.

Aucun test spécifique à la mise en cause du phénobarbital n'a été effectué (Test de diagnostic *in vivo*)

Le score du couple effet indésirable/examen complémentaire est L (0)

Les autres causes non médicamenteuses sont écartées :

La patiente a été préalablement hospitalisée au niveau du service des maladies infectieuses où toutes causes infectieuses ont été écartées

En extrapolant sur le tableau des critères sémiologiques, le score correspond à **S (3)**

- **Score intrinsèque :**

La combinaison des scores chronologiques et sémiologiques donne C2 S3 qui correspond au score de l'imputabilité intrinsèque **I5**.

**B.2 imputabilité extrinsèque :**

- ✓ RCP : L'incrimination de la Carbamazépine dans la survenue du DRESS est décrite :

« Certaines données suggèrent que l'allèle HLA-A\*3101 est associé à une majoration du risque d'événements indésirables cutanés induits par la carbamazépine, notamment SSJ ou NET, éruption médicamenteuse avec éosinophilie (DRESS) ou pustulose exanthématique généralisée aiguë (AGEP) et éruption maculo-papuleuse moins sévères chez les personnes d'ascendance européenne et les Japonais.

La fréquence de l'allèle HLA-A\*3101 varie largement entre les populations ethniques. L'allèle HLA-A\*3101 montre une prévalence de 2 à 5 % dans les populations européennes et d'environ 10 % dans la population japonaise »

ANSM - Mis à jour le : 13/07/2018

Le score de l'imputabilité extrinsèque est **B4**.

**8. Conclusion et interprétation :**

En comparant les scores intrinsèque et extrinsèque du phénobarbital à ceux de la carbamazépine qui sont de (I5,B4) pour chaque , on déduit qu'ils sont incriminés de manière égale et au même degré dans la survenue du DRESS.

Il est recommandé d'introduire des examens complémentaires spécifique tel que les tests cutanés *in vivo* afin d'éviter toute sorte d'ambiguïté.

L'arrêt définitif des médicaments est indispensable.

Il est préconisé de remettre au patient une carte mentionnant les médicaments pour lesquels il présente une allergie et le sensibiliser et sensibiliser son entourage sur les conséquences d'une éventuel réintroduction.

**V.3. Cas clinique N°3 :****1. Critères de choix :**

Le Bactrim est un médicament fortement impliqué dans la survenue du SJS/NET.

**2. Description du cas :**

L.Y, Homme, 52 ans, hospitalisé au niveau du service de dermatologie du 26/01/202 au 13/02/2020, atteint du syndrome de Steven-Johnson.

### 3. Antécédents médicaux :

- ✓ Aucune pathologie sous-jacentes
- ✓ Autre : Alcoolique sévère depuis plusieurs années.

### 4. Antecedents d'allergie medicamenteuse :

- ✓ Allergie à l'Oxacilline.
- ✓ Allergie à un antibiotique inconnu.

### 5. Date d'apparition de la toxidermie :

- ✓ 23/01/2020

### 6. Historique médicamenteuse :

Tableau 23: Historique médicamenteux du patient L.Y

Médicaments	Date du début	Date d'arrêt	Indication
Bactrim	08/01/2020	24/01/2020	Antibioprophylaxie suite à une épididymite
Profenid	08/01/2020	13/01/2020	Douleur post-opératoire ( épididymite)

Après avoir présenté les présenté les premiers signes de la toxidermie, notamment oculaire, le patient est mis sous ATB collyre, Telfast, Solupred.

Ces médicaments ne seront pas pris en compte dans l'étude de l'imputabilité car leur administration succède la survenue des premiers signes de la toxidermie.

### 7. Demi-vie des médicaments et délai de survenue :

Tableau 24: Périodes et délais d'exposition du patient L.Y aux médicaments administrés

Médicament	Demi-vie	Période d'exposition	Durée d'exposition	Délais de survenue de la toxidermie par rapport à la prise médicamenteuse
Bactrim	9 à 11 heures	du 08/01/2020 au 27/01/2020	19	15
Profenid	2 heures	08/01/2020 au 14/01/2020	6	15

## 8. Imputabilité médicamenteuse :

### Avant propos :

Le SJS/LYELL est une forme bulleuse de toxidermie, rare et grave, qui s'accompagne le plus souvent d'atteinte oculaire ; le délai de survenue après introduction de Novo du médicament en cause est de 4-28 jours.

