

IMPUTABILITÉ MÉDICAMENTEUSE DANS LES IATROGÉNIES CUTANÉES

C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (1), P. QUATRESOOZ (2, 3), M.A. REGINSTER (3),
G.E. PIÉRARD (4, 5)

RÉSUMÉ : Les toxidermies sont des réactions médicamenteuses cutanées indésirables. Elles représentent des pathologies fréquentes dont le diagnostic de présomption est fondé sur un faisceau d'arguments structurés. L'aspect histopathologique est souvent évocateur. Il est diversifié en fonction de la nature de la toxidermie. Certaines toxidermies ont un décours indolent et d'autres grèvent de manière sévère le pronostic vital.

MOTS-CLÉS : *Toxidermie - Imputabilité médicamenteuse - Médicament - Toxicité médicamenteuse*

DRUG IMPUTABILITY IN CUTANEOUS DRUG ERUPTIONS

SUMMARY : Drug eruptions are frequently encountered. Their putative diagnosis is based on a set of imputability arguments. The histopathological aspect is often evocative of the nature of the dermatosis. It varies according to the type of drug reaction. Some drug eruptions follow a benign course, but others are life-threatening.

KEYWORDS : *Drug eruption - Drug imputability - Drug - Drug toxicity*

INTRODUCTION

L'iatrogénie médicamenteuse est, par sa fréquence et sa sévérité potentielle, un problème de santé publique. Près de 10% des patients hospitalisés souffrent d'un effet indésirable médicamenteux, et environ 30 % de ces effets sont graves. Les toxidermies correspondent aux manifestations dermatologiques des réactions médicamenteuses (1-3). Ce sont les accidents les plus fréquents rapportés à la suite d'une administration systémique de médicaments.

Beaucoup de médicaments d'usage courant induisent des toxidermies chez 1 à 3% des utilisateurs. La majorité est composée de réactions idiosyncrasiques, imprévisibles, survenant avec les doses thérapeutiques usuelles. Il existe également des effets pharmacologiques ou toxiques directs tels que les alopecies des cytostatiques (4, 5). Plus de 90% des toxidermies suivent un décours bénin. Elles sont représentées par les exanthèmes maculo-papuleux et les urticaires. Les formes qui mettent en jeu le pronostic vital sont rares (1 cas pour 104 à 106 patients traités), et ne sont pas détectées lors des essais précédant la mise sur le marché d'un nouveau médicament (1, 6, 7). Ces toxidermies graves doivent être notifiées aux instances de pharmacovigilance pour permettre une évaluation correcte du rapport bénéfice/ risque des médicaments.

Dans leur très grande majorité, les toxidermies se manifestent par des signes cutanés peu

spécifiques, parfois difficiles à distinguer de maladies d'autres origines. Le tableau des toxidermies est polymorphe en raison de la pluralité des mécanismes qui sont souvent intriqués et complexes (7-11).

DIAGNOSTIC DE CAUSALITÉ

La recherche de la cause d'une toxidermie repose sur un faisceau d'arguments dont aucun n'a une valeur absolue. Cette démarche d'imputabilité est formalisée en pharmacovigilance. Le degré d'imputabilité de chaque médicament pris par le patient est estimé par un score intégrant les données chronologiques et sémiologiques (imputabilité intrinsèque) et à partir des informations connues sur les effets indésirables du médicament incriminé (imputabilité extrinsèque). La déclaration de pharmacovigilance s'impose au clinicien pour tout effet indésirable médicamenteux, particulièrement quand il est encore inconnu ou grave mettant en jeu le pronostic vital, entraînant une invalidité ou une incapacité, ou à l'origine d'une hospitalisation ou d'un prolongement de la durée d'une hospitalisation.

Les toxidermies sont plus fréquentes chez le sujet polymédiqué. Des facteurs de risque individuel comprennent des facteurs génétiques probables, une anomalie du métabolisme de certains médicaments, une infection virale intercurrente telle que la mononucléose infectieuse et un déficit immunitaire, en particulier l'infection par le VIH.

RECHERCHE ANAMNESTIQUE

Il faut entreprendre une véritable enquête avec interrogatoire parfois répété du malade, de son

(1) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire,
(2) Maître de Conférence, (3) Chef de Laboratoire,
(4) Chargé de Cours, Chef de Service, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège.
(5) Professeur honoraire, Université de Franche-Comté, Hôpital Saint-Jacques, Besançon, France.

entourage, de ses médecins. Il faut répertorier les médicaments pris de façon effective, quelle qu'en soit la voie d'administration générale.

