

REPUBLIQUE DU MALI

UN PEUPLE - UN BUT - UNE FOI

N° 12

ECOLE NATIONALE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DU MALI

ETUDE DES TOXIDERMIES MEDICAMENTEUSES
A PROPOS DE 90 CAS OBSERVES
A L'INSTITUT MARCHOUX DE BAMAKO.

THESE

PRÉSENTÉE DEVANT L'ECOLE NATIONALE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DU MALI

PAR M_R DAYE TALL

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(DIPLÔME D'ÉTAT)

Soutenue le.....Janvier 1989 devant la Commission d'examen.

MEMBRES DU JURY :

PRÉSIDENT : PROFESSEUR YAYA FOFANA

MEMBRES : } PROFESSEUR BOUBACAR CISSÉ
} DOCTEUR ELIMANE MARIKO
} DOCTEUR SANOUSSI NANAKASSÉ

ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DU MALI

SUJET DE THESE

ETUDE DES TOXIDERMES MEDICAMENTEUSES
A PROPOS DE 90 CAS OBSERVES A L'INSTITUT MARCHOUX
DE BAMAKO (MALI)

THESE

Presentée devant l'Ecole Nationale de Medecine et de PHARMACIE DU MALI

Par Monsieur DAYE TALL

Pour obtenir le grade de Docteur en PHARMACIE

(DIPLOME D'ETAT)

Soutenue le.....Janvier 1989 devant la Commission d'examen

MEMBRES DU JURY :

PRESIDENT : Professeur YAYA FOFANA

MEMBRES : Professeur BOUBACAR CISSE
Docteur ELIMANE MARIKO
Docteur SANOUSSI NANACASSE

ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DU MALI
ANNEE UNIVERSITAIRE 1987-1988

Professeur Aliou BA	Directeur Général
Professeur Bocar SALL	Directeur Général Adjoint
Docteur Hubert BALIQUE	Conseiller Technique
Demba DOUCOURE	Secrétaire Général
Hama B. TRAORE	Econome

D.E.R. DE CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Mahamadou Lamine TRAORE	Chef de D.E.R. Chirurgie Générale - Médecine Légale
Professeur Alinou RA	Ophthalmologie
Professeur Bocar SALL	Orthopédie-Traumatologie Secourisme
Professeur Mamadou DEMBELE	Chirurgie Générale
Professeur Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
Professeur Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale

ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Bénitiéni FOFANA	Gynécologie-Obstétrique
Docteur Mme SY Aïda SOW	Gynécologie-Obstétrique
Docteur Abdoul Alassane TOURE	Orthopédie-Traumatologie
Docteur Kalilou OUATTARA	Urologie
Docteur Amadou Ingré DOLO	Gynécologie-Obstétrique
Docteur Mamadou Lamine DIOMBANA	Odonto-Stomatologie
Docteur Djibril SANGARE	Chirurgie Générale Soins Infirmiers
Docteur Salif BIAKITE	Gynécologie-Obstétrique
Docteur Massaoulé SAMAKE	Gynécologie-Obstétrique
Docteur Mme TRAORE Jeannette THOMAS	Ophthalmologie
Docteur Abdoulaye DIALLO	Ophthalmologie
Docteur Alhousseïni AB MOHAMED	O.R.L.L.
Docteur Mady MACALOU	Orthopédie-Traumatologie
Docteur Mme Fanta KONIPO	O.R.L.
Docteur Gérard TRUSCHEL	Chirurgie

.../...

ASSISTANTS ET C.E.S.

Docteur Abdoul Kader TRAORE dit DIOP	Chirurgie Générale
Docteur Daba SOGODOGO	Chirurgie Générale
Docteur Lassana KOITA	Chirurgie Générale
Docteur Sékou SIDIBE	Orthopédie-Traumatologie
Docteur Filifing SISSOKO	Chirurgie Générale
Docteur Sidi Mohamed COULIBALY	Ophthalmologie
Docteur Mamadou A. CISSE	Urologie
Mme COUMARE Fanta COULIBALY	T.P. Soins Infirmiers

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. Professeurs Agrégés

Professeur Souleymane SANGARE Chef de D.E.R.	Pneumo-Phtisiologie
Professeur Abdoulaye AG RHALY	Médecine Interne
Professeur Aly GUINDO	Gastro-Entérologie
Professeur Mamadou Kouréissi TOURE	Cardiologie
Professeur Mahamane MAIGA	Néphrologie
Professeur Ali Nouhoum DIALLO	Médecine Interne
Professeur Baba KOUMARE	Psychiatrie
Professeur Moussa TRAORE	Neurologie

2. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Balla COULIBALY	Pédiatrie
Docteur Issa TRAORE	Radiologie
Docteur Sidi Yéhia TOURE	Réanimation
Docteur Mamadou Marouf KEITA	Pédiatrie
Docteur Toumani SIDIBE	Pédiatrie
Docteur Jean Pierre COUDRAY	Psychiatrie
Docteur Eric PICHARD	Médecine interne
Docteur Gérard GROSSETETE	Dermatologie-Leprologie
Docteur Boubacar DIALLO	Cardiologie
Docteur Dapa Ali DIALLO	Hématologie-Médecine Interne