#### A. Bactrim :

- **Critères chronologiques :**

- ✓ **Délai d'apparition de l'effet :**

La toxidermie est apparue 15 jours après l'initiation du traitement au Bactrim.

Les premiers signes du SJS/LYELL apparaissent 4 à 28 jours après l'introduction du médicament en cause

La relation temporelle entre la prise du Sulfaméthoxazole et la survenue de la toxidermie est suggestive.

- ✓ **Readministration du médicament :**

Ce test n'a pas été effectué ; l'absence de réadministration rend de ce fait l'évaluation de ce critère sans objet.

Le score correspond à R (0).

- ✓ **Evolution de l'effet :**

Compte tenu du temps de demi-vie, l'arrêt de l'exposition au Bactrim, en l'occurrence, au Sulfaméthoxazole est estimée pour 27/01/2020 ; à partir de cette date, il y a eu amélioration progressive de l'état clinique

De ce fait, l'évolution de l'effet est Suggestive.

Par extrapolation sur le tableau des critères chronologiques on obtient le score **C3**.

Administration du médicament	Délais d'apparition de l'événement					
	suggestif			Compatible		
Evolution de l'effet	Readministration du médicament					
	R(+)	R(0)	R(-)	R(+)	R(0)	R(-)
<p><b>Evolution suggestif :</b>                      Régressions de l'effet à l'arrêt du médicament avec ou sans traitement symptomatique ( avec un recul suffisant en prenant en compte les caractéristiques pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques du médicament ), ou lors de la diminution de posologie pour un effet dose-dépendant</p>	C3	C3	C1	C3	C2	C1
<p><b>Evolution non concluante :</b>                      Lésions irréversibles ou décès                      Evolution inconnue                      Recul insuffisant après l'arrêt du médicament                      Persistance de l'effet et médicament non arrêté                      Persistance de l'effet après administration unique</p>	C3	C2	C1	C3	C1	C1
<p><b>Evolution non suggestif :</b>                      Absence de régression de manifestations de type malgré l'arrêt avec un recul suffisant                      Régression complète malgré la poursuite du médicament</p>	C1	C1	C1	C1	C1	C1

• **Critères sémiologiques :**

La sémiologie est évocatrice du rôle du médicament.

Le patient présente des allergies médicamenteuses antérieures constituant un facteur favorisant.

Aucun test spécifique à la mise en cause du phénobarbital n'a été effectué (Test de diagnostic *in vivo*).

Le score du couple effet indésirable/examen complémentaire est L (0)

Les autres causes non médicamenteuses sont écartées :

- Sérologie virale négative
- Infections bactériennes écartées par des examens microbiologiques

En extrapolant sur le tableau des critères sémiologiques, le score correspond à **S (3)**.

• **Score intrinsèque :**

La combinaison des scores chronologiques et sémiologiques donne C3 S3 qui correspond au score de l'imputabilité intrinsèque **I6**.

**A2. Imputabilité extrinsèque :**

- ✓ RCP : L'incrimination du Bactrim dans la survenue du SJS/LYELL est décrite :

« Des cas de décès liés à certains effets indésirables graves ont été rapportés avec Bactrim, en particulier des atteintes hématologiques (aplasie médullaire, agranulocytose, thrombopénie), des toxidermies (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell), syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome DRESS) et des atteintes hépatiques potentiellement fatales. »

RCP-Bactrim-ANSM- Mis à jour le 09/06/2020

Le score de l'imputabilité extrinsèque est **B4**.

**B. Profenid :**

Compte tenu du temps de demi-vie, l'arrêt de l'exposition au Profenid, est estimée pour le 14/01/2020 ; à ce moment le patient n'a toujours pas présenté les premiers signes de la toxidermie. La toxidermie est survenue le 23/01/2020 soit 9 jours après l'arrêt du médicament.