Il existe de nombreux pièges au stade de la conduite de l'anamnèse. Parmi eux, l'omission de composés qui ne sont pas considérés comme des médicaments (analgésiques ou somnifères pris occasionnellement, édulcorants, produits de «médecines parallèles», ...) (12, 13). Par ailleurs, il faut éviter l'attribution par excès d'une pathologie cutanée à la prise de médicament(s) suite à une coïncidence sans lien de causalité.

Pour évaluer les critères d'imputabilité (Tableau I) afin d'introduire la déclaration de pharmacovigilance ou d'enrichir les données de la littérature, il est nécessaire de colliger un ensemble exhaustif de données. Il faut envisager les médicaments prescrits avec leur dosage et voie d'administration, la demi-vie des médicaments, les motifs de la prescription, la date d'introduction et d'arrêt, le délai entre la première prise du médicament et le début de l'éruption, la notion de sensibilisation locale ou générale antérieure, ainsi que la notion de première prise ou de réintroduction du médicament. Cette méthode d'imputabilité doit tenir compte de la variabilité des critères chronologiques et sémiologiques selon la nature des toxidermies.

Les présentations clinique et histopathologique sont parfois typiques d'un accident médicamenteux. Ces critères sont en particulier bien établis pour le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (10, 11).

IMPUTABILITÉ CHRONOLOGIQUE

Les délais évocateurs pour l'apparition d'une toxidermie diffèrent selon le type de réaction (Tableau I). Les algorithmes d'imputabilité considèrent qu'une amélioration après arrêt du médicament ou, en revanche, une aggravation lors de sa poursuite sont des arguments en faveur d'une relation de causalité.

La reproduction de la toxidermie est risquée après réintroduction volontaire du médicament suspect. Une récurrence après réintroduction accidentelle ou, moins rarement, un antécédent d'effet analogue lors d'une prise antérieure ont la même valeur, rendant l'imputabilité très vraisemblable (14).

La grossesse peut avoir un impact négatif sur la sévérité d'une toxidermie (15). En revanche, d'autres facteurs augmentent la probabilité du risque d'une réaction médicamenteuse. Parmi eux, certaines infections virales sont bien

TABLEAU I. CRITÈRES D'IMPUTABILITÉ MÉDICAMENTEUSE

<ul style="list-style-type: none"> • Imputabilité intrinsèque <ul style="list-style-type: none"> A. Critères chronologiques : <ol style="list-style-type: none"> 1. Délai entre l'administration du médicament et la survenue de l'accident cutané 2. Evolution de l'effet après l'arrêt du médicament 3. Réadministration du médicament et son éventuel résultat B. Critères sémiologiques : <ol style="list-style-type: none"> 1. Sémiologie évocatrice ? 2. Facteur favorisant et bien validé ? 3. Autre étiologie non médicamenteuse ? 4. Examen complémentaire spécifique et fiable ? • Imputabilité extrinsèque Recherche de données bibliographiques.
--

documentées. Au cours d'une mononucléose infectieuse, un traitement par aminopénicilline entraîne presque toujours un exanthème diffus. Après guérison de la mononucléose, le risque de réaction aux aminopénicillines retourne à la normale. L'infection par le VIH augmente le risque de toxidermies mineures ou sévères. Les raisons de ce risque accru ne sont pas connues.

Exceptionnellement, la démarche d'imputabilité peut justifier des investigations exhaustives quand un médicament suspect apparaît indispensable au patient. Dans les autres cas, la recherche se limite à identifier les seules causes qui nécessiteraient un traitement spécifique. Divers tests *in vitro* ou *in vivo* ont été proposés pour identifier une toxidermie. Les situations où la valeur de ces tests a été validée restent rares (patch-tests, photopatch-tests ou prick-tests pour les réactions immédiates à la pénicilline ou aux curarisants). Les épreuves de réintroduction sont délicates et parfois impossibles car dangereuses dans les éruptions graves (anaphylaxie, vasculite, syndrome d'hypersensibilité, toxidermie bulleuse).