3. ASSISTANTS ET C.E.S.

Docteur Moussa MAIGA	Gastro-Entérologie
Docteur Bah KEITA	Pneumo-Phtisiologie
Docteur Hamar Alassane TRAORE	Médecine Interne
Docteur Souminta M. KEITA	Dermatologie-Leprologie
Docteur Mme KONARE Habibatou DIAWARA	Dermatologie-Leprologie
Docteur Kader TRAORE	Médecine Interne

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Bréhima KOUMARE Chef
Professeur Siné BAYO

Microbiologie
Anatomie Pathologie
Histologie-Embryologie
Anatomie

Professeur Abdel Karim KOUMARE

2. DOCTEURS D'ETAT

Professeur Yéya Tiémoko TOURE
Professeur Amadou DIALLO

Biologie
Zoologie-Généétique

3. DOCTEURS 3ème CYCLE

Professeur Bouba DIARRA
Professeur Moussa HARAMA
Professeur Maassa SANOGO
Professeur Niamanto DIARRA
Professeur N'Golo DIARRA
Professeur Souleymane TRAORE
Professeur Moussa Iessa DIARRA
Professeur Salikou SANOGO
Professeur Mme THIAM Aïssate SOW
Professeur Daouda DIALLO
Professeur Abdoulaye KOUMARE
Professeur Yénimégué Albert DEMBELE
Professeur Bakary M. CISSE
Professeur Godefroy COULIBALY
Professeur Mamadou KONE
Professeur Jacqueline CISSE
Professeur Bakary SACKO

Microbiologie
Chimie Organique-Minérale
Chimie Analytique
Mathématiques
Botanique
Physiologie Générale
Biophysique
Physique
Biophysique
Chimie Minérale
Chimie Générale
Chimie Organique
Biochimie
T.P. Parasitologie
Anatomie-Physiologie Humaine
Biologie Animale
Biochimie

4. ASSISTANTS-CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Ogobara DOUMBO
Docteur Yéya MAIGA
Docteur Abderhamane Sidèye MAIGA

Parasitologie
Immunologie
Parasitologie

5. MAITRES-ASSISTANTS

Docteur Gaoussou KANOUTE
Docteur Hama CISSE

Chimie Analytique
Chimie Générale

6. ASSISTANTS

Docteur Flabou BOUGOUDOGO
Docteur Amadou TOURE
Docteur Abdoul K. TRAORE dit DIOP

T.P. Microbiologie
Hist-Embryologie
T.P. Anatomie

7. CHARGE DE COURS

D.E.R. DE SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Boubacar CISSE, Chef de D.E.R.
Professeur Mamadou KOUMARE

Toxicologie
Matière Médicale
Pharmacologie

2. MAITRES ASSISTANTS

Docteur Boulkassoum HAIDARA

Législation et Gestion
Pharmaceutiques

Docteur Boubacar KANTE

Pharmacie Galénique

Docteur Elimane MARIKO

Pharmacodynamie

Docteur Alou KEITA

Pharmacie Galénique

Docteur Arouna KEITA

Matière Médicale

3. Docteur 3ème CYCLE

Docteur Mme CISSE Aminata GAKOU

Pharmacie Galénique

4. ASSISTANT

Docteur Diissa DIALLO

Matière Médicale

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

1. Professeur Sidi Yaya SIMAGA, Chef de D.E.R. Santé Publique
Docteur Hubert BALIQUE Maître de Conférence Agrégé en Santé
Publique

2. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Sory Ibrahima KABA

Epidémiologie

Docteur Sanoussi KONATE

Santé Publique

Docteur Moussa MAIGA

Santé Publique

Docteur Georges SOULA

Santé Publique

Docteur Pascal FABRE

Santé Publique

3. CHARGES DE COURS

Monsieur Cheick Tidiani TANDIA

Hygiène du Milieu

(Ingénieur Sanitaire)

Mme MAIGA Fatoumata SOKONA

Hygiène du Milieu

(Ingénieur Sanitaire)

- D E D I C A C E -

Je dédie ce travail à :

* MON PERE :

Qui a sacrifié sa vie pour assurer mon avenir, que son souvenir me serve d'exemple pour toujours.

* MA MERE :

Puissent mon affection et ma grattitude envers toi demeurer sans égal tout le reste de ma vie.

* MES FRERES ET SOEURS : Vous avez assumé auprès de moi votre rôle d'ainés protecteurs et guides. Par ce travail, vous aurez, je l'espère la preuve du sérieux de votre frère.

* A tous mes Parents.

MES REMERCIEMENTS VONT:

- Au Personnel du Service de Dermatologie de l'Institut Marchoux de Bamako. Je veux citer :

- * Les Docteurs SOMINTA KEITA,
Mme KONARE HABIBATOU DIAWARA,
SAWADOGO N.O.
qui nous ont assisté tout au long de ce travail avec autant de sérieux que d'entrain, votre dévouement et votre bienveillance m'ont tellement été bénéfique dans la réalisation de ce travail que nous ne pouvions nous empêcher de vous en rendre hommage.
- * Qu'ils en soient remerciés
- * A la soeur Dorothy, la pharmacienne du Service
- * Au reste du Personnel du Service.
- * Au Corps Professoral de l'E.N.M.P.
- * A tous mes collègues d'Ecole et particulièrement ceux avec qui je partage le "Grin" du Vendredi soir
- * A mon frère et ami Isaack OUEDRAOGO lit "Tiékoroba"
- * Au Personnel de l'Officine "Titi Niaré"

A MON DIRECTEUR DE THESE:

Docteur GERARD GROSSETETE:
spécialiste des Hopitaux des Armées
Chef de Service de Dermato Vénérologie

Vous incarnez à nos yeux, le Maître Accompli auprès de qui il reste toujours quelque chose à savoir.