Vue que la toxidermie survient loin de l'exposition au médicament, le Profenid ne peut pas être impliqué dans la survenue du SJS.

**9. Interprétation et conclusion :**

Le Bactrim présente un score d'imputabilité très élevé, en conséquence, il est le médicament responsable de la survenue du SJS.

La réintroduction du médicament est strictement contre indiqué.

Il est nécessaire de remettre au patient une carte où l'on mentionne tous les antécédents allergiques du patient et le sensibiliser sur le risque d'une éventuel réintroduction.

## Conclusion

Les toxidermies médicamenteuses sont un vrai problème de santé publique, auquel les dermatologues et les allergologues sont confrontés. Elles sont caractérisées par une grande hétérogénéités clinique et physiopathologique d'où la difficulté du diagnostic et de diagnostic de cause.

Il existe une grande diversité clinique dans les toxidermies allant de simples manifestations bénignes, telles que l'EMP et l'urticaire, à des formes graves, voir mortelles.

Afin d'assurer une meilleure prise en charge des patients, une hospitalisation au niveau du service de dermatologie est nécessaire, ainsi qu'une collaboration multidisciplinaire.

Les professionnels de la santé, y compris médecin, infirmiers, pharmaciens, doivent être vigilant des toxidermies médicamenteuses et du fait qu'elles peuvent survenir à n'importe quel moment, quel que soit le médicament administré. Dans ce contexte, L'organisation de journée de sensibilisation pour les professionnels de la santé afin de les conscientiser sur la fréquence des toxidermies, et les formes sous lesquelles elles peuvent se présenter, pourrait les inciter a coopérer, et en conséquence, améliorer la qualité de soins et réduire les comorbidités.

L'éducation thérapeutiques des patients et de leurs entourages peut également contribuer à réduire la fatalité liée à ce type d'effet indésirable. Il est primordial qu'ils soient conscients du risque que peut engendrer les médicaments notamment dans la survenue des atteintes cutanéomuqueuses ainsi qu'au danger de la réintroduction et la réexposition à un médicament déjà incriminé ou jugé suspect dans la survenue d'un épisode précédent d'allergie médicamenteuse.

La prise en charge des toxidermies médicamenteuses n'est jamais complète sans la détermination de l'agent causal. Les méthodes d'imputabilité permettent d'établir de manière spécifique la relation entre la prise d'un médicament et la survenue de l'effet indésirable.

La démarche d'imputabilité est un exercice difficile qui nécessite une utilisation méthodique afin de minimiser les divergences d'analyse intra et inter-évaluateurs. Dans ce sens, les méthodes algorithmiques ont été créés et subissent, à nos jours, des améliorations, et restent les plus utilisée actuellement, vue qu'elles présentent des avantages indéniables dont la simplicité, fiabilité, reproductibilité et la possibilité de leur standardisation ; parmi lesquelles, la méthode française est la plus répandue dans les pays francophones.

Ces méthodes d'imputabilités peuvent être aussi renforcées par des examens complémentaires spécifiques : ex des tests cutanés in vivo (prick test, intra dermo-réaction, patch test) surtout quand celles-ci s'avouent incapable d'incriminer un médicament lors d'une égalité de scores ou par manque de donnés.

Afin de promouvoir la gestion des risques liés aux médicaments et leur sécurité, il est primordial de déclarer tout effets indésirables médicamenteux aux autorités expertes, en l'occurrence le Centre National de Pharmacovigilance et de Matériovigilance en Algérie.

La méthode française réactualisée en 2011 offre une imputabilité intrinsèque plus discriminante et une nouvelle cotation bibliographique :

- Les niveaux de calcul du score intrinsèque sont élargis à 7 niveaux
- Le score de l'imputabilité intrinsèque s'exprime sur une échelle graduée de 0 à 6 au lieu des dénominations utilisées auparavant qui sont considérées comme une source de confusion et de subjectivité, de plus de la difficulté de leur traduction en d'autre langues.
- Score sémiologique plus discriminant avec une meilleur séparation et description des différentes situations.
- Introduction du b4 permettant de distinguer le caractère attendu de l'effet indésirable.