L'histopathologie cutanée est pratiquée pour étayer un diagnostic de toxidermie, démontrer l'efficacité d'un traitement (16) et éliminer une autre étiologie. Il faut rechercher des éléments d'orientation en faveur du diagnostic de toxidermie notamment une apoptose/nécrose des kératinocytes. La découverte d'une nécrose du toit d'une bulle est un élément en faveur de son origine toxique.

IMPUTABILITÉ EXTRINSÈQUE : ARGUMENT DE NOTORIÉTÉ

La connaissance des médicaments qui sont de fréquents inducteurs d'un type particulier de toxidermie est un argument appuyant la démarche d'imputabilité extrinsèque chez un patient polymédiqué. Il ne s'agit cependant que d'un argu-

TABLEAU II. PRINCIPAUX TYPES CLINIQUES DES TOXIDERMIES

Aspect clinique	Part des causes iatrogènes	Délai après prise médicamenteuse	Risque vital	Médicaments inducteurs
Exanthème maculo-papuleux	Enfant : 10-20% Adulte : 50-70%	4-14 jours	0	Aminopénicillines, β -lactamines, sulfamides, antituberculeux, sels d'or, anticomitiaux
Urticaire	<10%	Minutes, heures	0	Pénicillines, produits de contraste iodé
Photosensibilité	Majoritaire	Tous délais pour le médicament mais quelques heures ou jours après exposition solaire	< 1%	Cyclines, quinolones, phénothiazines, amiodarone, méladinine.
Anaphylaxie	30%	Minutes, heures	5%	Curarisants, AINS, IEC, sérums et vaccins
Pustulose exanthématique aiguë généralisée	70-90%	< 4 jours	2-5%	Aminopénicillines, pristinamycine, diltiazem
Syndrome d'hyper-sensibilité	70-90%	2-6 semaines	5-10%	Anticomitiaux, sulfamides, IEC, minocycline, allopurinol
Syndrome de Stevens-Johnson	70-90%	7-21 jours	5-10%	Sulfamides AB, anticomitiaux, AINS oxicams, allopurinol, neviparine
Nécrolyse épidermique toxique	\pm 100%	7-21 jours	25-35%	

ment de probabilité. La liste des médicaments le plus souvent impliqués pour chaque variété de toxidermie est présentée dans le tableau II. L'imputabilité extrinsèque est particulièrement utile à considérer pour les cytostatiques (17).

TRAITEMENTS

La prise en charge thérapeutique d'une toxidermie repose essentiellement sur l'éviction du ou des médicaments suspectés. D'une façon générale, il est utile de renoncer à toute prise médicamenteuse inutile. Il convient d'apprécier la gravité de l'accident et de décider d'une hospitalisation qui s'impose en cas de choc anaphylactique, d'urticaire avec angioedème, d'éruptions bulleuses avec atteinte muqueuse ou en raison de l'importance des signes systémiques (18).

Le traitement de la toxidermie est fonction de la sémiologie et de la gravité. Dans les toxidermies mineures, les émoullients suffisent seuls, ou associés aux antihistaminiques en cas de prurit. Les accidents plus sévères imposent d'autres mesures. En cas de choc anaphylactique, il faut veiller à garantir la perméabilité des voies aériennes supérieures. L'injection d'adrénaline par voie sous-cutanée et la mise en place d'une perfusion de corticoïdes sont impératives.

Dans les toxidermies bulleuses graves (syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique), il faut veiller au remplissage vasculaire précoce et au maintien des constantes

vitales. De larges apports hydriques sont nécessaires pour compenser les pertes percutanées (17). Des apports nutritionnels caloriques élevés sont requis, ainsi que le maintien de la température corporelle et l'antiseptie cutanée par bains et attouchements pluriquotidien avec des antiseptiques. Les soins de bouche et des yeux sont requis toutes les quatre heures. Par ailleurs, des cartes bactériennes plurihebdomadaires doivent être établies. Un changement fréquent avec mise en culture des sites d'accès aux voies veineuses doit être envisagé en évitant autant que possible la pose en peau lésée. La corticothérapie générale n'a pas fait la preuve de son efficacité, car elle risque de favoriser la sélection des germes et de résistances bactériennes. Les immunoglobulines polyvalentes peuvent être proposées dans les formes sévères (16).