Votre extrême discrétion, votre simplicité et votre respect de la personne humaine contrastent harmonieusement avec un Maître qui sait intéresser et mettre son assistance à l'aise.

Vous avez été pour nous une révélation, grace à quelques mois passés dans notre Service.

Depuis, nous n'avons cessé de vous donner le respect que votre personne mérite. Car vous savez et aimez vous mettre au service de tous.

Que ce travail soit pour vous l'expression de notre profonde gratitude.

A NOTRE JURY

* PROFESSEUR YAYA FOFANA : Président du Jury
et Agrégé d'Hématologie

Votre intelligence, votre simplicité et la rigueur de votre logique et surtout votre compréhension ont toujours été pour nous autant de raisons pour susciter en nous admiration, attachement et reconnaissance.

En acceptant de présider cette thèse, vous avez encore une fois prouvé aux yeux de tous, votre entière disponibilité.

Soyez en honoré et remercié.

* PROFESSEUR BOUBACAR CISSE :
Agrégé de Toxicologie
Chef de D.E.R. des Sciences Pharmaceutiques à l'E.N.M.P.

Nous avons été très tôt impressionné par votre soif ardente de savoir et surtout votre désir de la communiquer à votre entourage.

Votre respect pour la personne humaine, votre abord très facile et votre sens du devoir ont toujours été l'objet de notre admiration.

Votre présence à notre Jury prouve encore une fois vos qualités de Maître Incontesté.

Soyez en remercié.

* DOCTEUR ELIMANE MARIKO :
chargé de Cours de Pharmacodynamie
à l'E.N.M.P.

Nous avons été vivement touché lorsque vous avez accepté sans restriction de faire partie de notre Jury.

Nous nous souvenons de vos cours de Pharmacodynamie dispensés avec simplicité, humour et efficacité.

Nous en sommes très fiers et osons vous présenter nos sentiments de profonde reconnaissance.

* DOCTEUR SANOUSI NANACASSE
C.E.S. de Dermato-Leprologie
chargé de cours de Dermatologie
Vous avez supervisé ce travail et représentez ici le Directeur de thèse empêché.

La délicatesse et l'attention avec lesquelles vous vous penchez sur tous les problèmes intéressant vos élèves, la sollicitude que vous avez témoigné dans l'élaboration de ce travail et à notre formation en Dermatologie, nous ont toujours rempli de reconnaissance.

Trouvez ici l'expression de notre respectueux attachement.

SOMMAIRE

CHAPITRE I :	I <u>INTRODUCTION</u>
	1) <u>Définition</u>
	2) <u>Historique</u>
CHAPITRE II :	<u>RAPPEL CLINIQUE ET PHYSIO-PATHOLOGIQUE</u>
	A - <u>TYPES D'ACCIDENTS</u>
	I <u>Réactions prévisibles</u>
	a) - Effets Secondaires
	b) - Effets de toxicité
	II <u>Réactions imprévisibles</u>
	a) Allergie ou Phénomène d'Hypersensibilité Immediate ou Retardée
	b) - Intolérance
	c) - Idiosyncrasie
	III <u>Autres Réactions</u>
	- Phénomène d'accumulation
	- Création de maladies auto-immunes
	- Phénomène de Jarish - Herxheimer
	- Exacerbation medicamenteuse de maladies metabolique
	B - <u>IMMUNO - PATHOLOGIE</u>
	I <u>MECANISME DES ALLERGIES MEDICAMENTEUSES</u>
	1 - Propriétés Moléculaires du Medicament
	2 - Réactions immunologiques de l'hote
	3 - Facteurs d'environnement
	a) Exposition Solaire
	b) Ecologie Virale

II	<u>CLASSIFICATION PHYSIO - PATHOLOGIQUE</u>	
-	<u>Classification de GELL et COOMBS</u>	
	TYPE I : Anaphylaxie	
	TYPE II : Réaction de toxicité	
	TYPE III : Hypersensibilité par Complexe Immun Circulant	
	TYPE IV : Hypersensibilité Retardée à Mediation Cellulaire	
C	<u>ELEMENTS DE DIAGNOSTIC</u>	10
I	<u>Enquete clinique</u>	10
a)	Anamnèse	
b)	Elimination de la Droque Suspecte	
II	<u>Exploration Biologique des Toxidermies</u>	11
*	<u>Tests Cutanés</u>	
1	<u>Accidents Réaquiniques aux Béta - lactamines</u>	11
a)	Patch - test à lecture retardée	
b)	Scatch-test	
c)	Intradermo réaction	
2	<u>Eczemas Medicamenteux Endoqènes</u>	12
3	<u>Photo dermatoses Allergiques induites par les Medicaments utilisés par Voie Endoqène</u>	13
*	EXAMENS BIOLOGIQUES	
	- Eosinophylie	
	- Dosage des IgE	
	- TDBH	
	- TTL	
	- RAST	