Il faut garder de vue également que ce score d'imputabilité est attribué à un moment donnée, et peut changer au cours du temps, en fonction des éléments disponibles, de l'évolution des connaissances pharmacologiques et des connaissances médicales en générale.

## LISTE DES REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ANNE-MARIE THIELEN, LAURENCE TOUTOUS-TRELLU, JULES DESMEULES *LES TOXIDERMIES MÉDICAMENTEUSES*. S.L. : REV MED SUISSE, 2008, VOL. 4.
2. DRÉNO, B *ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DE LA PEAU ET DE SES ANNEXES*. S247–S251, S.L. : ANNALES DE DERMATOLOGIE ET DE VÉNÉRÉOLOGIE, 2009, VOL. 136.
3. WAINSTEN, JEAN-PIERRE. *LE LAROUSSE MÉDICALE*. S.L. : LAROUSSE, 2012.
4. STAMBOULI, BOUDGHENE *RÉACTIONS CUTANÉES AUX MÉDICAMENTS : LA PHARMACOVIGILANCE NE DOIT JAMAIS SE RELÂCHER : À PROPOS DE 110 CAS DE TOXIDERMIES OBSERVÉES DE 1981 À 2011 AU SERVICE DE DERMATOLOGIE CHU DE TLEMCCEN (ALGÉRIE)*. 263, S.L. : REVUE FRANÇAISE D'ALLERGOLOGIE, 2012, VOL. 52.
5. HOUMMANI, HASNAE. *LICHENOÏD TOXIDERMY WITH ANTITUBERCULOSIS* . S.L. : JOURNAL OF PHARMACOVIGILANCE, 2018.
6. B. LEBRUN-VIGNESA, L. VALEYRIE-ALLANOREB *TOXIDERMIES CUTANEOUS ADVERSE DRUG REACTIONS*. 256–270, S.L. : LA REVUE DE MÉDECINE INTERNE, 2015, VOL. 36.
7. LIM, YEE KIAT HENG AND YEN LOO *CUTANEOUS ADVERSE DRUG REACTIONS IN THE ELDERLY*. S.L. : WOLTERS KLUWER HEALTH, 2015.
8. ANDERSON.G.D *GENDER DIFFERENCES IN PHARMACOLOGICAL RESPONSE*. S.L. : INT REV NEUROBIOL, 2008.
9. T. HERMANNNS-LÊ, C. PIÉRARD-FRANCHIMONT, G.E. PIÉRARD *LE SPECTRE DES TOXIDERMIES*. 44-50, s.l. : REV MED LIÈGE, 2013, Vol. 68.
10. LAMCHAHAB.M. *TOXIDERMIE À L'IMATINIB SUIVIE D'UNE TOXIDERMIE AU NILOTINIB*. 828–831, s.l. : ANNALES DE DERMATOLOGIE ET DE VÉNÉRÉOLOGIE, 2012, Vol. 139.
11. ROUJEAU, BUFFARD *RÉACTIONS MÉDICAMENTEUSES CUTANÉES : NOUVEAUTÉS PHARMACOGÉNÉTIQUES*. 489–492, s.l. : ARCHIVES DE PÉDIATRIE, 2004, Vol. 11.