Dans le syndrome d'hypersensibilité en cas d'atteinte viscérale grave (cytolyse hépatique majeure), une corticothérapie générale est proposée. Le sevrage de cette corticothérapie peut être difficile, car il peut exposer à des phénomènes de rebond.

La prévention des toxidermies passe par la déclaration de pharmacovigilance des accidents médicamenteux, qu'ils soient graves ou plus banals, surtout lorsqu'il s'agit d'une molécule d'introduction nouvelle dans la pharmacopée. Il faut remettre un document précis au malade indiquant la ou les molécules suspectées et le type de l'accident médicamenteux observé. Avant toute prescription médicamenteuse, l'anamnèse

systématique des patients devrait être réalisée à la recherche d'une notion antérieure de toxidermie.

CONCLUSION

Au terme de la démarche d'imputabilité intrinsèque et extrinsèque, il devient possible de cerner le ou les médicament(s) suspect(s). En cas de réaction grave, la prise ultérieure de ce(s) médicament(s) est contre-indiquée, ce qui est notifié par écrit sur un document remis au malade et à son médecin traitant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Paquet P, Flagothier C, Piérard-Franchimont C, et al.— Les toxidermies paroxystiques graves. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 286-292.
2. Valeyrie-Allanore L, Roujeau JC.— Denominations and classification of severe cutaneous adverse reactions to drugs : splitters versus mergers. *Eur J Dermatol*, 2007, **17**, 359-360.
3. Wolf R, Wolf D, Davidovici B.— In the pursuit of classifying severe cutaneous adverse reactions. *Clin Dermatol*, 2007, **25**, 348-349.
4. Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Comment j'explore... une perte de cheveux chez un patient cancéreux. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 525-529.
5. Piérard-Franchimont C, Quatresooz P, Rorive A, et al.— How to manage hair changes in cancer patients. In : Handbook of skin care in cancer patients. Verrecke P, Awada A (eds). Publ. Novapublishers, New York. 2011, 120-128.
6. Paquet P, Piérard GE.— Toxic epidermal necrolysis : revisiting the tentative link between early apoptosis and late necrosis. *Int J Molec Med*, 2007, **19**, 3-10.
7. Piérard GE, Paquet P.— Facing up to toxic epidermal necrolysis. *Exp Opin Pharmacother*, 2010, **11**, 2443-2446.
8. Barbaud A, Béné MC, Faure G.— Immunological physiopathology of cutaneous adverse drug reactions. *Eur J Dermatol*, 1997, **7**, 319-323.
9. Bourguignon R, Piérard-Franchimont C, Paquet P, et al.— Syndrome DRESS à la sulfasalazine. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 643-648.
10. Paquet P, Vandenbossche G, Nikkels AF, et al.— Pustulose exanthématique aiguë généralisée due à un agent de contraste iodé pour radiodiagnostic. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 601-605.
11. Paquet P, Piérard GE.— New insights in toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome). Clinical considerations, pathobiology and targeted treatments revisited. *Drug Saf*, 2010, **33**, 189-212.
12. Piérard GE, Piérard-Franchimont C.— Des herbes pour la dermatite atopique : phytothérapie de l'apprenti sorcier ou mascarade trompeuse et coupable ? *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 539-540.
13. Piérard GE, Hermanns JF, Hermanns-Lê T, et al.— Tea time... un moment privilégié pour repousser le cancer ? *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 24-26.
14. Paquet P, Jacob E, Pirson J, et al.— Drug-induced toxic epidermal necrolysis and pancytopenia : a puzzling association. *Int J Molec Med*, 2005, **16**, 29-33.
15. Struck MF, Illert T, Liss Y, et al.— Toxic epidermal necrolysis in pregnancy : case report and review of the literature. *J Burn Care Res*, 2010, **31**, 816-821.
16. Paquet P, Kaveri S, Jacob E, et al.— Skin immunoglobulin deposition following intravenous immunoglobulin therapy in toxic epidermal necrolysis. *Exp Dermatol*, 2006, **15**, 381-386.
17. Piérard-Franchimont C, Quatresooz P, Reginster MA, et al.— Revisiting cutaneous adverse reactions to pemetrexed. *Oncol Report*, in press.
18. Paquet P, Piérard GE, Quatresooz P.— Novel treatments for drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome). *Int Arch Aller Immunol*, 2005, **136**, 205-216.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
E-mail : gerald.pierard@ulg.ac.be