D	- <u>ASPECTS CLINIQUES</u>	14
I	<u>Accidents aigus précoces</u>	14
a)	- Urticaire	
b)	- Prurit	
II	<u>Accidents Généraux Secondaires</u>	14
	- Exanthème	
	- E.P.F	
III	<u>Toxidermies Bulleuses</u>	15
	- Toxidermies Bulleuses simples	
	- Erythème Polymorphe	
	- Ectodermose érosive	
IV	<u>FORMES GRAVES DES TOXIDERMIES</u>	15
	- Erythrodermie	
	- Syndrome de LYELL	
V	<u>ACCIDENTS RETARDES INDUITS</u>	16
	- Eczemas d'origine Endogène	
	- Eruptions Lichenoides	
	- Eruptions Acneiformes	
	- Pemphigus Induit	
	- Lupus Induit	
	- Photodermatoses ou Photosensibilisations de Cause Endogène	
CHAPITRE III	: <u>ETUDE CLINIQUE</u>	17
I	- Matériel et Methode.....	17
II	- Observations.....	18
III	- Commentaires - Discussions.....	39
1	- Frequence	
2	- Circonstance Etiologique	
3	- Antécédents	
4	- Clinique	
CHAPITRE IV	: Conclusion.....	48
	- Photos des quelques cas de toxidermies rencontrés.	50
CHAPITRE V	: Bibliographie.....	56

CHAPITRE I

I INTRODUCTION

I INTRODUCTION

1°) Définition : Les toxidermies sont des accidents cutanés, muqueux ou phanériens qui surviennent à l'occasion d'un traitement médicamenteux quelqu'en soit la voie d'administration.

2°) Historique : - Il y'a 2 000 ans déjà, Hippocrate mettait en garde les medecins contre les effets secondaires des médicaments.

- Il existe actuellement plus de 3 000 substances actives dans la pharmacopée soit quelques 6 000 spécialités et 15 000 présentations possibles.

- L'incidence globale des réactions secondaires aux médicaments est inconnue mais, chez des malades hospitalisés, la prévalence de ces accidents oscille entre 6 et 15 % .

Aux U.S.A., on estime que 0,3 % des hospitalisations sont attribuées à cette étiologie. 5 % des adultes seraient allergiques à un ou plusieurs principes actifs.

- Parmi ces réactions fâcheuses aux médicaments, 1/3 se traduisent par des signes cutanés.

Dans la majorité des cas, ces accidents sont bénins, mais certains sont redoutables : le choc anaphylactique et le syndrome de LYELL en particulier.

Il nous a paru intéressant de dresser un panorama des derniers accidents cutanés d'origine médicamenteuse, observés sur une période de 24 mois dans un Service de Dermatologie.

Après un bref rappel des données de la littérature sur la fréquence, la physiopathologie et les aspects cliniques des accidents iatrogènes, nous étudierons les caractéristiques des accidents médicamenteux observés dans le Service. Nous tenterons ensuite d'en dégager quelques règles de prévention.

CHAPITRE II : RAPPEL CLINIQUE ET PHYSIO-PATHOLOGIQUE

RAPPEL CLINIQUE ET PHYSIO-PATHOLOGIQUE

A. Types d'accidents :

Il existe deux types d'accidents iatrogènes : les réactions prévisibles et les réactions imprévisibles :

1) Les réactions prévisibles:

Elles comportent:

a) Les effets secondaires: essentiellement fonction de la dose administrée et liés à l'action pharmacocinétique : c'est le cas de la candidose post-antibiothérapie, et aussi de l'atrophie dermique cortisonique

b) Les effets de toxicité: sont dus à un surdosage lié à une faute de prescription ou à un défaut d'élimination ou encore à une anomalie métabolique.

Certains médicaments associés peuvent donner lieu à une synergie responsable de l'effet indésirable (leurs manifestations sont immédiates ou retardées : (cf carcinogénèse, tératogénicité).

Tous ces accidents peuvent survenir chez des sujets normaux.

80 % des réactions indésirables entrent dans ce mécanisme.

2) Les réactions imprévisibles :

Elles surviennent chez des patients présentant une susceptibilité particulière héréditaire ou acquise. Elles sont indépendantes de la dose. On classe ces réactions selon différents mécanismes :

a) Allergie ou Phénomène d'Hypersensibilité Immédiate ou Retardé

b) Intolérance: Il s'agit de malades présentant une particularité enzymatique modifiant les voies du catabolisme habituel : c'est le cas des acétylureurs lents ou rapides qui dégradent plus ou moins vite certains dérivés (les amino-salicylés, hydralazine, sulfones, isoniazide accidents qui reproduisent les effets pharmacologiques du médicament mais surviennent avec une dose minime du médicament.

c) L'Idiosyncrasie : se présente comme une susceptibilité individuelle, constitutionnelle, à une drogue donnée : l'exemple le plus classique étant le déficit en glucose-6-Phosphate Déshydrogénase qui provoque une hémolyse lors de la prise de certains médicaments.

Cet effet n'est pas en relation avec une propriété pharmacologique particulière du remède.

3) Toutes ces définitions excluent certaines réactions médicamenteuses telles que :

- Les phénomènes d'accumulation: Thésaurisme avec les antipaludéens, les sels d'argent, la polyvinyl-pyrrolidone....

- La création de maladies auto immunes : telles que la maladie lupique, le pemphigus(avec la D. pénicillamine)

- Les phénomènes de Jarish - Herxheimer: avec libération massive d'endotoxine lors du traitement de la syphilis ou encore lors du traitement de la fièvre typhoïde.