12. **LEBRUN-VIGNES, P. WOLKENSTEIN, O. CHOSIDOW.** *DERMATOLOGIE ET INFECTIONS SEXUELLEMENT TRANSMISSIBLES*. S.L. : ELSEVIER MASSON, 2017.
13. **WINTROUB.B.U AND ROBERT STEM, M.D.** *CUTANEOUS DRUG REACTIONS: PATHOGENESIS AND CLINICAL CLASSIFICATION*. 167-79, S.L. : J AM ACAD DERMATOL, 1985.
14. **JEAN-FRANÇOIS NICOLAS, THIERRY VIAL, JEAN-PIERRE.** *HYPERSENSIBILITE AUX MEDICAMENTS*. S.L. : SERVICE ALLERGOLOGIE ET IMMUNOLOGIE CLINIQUE, CHU LYON-SUD, INSERM U1111-CIRI.
15. **REGNAULT.J.P.** *AGRESSION ET DÉFENSE DU CORPS HUMAIN*. PARIS : VIGOT, 1992.
16. **LEMSALLEM.C.E.** *LES TOXIDERMIES MÉDICAMENTEUSES DE L'ENFANT EXPÉRIENCE DE L'HÔPITAL DES ENFANTS DE RABA*. UNIVERSITÉ DE RABAT, MAROC : DOCTORAT EN MEDECINE, 2017. 248/17.
17. **DUQUET, DR SIMON NIGEN. CHANTAL.** *LES TOXIDERMIES OU LES REACTIONS CUTANÉES INDUITES PAR LES MEDICAMENTS*. HÔPITAL MAISONNEUVE-ROSEMONT, UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL, : LES PAGES BLEUES, 2007.
18. **BAUD'HUIN, M. LUC** *PHARMACOVIGILANCE ET CLINIQUE DE TOXIDERMIE : INTERET D'UNE COLLABORATION ACTIVE (À PARTIR DE L'ÉTUDE DESCRIPTIVE DE DEUX POPULATIONS DE PATIENTS).* FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET DE BIOLOGIE DE LILLES : DOCTEUR EN PHARMACIE, 2013.
19. **OLIVIE.P.** *QUELLE ATTITUDE DEVANT UNE HYPERSENSIBILITE RETARDEE AUX HEPARINES?* 36, s.l. : BULLETIN D'INFORMATION DE PHARMACOLOGIE, 2012, Vol. 19.
20. **E.POSZEP CZYNSKA-GUIGNÉ, J. REVUZ, J.-C. ROUJEAU.E.** *MÉCANISMES IMMUNOLOGIQUES DES RÉACTIONS CUTANÉES AUX MÉDICAMENTS*. 177-83, S.L. : ANN DERMATOL VENEREOL, 2004, VOL. 131.
21. **BOURRAIN, J .-L.** *TOXIDERMIES*. S.L. : ANNALE DE DERMATOLOGIE ET DE VENEROLOGIE, 2019, VOL. 146.
22. **L.VALEYRIE, G.OBEID G.DO-PHAM B.LEBRUN-VIGNES A.COLIN P.WOLKENSTEIN O.CHOSIDOW.** *COMPARAISON ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET CLINIQUE DE L'ÉRYTHÈME PIGMENTÉ FIXE BULLEUX GÉNÉRALISÉ AVEC LE SYNDROME DE STEVENS-JOHNSON/NÉCROLYSE ÉPIDERMIQUE TOXIQUE : ÉTUDE*

*RÉTROSPECTIVE DE 96 CAS.* 12, S.L. : ANNALE DE DERMATOLOGIE ET DE VENEROLOGIE, 2014, VOL. 141.

23. **E.COLLET ET B.BONNIAUD.** *LES 7 TOXIDERMIES : PRÉSENTATION CLINIQUE.* 109-111, S.L. : REVUE FRANÇAISE D'ALLERGOLOGIE, 2016, VOL. 56.

24. **A.BARBAUD** *PRISE EN CHARGE GLOBALE DES TOXIDERMIES..* 391-401, S.L. : ANN DERMATOL ET VENEROL, 2007, VOL. 34.

25. **VINCENT DESCAMPS, SYLVIE RANGER-ROGEZ** *DRESS SYNDROME..* 16-22, S.L. : REVUE DU RHUMATISME, 2014, VOL. 81.

26. **A.HEDHLI** *PUSTULOSE EXANTHÉMATIQUE AIGUË GÉNÉRALISÉE INDUITE PAR LE PHÉNOBARBITAL..* S.L. : REVUE FRANCAISE D'ALLERGOLOGIE, 2017, VOL. 58.

27. **KIM.M.B** *DRUG-INDUCED PHOTOSENSITIVITY—AN UPDATE: CULPRIT DRUGS, PREVENTION AND MANAGEMENT..* S.L. : DRUG SAFETY, 2019, VOL. 42.

28. **LAURA SWANSON, ROY COLVEN.** *APPROACH TO THE PATIENT WITH A SUSPECTED CUTANEOUS ADVERSE DRUG REACTION.* 1337-1348, S.L. : MED CLIN N AM, 2015, VOL. 99.

