



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Toxidermies

Cutaneous adverse drug reactions

B. Lebrun-Vignes^{a,*}, L. Valeyrie-Allanore^{b,c}

^a Centre régional de pharmacovigilance du groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière-Charles-Foix, AP-HP, coordination de pharmacovigilance d'Île-de-France, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

^b Service de dermatologie, hôpital Henri-Mondor, AP-HP, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94000 Créteil, France

^c Centre référence des maladies bulleuses immunologiques et toxiques, hôpital Henri-Mondor, AP-HP, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94000 Créteil, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Toxidermies

Effets indésirables médicamenteux

RÉSUMÉ

Les toxidermies correspondent aux effets indésirables médicamenteux à expression cutanéomuqueuse. Elles présentent une grande variabilité sémiologique, non spécifique de l'étiologie médicamenteuse. L'exanthème maculo-papuleux est la présentation la plus fréquente suivie de l'urticaire et des vascularites. L'érythème pigmenté fixe est une toxidermie plus rare dans les pays occidentaux. La fréquence des formes sévères (décès, séquelles graves) est de 2% : toxidermies bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique ou syndrome de Lyell), DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* ou syndrome d'hypersensibilité), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG). Elles doivent être rapidement identifiées afin d'orienter la prise en charge. Les principaux facteurs de risque des toxidermies sont l'immunodépression, les pathologies auto-immunes ainsi que certains génotypes du système HLA dans les toxidermies bulleuses et le syndrome d'hypersensibilité. Toutes les classes médicamenteuses peuvent être à l'origine de toxidermies, en particulier les antibactériens, les anticonvulsifs, les antinéoplasiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'allopurinol et les produits de contraste. Les mécanismes physiopathologiques comprennent les réactions immunologiques/immuno-allergiques immédiates ou retardées, classiquement non dose-dépendantes, et les mécanismes toxiques/pharmacologiques dose-dépendants ou temps-dépendants, incluant les réactions dites « paradoxales ». En cas de toxidermie de mécanisme immuno-allergique, un bilan allergologique est possible pour préciser l'imputabilité du/des médicament(s) suspect(s) avec une sensibilité variable selon les médicaments et le type de toxidermie. Il comprend les tests épicutanés (ou patch tests) et les tests intradermiques (prick test et intradermoréactions). Cependant aucun test in vivo ou in vitro ne permet d'affirmer la responsabilité médicamenteuse devant une toxidermie. Le diagnostic repose donc sur une démarche d'imputabilité prenant en compte la présentation clinique, la chronologie des événements et des prises médicamenteuses et l'élimination des diagnostics différentiels. Cette démarche diagnostique, complétée par une recherche bibliographique, permet dans la majeure partie des cas d'établir un lien de causalité entre le(s) médicament(s) et l'éruption cutanée. Une déclaration en pharmacovigilance est indispensable en cas de toxidermie grave quel que soit le médicament impliqué, et dans tous les cas s'il s'agit d'un médicament récent ou non classiquement associé à un risque cutané.

© 2014 Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Cutaneous adverse drug reactions (CADR) represent a heterogeneous field including various clinical patterns without specific features suggesting drug causality. Exanthematous eruptions, urticaria and vasculitis are the most common forms of CADR. Fixed eruption is uncommon in western countries. Serious reactions (fatal outcome, sequelae) represent 2% of CADR: bullous reactions (Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis), DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

Keyword:

Cutaneous adverse drug reactions

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : benedicte.lebrun-vignes@psl.aphp.fr (B. Lebrun-Vignes).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2014.10.004>

0248-8663/© 2014 Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

or drug-induced hypersensitivity syndrome) and acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP). These forms must be quickly diagnosed to guide their management. The main risk factors are immunosuppression, autoimmunity and some HLA alleles in bullous reactions and DRESS. Most systemic drugs may induce cutaneous adverse reactions, especially antibiotics, anticonvulsants, antineoplastic drugs, non-steroidal anti-inflammatory drugs, allopurinol and contrast media. Pathogenesis includes immediate or delayed immunologic mechanism, usually not related to dose, and pharmacologic/toxic mechanism, commonly dose-dependent or time-dependent. In case of immunologic mechanism, allergologic exploration is possible to clarify drug causality, with a variable sensitivity according to the drug and to the CADR type. It includes epicutaneous patch testing, prick test and intradermal test. However, no in vivo or in vitro test can confirm the drug causality. To determine the cause of the eruption, a logical approach based on clinical characteristics, chronologic factors and elimination of differential diagnosis is required, completed with a literature search. A reporting to pharmacovigilance network is essential in case of a serious CADR whatever the suspected drug and in any case if the involved drug is a newly marketed one or unusually related to cutaneous reactions.