- L'exacerbation médicamenteuse de maladies métaboliques : telles que les porphyries cutanées tardives ou aiguës intermittentes. On a pu dire ainsi que, pour les malades porteurs de la tare, les facteurs les plus dangereux sont les médecins et les pharmaciens.

B IMMUNO - PATHOLOGIE

I Mécanisme des Allergies Médicamenteuses :

Beaucoup de substances provoquent des réponses immunologiques mais, la plupart restent sans traduction clinique. Pour que la réaction devienne patente, plusieurs facteurs doivent être conjugués :

- Certaines propriétés moléculaires
- Une réaction immunologique de l'hôte
- Certains facteurs d'environnement (écologie virale, soleil...).

1°) Propriétés moléculaires du médicament:

- Schématiquement une drogue est d'autant plus immunogène que son poids moléculaire est élevé (supérieur à 1 Dalton) d'où l'importance des accidents survenant avec les hormones peptidiques, certaines protéines (Serums, Vaccins), les Dextrans...

- Cependant la structure a également beaucoup d'importance : plus elle est complexe, plus elle a de chance de former des liaisons covalentes avec des macromolécules tissulaires pour devenir ainsi un complexe antigénique ("Médicament-Protéine") qui provoque la sécrétion d'anticorps.

- Heureusement la plupart des médicaments sont des antigènes incomplets (Haptène). Ils ne peuvent devenir immunogènes qu'après dégradation partielle (modification biochimique) lorsqu'ils se fixent sur un support protéique (Carrier).

2°) La Réaction immunologique de l'Hôte:

Elle reste très variable et dépend bien sûr d'un terrain génétique mais aussi des différentes stimulations déjà reçues par l'individu.

- Il y aurait 2 à 3 fois plus d'accidents chez les sujets atopiques que les autres : en effet le taux d'IgE est sur ce terrain beaucoup plus élevé ce qui facilite la dégranulation des cellules cibles.

- Les mecanismes enzymatiques de degradation moléculaire entrent en jeu également de façon differente selon les terrains : la notion d'acetyleurs lents ou rapides a été mise en evidence pour les accidents avec l'hydralazine, la Dapsone...

Par ailleurs, la réaction depend egalement de la voie d'administration du medicament :

. La voie topique cutanée, donnera lieu à des réactions d'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire (eczema de contact).

. La voie orale ou nasale provoque la secretion d'immunoglobulines IgE ou IgA.

. La voie veineuse favorise le déclenchement des accidents anaphylactiques chez les sujets prédisposés.

3°) Les facteurs d'environnement : ont une influence parfois déterminante :

a) - l'exposition solaire : peut ainsi provoquer avec des substances photodynamiques deux types d'accidents :

. Soit une phototoxicité par exacerbation de l'effet "Coup de Soleil" des ultraviolets (U.V) Cet effet se manifeste uniquement sur les parties exposées (cf accidents avec les thiazides, la chlorpromazine).

. Soit une photoallergie : le medicament se transformant en antigène sous l'action des U.V. C'est le cas des eczemas solaires induits par les crèmes anti - histaminiques.

b) L'écologie virale: ambiante ou intercurrente, va modifier la réactivité de l'hôte. C'est le cas par exemple des eruptions déclenchées par l'ampicilline lors des mononucléoses infectieuses.

II Classification Physio-Pathologique :

La classification physio-pathologique des toxidermies est bien difficile car :

* Certains medicaments peuvent entrainer plusieurs types d'accidents de mecanisme different.

* De nombreux accidents font intervenir plusieurs mecanismes simultanés ou successifs.

La classification de Gell et Coombs (1963) bien qu'imparfaite, permet cependant d'isoler 4 grands types de réactions allergiques :

Type I : Anaphylaxie

Type II : Réaction de cytotoxicité

Type III : Pathologie des Complexes Immuns Circulants

Type IV : Réaction d'hypersensibilité Retardée à Mediation Cellulaire.

REACTION DE TYPE I: ANAPHYLAXIE

C'est une réaction brutale due à la présence d'anticorps(AC) homocytotropes encore appelés réagines : les IgE.