29. **MARC A.RIEDL, M.D.,AND ADRIAN M.CASILLAS,M.D** *ADVERSE DRUG REACTIONS : TYPES AND TREATMENT OPTIONS..* 1781-90, S.L. : AMERICAN ACADEMY OF FAMILY PHYSICIANS, 2003, VOL. 68.

30. **CHIA-YUCHU, YUNG-TSU CHO** *TREATMENTS FOR SEVERE CUTANEOUS ADVERSE REACTIONS..* 1503709, S.L. : HINDAWI JOURNAL OF IMMUNOLOGY RESEARCH, 2017.

31. **MARSH, DAPHINE E. SMITH.** *EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS. LE MANUEL MSD, VERSIONS POUR PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.* [EN LIGNE] 2018. [HTTPS://WWW.MSDMANUALS.COM/FR/PROFESSIONAL/PHARMACOLOGIE-CLINIQUE/EFFETS-INDÉSIRABLES-DES-MÉDICAMENTS/EFFETS-INDÉSIRABLES-DES-MÉDICAMENTS.](https://www.msmanuals.com/fr/professional/pharmacologie-clinique/effets-indésirables-des-médicaments/effets-indésirables-des-médicaments)

32. **SÉBASTIEN FAURE, MATHIEU GUERRIAUD, NICOLAS CLÈRE.** *BASES FONDAMENTALES EN PHARMACOLOGIE.* S.L. : ELSEVIER MASSON, 2014. ISBN : 9782294719578.

33. **YANNICK ARIMONE, BERNARD BEGAUD et ANNIE, GHADA MIREMONT-SALAME** *AGREEMENT OF EXPERT JUDGMENT IN CAUSALITY ASSESSMENT OF ADVERSE DRUG REACTIONS.* ´. 169–173, s.l. : EUR J CLIN PHARMACOL, 2005, Vol. 61.

34. **SYLVIANE BLANC, M.D., PHILIPPE LEUENBERGER, M.D., JEAN-PIERRE BERGER, M.D., EILEEN M. BROOKE, M.SC., D.P.A., AND JEAN-LOUIS**

- SCHELLING** *JUDGMENTS OF TRAINED OBSERVERS ON ADVERSE DRUG REACTIONS.* 5, s.l. : CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS, 1979, Vol. 25.
35. **FRED E. KARCH, M.D., CAROL L. SMITH, B.A., BORIS KERZNER, M.B., CH. B., JOHN M.** *ADVERSE DRUG REACTIONS-A MATTER OF OPINION.* 14642, s.l. : DEPARTMENT OF PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY UNIVERSITY OF ROCHESTER MEDICAL CENTER, ROCHESTER, N. Y, 1976.
36. **SRINIVASAN.R, RAMYA.G.** *ADVERSE DRUG REACTION-CAUSALITY ASSESSMENT.* 14642, UNIVERSITY OF ROCHESTER MEDICAL CENTER, ROCHESTER, N. Y : DEPARTMENT OF PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY, 1979.
37. **THOPHILE.H.** *ETUDE DE LA CAUSALITE EN PHARMACOVIGILANCE.* UNIVERSITÉ BORDEAUX SEGALEN : SCIENCES, TECHNOLOGIE, SANTÉ OPTION : ÉPIDÉMIOLOGIE ET SANTÉ PUBLIQUE, 2011. 1898.
38. **GHADA MIREMONT-SALAMÉA, \*,B, HÉLÈNE THÉOPHILEA, FRANCOISE HARAMBURUA,B, BERNARD BÉGAUDB** *IMPUTABILITÉ EN PHARMACOVIGILANCE : DE LA MÉTHODE FRANÇAISE ORIGINELLE AUX MÉTHODES RÉACTUALISÉES.* 171—178, S.L. : THERAPIE, 2016, VOL. 71.
39. **YANNICK ARIMONE, IRÈNE BIDAULT, JEAN-PAUL DUTERTRE,MARIE GÉRARDIN, CLAIRE GUY, FRANÇOISE HARAMBURU, DOMINIQUE HILLAIRE-BUYS, CARMINE MEGLIO, CATHERINE PENFORNIS, HÉLÈNE THÉOPHILE ET MARIE-BLANCHE VALNET-RABIER** *RÉACTUALISATION DE LA MÉTHODE FRANÇAISE D'IMPUTABILITÉ DES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS.* S.L. : SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACOLOGIE ET DE THÉRAPEUTIQUE, 2011, VOL. 66.
40. **RAJAE, DR. BENJELLOUN.** *MÉTHODE D'IMPUTABILITÉ FRANCAISE.* S.L. : CENTRE ANTI POISON ET DE PHARMACOVIGILANCE DU MAROC.
41. **MOCKENHAUPT M, VIBOUD C, DUNANT A** *STEVEN-JOHNSON SYNDROME AND TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS:ASSESEMENT OF MEDICATION RISKS WITH EMPHASIS ON RECENTLY MARKETED DRUGS: THE EUROSCAR-STUDY.* 35-44, S.L. : J INVEST DERMATOL, 2008, VOL. 128.
42. **DESCAMPS.V** *RÔLE DES INFECTIONS VIRALES DANS LE DÉVELOPPEMENT DES TOXIDERMIES.* 227—229, S.L. : REVUE FRANÇAISE D'ALLERGOLOGIE ET D'IMMUNOLOGIE CLINIQUE , 2006, VOL. 46.