© 2014 Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

1.1. Épidémiologie

Les toxidermies regroupent l'ensemble des effets indésirables médicamenteux (EIM) à expression cutanéomuqueuse. Il s'agit d'un vaste domaine caractérisé par une grande variété sémiologique et physiopathologique alimentant la recherche aussi bien fondamentale que clinique. La peau fait partie des organes les plus fréquemment impliqués dans la survenue d'EIM et la plupart des pathologies dermatologiques peuvent être provoquées ou aggravées par les médicaments. La prévalence des éruptions cutanées médicamenteuses, évaluée essentiellement en milieu hospitalier, se situe entre 0 et 8 % des patients exposés à un médicament donné [1–3]. Dans une enquête transversale dite « 1 jour donné » menée dans un hôpital parisien d'environ 1000 lits, parmi les 10 % de patients hospitalisés ayant au moins un effet indésirable médicamenteux, 9 % avaient des manifestations cutanées, incluant les réactions locales et systémiques, de mécanisme pharmacologique ou immuno-allergique [4]. En ne considérant que les effets de mécanisme immuno-allergique, la prévalence des toxidermies pourrait se situer autour de 3/1000 patients hospitalisés, plus importante dans les services de médecine que dans ceux de chirurgie [5,6].

Les toxidermies sont la cause de l'hospitalisation dans les services de dermatologie français pour environ 1,5 % des patients [7] et représentent 1 % des consultations de dermatologie en CHU [8].

Les toxidermies présentent une grande variabilité sémiologique et la plupart des tableaux cliniques ne sont pas spécifiques du médicament. Le diagnostic clinique et étiologique est parfois difficile et nécessite une prise en charge spécialisée. L'exanthème maculopapuleux (EMP) est la présentation largement majoritaire dans toutes les séries publiées, viennent ensuite l'urticaire et les vascularites [3,5,9]. L'érythème pigmenté fixe (EPF) est une toxidermie réputée rare dans les pays occidentaux alors qu'il est largement rapporté dans les séries asiatiques et africaines. Les toxidermies sévères, qui s'accompagnent d'une mise en jeu du pronostic vital ou de graves séquelles représentent 2 % de l'ensemble des toxidermies [10]. Ces situations regroupent les toxidermies bulleuses que sont le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et la nécrolyse épidermique toxique (NET ou syndrome de Lyell), le DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* ou syndrome d'hypersensibilité) et à un moindre degré la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG). En raison de leur pronostic, ces toxidermies doivent être rapidement identifiées afin d'orienter la prise en charge.

Des prédispositions à la survenue de toxidermies sont évoquées dans la littérature, comme l'immunodépression (infection par le

VIH, traitements immunosuppresseurs, néoplasies) ou les pathologies auto-immunes (lupus systémique, hépatite auto-immune), sans qu'il soit possible d'analyser la part revenant à la pathologie de fond et à son traitement. L'âge ne semble pas être un facteur majeur de variation, les toxidermies observées dans les populations pédiatriques ou gériatriques n'ayant pas de spécificité [11,12]. D'après une étude hospitalière, les toxidermies immuno-allergiques sévères pourraient être moins fréquentes chez les patients de plus de 65 ans [12]. Une prédominance féminine est retrouvée dans plusieurs séries [6]. Mais le principal facteur de risque discuté actuellement est d'ordre génétique, avec implication de certains génotypes du système HLA dans les toxidermies bulleuses et le syndrome d'hypersensibilité [13].

Toutes les classes médicamenteuses peuvent être à l'origine de manifestations cutanées. Les médicaments les plus fréquemment impliqués sont les antibactériens, les anticonvulsants, les antinéoplasiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'allopurinol, les produits de contraste, mais leur part varie d'un type de toxidermie à l'autre.

1.2. Physiopathologie

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine des toxidermies 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/immuno-allergiques médiés par les effecteurs cellulaires ou humoraux du système immunitaire, d'autre part, les mécanismes toxiques/pharmacologiques dans lesquels le médicament exerce directement son effet sur la cible.

Le terme « d'hypersensibilité » demeure ambigu car utilisé aussi bien pour des réactions médiées par le système immunitaire que pour des manifestations de mécanisme pharmacologique.

1.2.1. Les mécanismes immunologiques ou immuno-allergiques

Ils sont à l'origine des manifestations les plus largement impliquées ou rapportées dans la littérature. Leur classification repose encore aujourd'hui sur les 4 groupes définis par Gell et Coombs :

- type I, réaction immédiate, IgE (ou IgG) médiée : urticaire, angioedème, anaphylaxie ;
- type II, réaction cytotoxique induite par le médicament : pemphigus, purpura lié à une thrombopénie médicamenteuse ;
- type III, complexes immuns : vascularites, maladie sérique ;
- type IV, réaction retardée à médiation cellulaire : EMP, EPF, SJS, NET, PEAG.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/6000047>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/6000047>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)