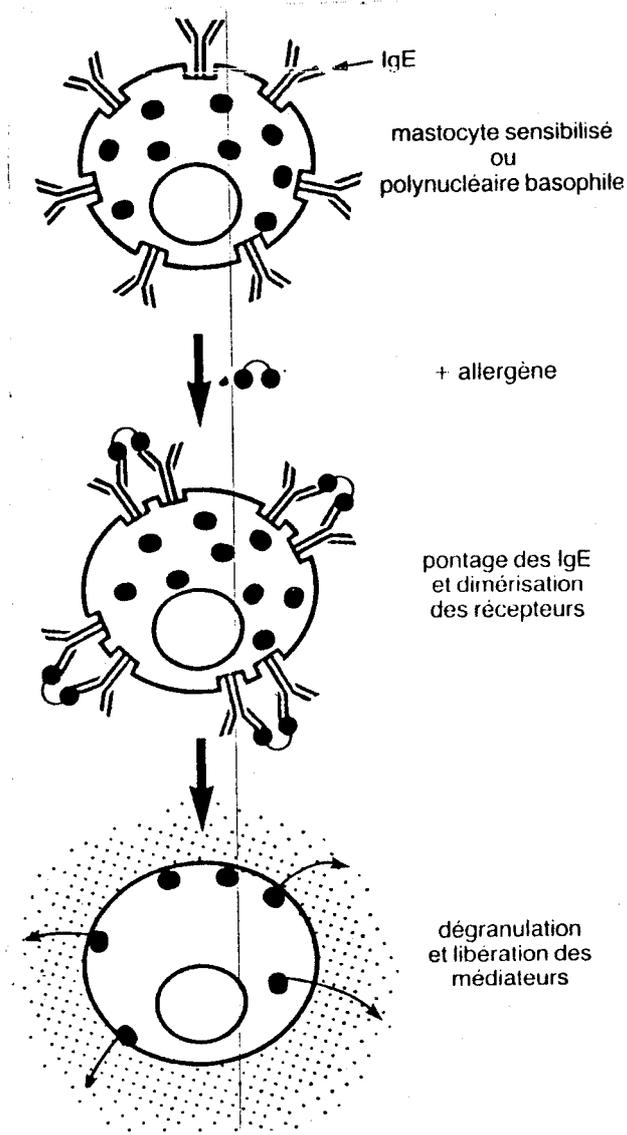
Ces IgE se fixent sur la membrane cytoplasmique des polynucléaires basophyles circulants et des mastocytes tissulaires et, une fois qu'elles sont en contact avec l'antigène correspondant, elles provoquent la libération des médiateurs chimiques solubles responsables de manifestations cliniques de l'anaphylaxie.

Il s'agit d'une part des médiateurs préformés et stockés dans les granules: histamine, serotonine, eosinophyl chemotactic factor et d'autre part des médiateurs synthétisés lors de la dégranulation à partir des phospholipides membranaires: P.A.F.acether (Platelet Activating Factor), leucotriènes, prostaglandines, thromboxènes...

L'ensemble de ces médiateurs chimiques (préformés et synthétisés) provoquent une vasodilatation brutale, une augmentation de la perméabilité capillaire et une bronchoconstriction.

Ces réactions de Type I peuvent prendre un aspect variable allant du grand choc anaphylactique jusqu'à ces équivalents les plus mineurs comme l'urticaire en passant par tous les intermédiaires tels que Oedème de QUINCKE ou la crise d'asthme.

Fig I. Mecanisme de l'allergie de type I : Anaphylaxie.



Au préalable, l'organisme est sensibilisé par l'allergène (médicament) avec synthèse d'IgE spécifiques. Les IgE spécifiques synthétisées se fixent par leur fragment Fc sur les cellules cibles (matocytes ou polynucléaires basophyles).

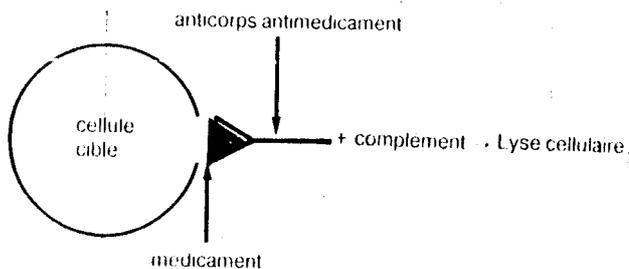
La fixation de l'allergène au niveau des sites anticorps des IgE spécifiques induit la dégranulation des cellules avec la libération de médiateurs qui sont à l'origine de la réaction.

2°) TYPE II: REACTIONS DE CYTOTOXITE

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

Ces réactions cytotoxiques concernent essentiellement les éléments figurés du sang; on explique par ce mécanisme bon nombre de purpuras thrombocytopeniques (Digitoxine), d'anémies hémolytiques (Pénicilline) ou d'agranulocytose (Aminopyrine) d'origines médicamenteuses.

Fig II. Mécanisme de l'Allergie de TYPE II : CYTOTOXICITE



3°) REACTIONS DE TYPE III: PATHOLOGIE DES COMPLEXES IMMUNS CIRCULANTS

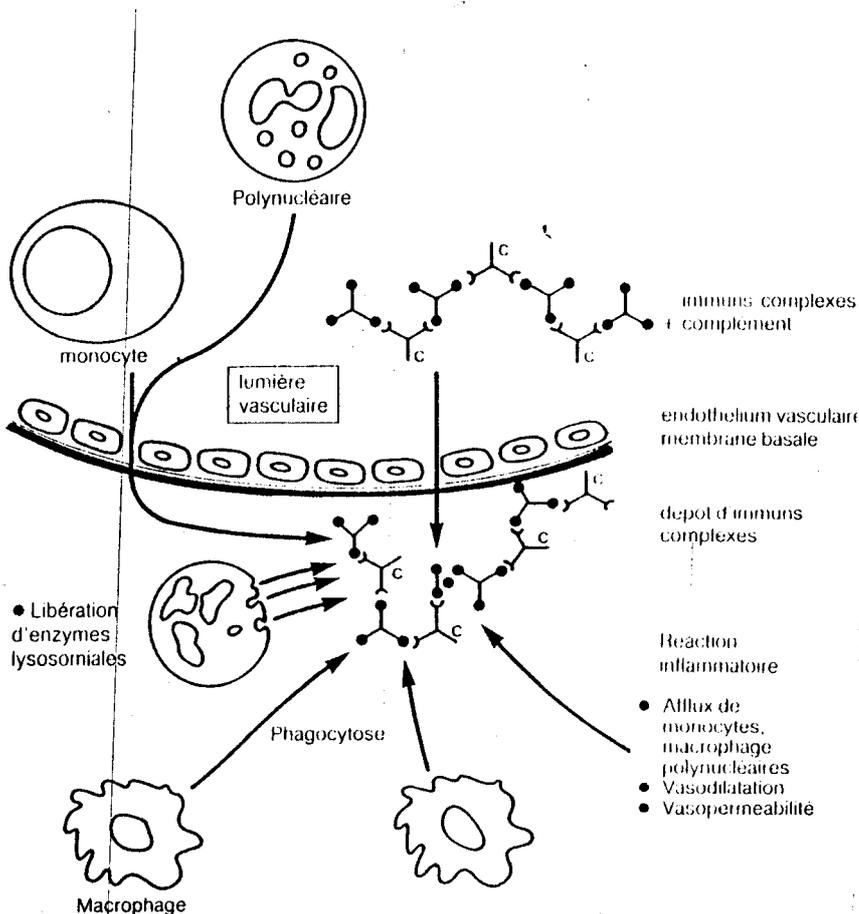
L'étape initiale résulte de l'introduction dans l'organisme d'un antigène par l'une des quelconques voies: I.M., I.V., S.V., V.O. etc... L'introduction de cet Ag induit une réponse immunitaire à médiation humorale avec synthèse d'Ac. Lorsque les premiers Ac spécifiques sont synthétisés, ils se complexent immédiatement à l'antigène qui persiste encore dans l'organisme.