## ANNEXE I

### Classification de Gel et Coombs des hypersensibilités

Type	Délai	Cellules/ Médiateurs	Mécanisme	Clinique
<b>I immédiate</b>	<1h	Lymphocyte B, Mastocytes IgE spécifique, PNB	Dégranulation des mastocytes	Urticaire, Angioœdème, Anaphylaxie
<b>I accéléré</b>	1-72h	Lymphocyte B, Mastocytes IgE spécifique, PNB	Dégranulation des mastocytes	Urticaire, Angioœdème Rarement : réaction sévère
<b>II cytotoxique</b>	>72h	Lymphocyte B, IgG IgM (rarement), Complément, Cellule NK	Destruction cellulaire dépendant du complément ou ADCC	Anémie hémolytique, Cytopénie, Néphrite interstitielle
<b>III complexes immuns</b>	>72h	Lymphocyte B, IgM, IgG Complexes immuns, Complément	Dépôt des complexes immuns	Vascularites, Maladie sérique, Fièvre médicamenteuse
<b>IV cellulaire</b>	>72h	Lymphocytes T	Activations diverses des lymphocytes	Dermatite de contact

## ANNEXE II

## Médicaments incriminés dans la survenue des toxidermies

1 <sup>er</sup> groupe : médicaments usuels à risque élevé (>3%) d'éruptions médicamenteuses		2 <sup>ème</sup> groupe : médicaments usuels à risque faible (<0.5%) d'éruptions médicamenteuses
Classe	Forme de toxidermie	Classe
Bétalactamines ex amoxicilline, ampicilline	l'exanthème maculo-papuleux, urticaire, angioedème induit, pseudo maladie sérique, SSJ, NET, PEG.	Antalgiques ex paracétamol, aspirine, codéine...
Sulfamides ex : bactrim	DRESS, angioedème induit, EPF, SSJ, NET, PEG.	Diurétiques ex spironolactone
Produits de contraste iodés	l'urticaire, angioedème	Neuroleptiques : prométhazine...
Antiviraux	Exanthèmes maculo-papuleux, SSJ, NET et DRESS	Pansements gastriques : hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de magnésium...
Antituberculeux : isoniazide, rifampicine...	Réactions urticariennes et anaphylactiques, syndrome de lyell, SSJ, PEG	Antihypertenseurs ex méthyl dopa, propranolol
Antigoutteux ex allopurinol	NET, SSJ et DRESS	Aminosides ex gentamycine
Anticonvulsivants ex lamotrigine, carbamazépine...etc	Exanthème médicamenteux, DRESS, SSJ et NET.	Corticostéroïdes