L'excès d'Ag par rapport aux Ac formés induit des complexes immuns circulants solubles, capables de se déposer au niveau de la membrane basale ou des parois vasculaires.

L'activation locale du complément qui en résulte est responsable des lésions inflammatoires.

L'exemple le plus classique est la maladie sérique que l'on observe après injection de serum hétérologue ou autres médicaments (pénicillines, sulfamides...).

Fig III. Mécanisme de l'Allergie de type III : COMPLEXES IMMUNS.



4°) REACTIONS DE TYPE IV: HYPERSENSIBILITE RETARDEE

C'est une reponse immunitaire specifique à médiation cellulaire.
Les caractéristiques essentielles sont:

Réaction à médiation cellulaire; Elle peut etre transferée (contrairement à l'immunité humorale) par le serum et est sous la dépendance de lymphocytes T (thymodépendants) spécifiques de l'antigène. Cette hypersensibilité est dite retardée en raison du delai (plusieurs heures) qui separent l'injection de l'Ag révélateur du maximum de la reponse inflammatoire.

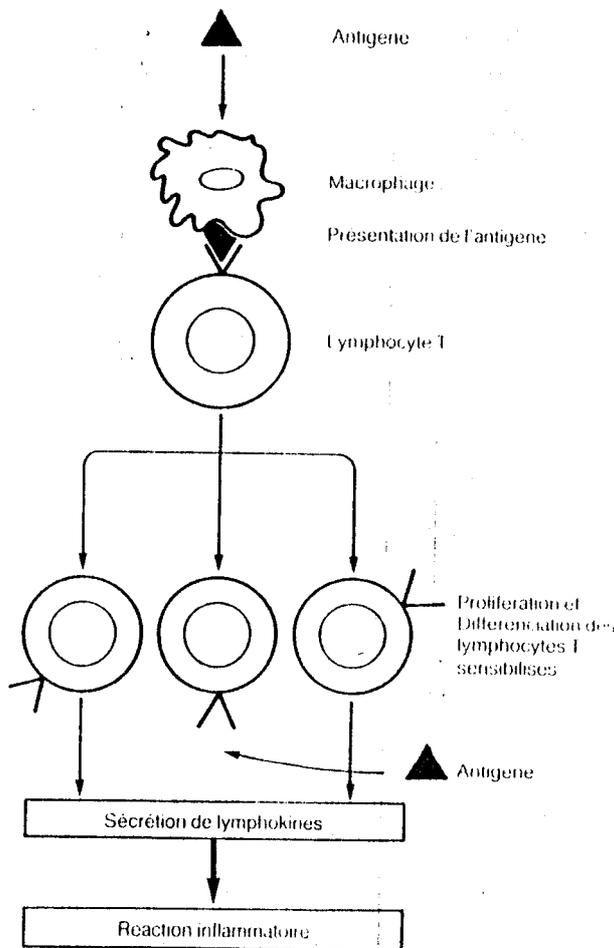
MECANISME

L'Ag injecté dans l'organisme hôte est présenté au lymphocyte T par un macrophage. L'Ag est capté par un macrophage, dégradé au niveau des phago-lysosomes; une partie de l'Ag est présentée par le macrophage au niveau de sa membrane, en association avec des Ag d'histocompatibilité du macrophage sous une forme "immunologiquement acceptable" au lymphocyte T.

A la suite du premier contact avec l'Ag, il y'a prolifération et différenciation des lymphocytes T sensibilisés.

Un nouveau contact avec l'Ag entraîne la libération par les lymphocytes T actives de lymphokines qui induisent une réaction inflammatoire

Fig IV. Mecanisme de l'Allergie de Type IV : HYPERSENSIBILITE Retardée



Toutefois, toutes les réactions médicamenteuses observées et relevant vraisemblablement d'un mécanisme immunoallergique n'entrent pas dans la classification de GELL et COOBS.