## ANNEXE III

## Classification de effets indésirables médicamenteux

Types d'effet		Signification	Caractéristique	Exemple	
<b>A</b>	Augmented	Dose – dépendant (Pharmacologique )	Commun Lié à l'effet pharmacologique Prédictible Faible mortalité	Mécanisme principal :hypotension sous IEC par majoration de l'effet antihypertenseur	Mécanisme secondaire :Toux sous IEC, par libération de la bradykinine
<b>B</b>	Bizarre	Non dose-dépendant (Immunoallergique/ Non immunoallergique )	Rare Non liée à l'effet pharmacologique Imprédictible Haute mortalité	Syndrome de Lyell ou Stevens-Johnson avec les AINS	
<b>C</b>	Continous	Dose-dépendant et temps- dépendant (prise chronique)	Rare Liée à une dose cumulative	Toxicité cardiaque après la prise d'anthracyclines	
<b>D</b>	Delayed	Temps -dépendant	Rare Souvent dose dépendant Apparaît à distance de la prise	Atteinte de valves cardiaques sous Amphétamines	
<b>E</b>	End of use	Par arrêt	Rare Apparaît en cas d'arrêt brutal du traitement	Effet rebond après arrêt de bêtabloquant	
<b>F</b>	Failure	Par échec	Courant Dose-dépendant	Inefficacité d'un contraceptif oral de la prise concomitante de millepertuis	

			Souvent le résultat d'une interaction	
--	--	--	---------------------------------------	--

## ANNEXE IV

### Critères chronologiques de la méthode d'imputabilité française réactualisée en 2011 (39)

Administration du médicament	Délais d'apparition de l'événement						
	Suggestif			Compatible			Incompatible
Évolution de l'effet	Ré-administration du médicament						
	R(+)	R(0)	R(-)	R(+)	R(0)	R(-)	
<b>Évolution suggestif :</b> <b>Régressions de l'effet à l'arrêt du médicament avec ou sans traitement symptomatique (avec un recul suffisant en prenant en compte les caractéristiques pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques du médicament), ou lors de la diminution de posologie pour un effet dose-dépendant</b>	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
<b>Évolution non concluante :</b> <b>Lésions irréversibles ou décès</b> <b>Evolution inconnue</b> <b>Recul insuffisant après l'arrêt du médicament</b> <b>Persistance de l'effet et médicament non arrêté</b> <b>Persistance de l'effet après administration unique</b>	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0

<b>Évolution non suggestif : Absence de régression de manifestations de type malgré l'arrêt avec un recul suffisant Régression complète malgré la poursuite du médicament</b>	C1 C1 C1	C1 C1 C1	C0
---	----------	----------	----

## ANNEXE V

### Critères sémiologiques de la méthode d'imputabilité française réactualisée en 2011 (39)

Sémiologie clinique ou paraclinique	Evocatrice du rôle de ce médicament ET Facteur favorisant Bien valide du couple effet indésirable/médicament	Evocatrice du rôle de ce médicament Ou Facteur favorisant Bien valide du couple effet indésirable/médicament	Ni sémiologie évocatrice du rôle de ce médicament ni facteur favorisant bien validé
Evocatrice en raison : Des propriétés pharmacologiques du médicament, Des signes évocateur d'un syndrome de sevrage, de localisation des effets observés			
Examen complémentaire spécifique fiable (L) du couple effet indésirable/médicament ou réponse à un antidote spécifique			
Autre (s) cause(s) non médicamenteuse(s)	L (+) L (0) L (-)	L (+) L (0) L (-)	L (+) L (0) L (-)

Absente après bilan Approprié	S3	S3	S2	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Non recherché (Ou bilan incomplet)	S3	S3	S1	S3	S2	S1	S3	S1	S1
Présente	S2	S2	S1	S2	S1	S1	S1	S1	S0

## ANNEXE VI

### Imputabilité intrinsèque de la méthode française réactualisée en 2011 (39)

Combinaison des scores chronologique et sémiologique	Score de l'imputabilité intrinsèque
C0ou S0	I 0
C1S1	I 1
C1S2	I 2
C2S1	I 2
C2S2	I 3
C1S3	I 4
C3S1	I 4
C2S3	I 5
C3S2	I 5
C3S3	I 6