Il s'agit notamment des syndromes de LYELL très importants et couramment rencontrés, de certains syndromes lupiques, des pneumopathies interstitielles aiguës à éosinophilie (nitrofurantoin), de syndromes immuno-prolifératifs (phénytoïne); des Hémopathies immunoallergiques...

C°) ELEMENTS DE DIAGNOSTIC

I Enquete Clinique :

C'est le point primordial qui doit guider l'exploration et éventuellement déboucher sur certaines explorations complémentaires.

a) -Anamnèse: est essentielle. Elle permet l'étude chronologique et met en évidence parfois des interactions médicamenteuses.

Ce n'est pas toujours facile car le délai d'apparition entre l'introduction du médicament et les premiers symptômes peut varier de quelques secondes à plusieurs mois.

b) - l'Élimination de la Droque Suspecte : apporte en principe la guérison mais certaines sensibilisations peuvent être perpétuées par d'autres antigènes à réaction croisée.

- Exemples : la pénicilline et certains fromages

. le baume de Pérou est contenu dans certains médicaments mais également dans un grand nombre d'aliments

II EXPLORATION BIOLOGIQUE DES TOXIDERMIES

Les tests ne sont que le complément d'une enquête clinique préalable. Leur interprétation est souvent difficile mais certains peuvent apporter une aide au diagnostic.

a) Tests Cutanés : ils sont utiles dans trois situations :

1°) Accidents Réagiques aux Bétalactamines

- Les antibiotiques de ce groupe occupent une place importante puisque selon les auteurs 3 à 10 % des sujets traités par une molécule de ce groupe vont développer une allergie. Les accidents anaphylactiques sont estimés entre 1 et 5 pour 10 000 sujets traités.

Le terme de Béta-lactamine définit toutes les molécules antibactériennes qui possèdent un noyau chimique comprenant :

- le cycle Béta-lactame, commun aux pénicillines et aux céphalosporines.

- accolé à un autre cycle qui diffère suivant les groupes moléculaires.

La rupture de ces cycles, spontanée (dégradation) ou provoquée par les enzymes bactériens (Béta-lactamases) entraîne l'inactivation de la molécule et la libération de dérivés allergéniques : le plus important de ces dérivés est le radical penicilloyl.

La plupart des réactions allergiques immédiates sont dues à des anticorps de ce type appelés "Déterminants Majeurs".

Lorsque ces dérivés se fixent à des protéines tissulaires, ils forment des complexes antigéniques.

En couplant artificiellement ces dérivés à une chaîne d'acides aminés la lysine par exemple, on peut fabriquer des composés capables de révéler in vivo un état allergique, mais non de sensibiliser le sujet qui le reçoit puisque le dérivé déjà couplé, ne peut plus se fixer sur les protéines tissulaires.

Ce dérivé appelé Pénicilloyl-Poly-lysine (PPL) est ainsi utilisé pour les intradermo-réactions lors des recherches d'hypersensibilité aux Béta-lactamines.

Ce principe peut être utilisé dans trois types de tests que l'on utilise successivement si le précédent est négatif.

a) Patch-test à lecture retardée

Les HAPTENES (spécillines, ampillines, cephaloridines) sont déposés en poudre, avec une goutte de serum physiologique, sur la peau et recouvert d'une rondelle de cellophane. La lecture se fait à la 48e heure: réaction de type IV (erythème, oedème, vesicule).

b) Scratch-test : (scarification légère de 8 à 10 millimètres)

La positivité est recherchée 15 à 20 mn après (papule urticarienne).

c) Intradermo-réaction : (I.D.R.)

-5

Réalisé avec 0,03 à 0,05 ml de PPL 5x10 Moles. En cas de choc anaphylactique à la pénicilline, on utilise ce test avec prudence avec des concentrations progressives.

Ces tests sont à réaliser 1 à 3 mois après l'accident allergique. Leur innocuité n'est pas absolue: on a décrit d'exceptionnelles réactions anaphylactiques avec certaines concentrations (c'est pourquoi d'ailleurs ces tests sont effectués en milieu hospitalier, avec la plus grande prudence).

Resultats

- Seulement 3 à 4 % des patients à tests négatifs ont des réactions allergiques à la réintroduction de la pénicilline.
- 50 à 73 % des sujets ayant des tests positifs ont des accidents allergiques s'ils sont traités par la pénicilline.

Le risque de réactions croisées entre pénicillines, ampicillines, et cephalosporines est d'environ 15 %. Cependant, les risques d'accidents réagiques avec les nouvelles cephalosporines sont très rares.

2°) Eczemas Medicamenteux Endogènes

Il s'agit de réactions d'hypersensibilité à médiation cellulaire (Type IV) se traduisant par des dermatites eczématiformes ou d'éruptions maculo-papuleuses généralisées secondaires à la prise orale ou parentérale d'un médicament chez un patient préalablement sensibilisé par voie cutanée.

Ceci est fréquent avec les pénicillines, la néomycine (qui donnent des allergies croisées avec les autres aminosides administrés ensuite par voie parentérale) et la streptomycine.

Certains eczemas sont dus à divers constituants tels que les conservateurs mercuriels de certains vaccins, l'alcool benzylique, le propylène glycol.

Dans tous ces cas, les patch-tests à lecture retardée ont un intérêt prédictif.

3°) Les Photodermatoses allergiques Induites par les médicaments utilisés par Voie Endogène : Le diagnostic est évoqué devant toute eruption localisée sur les régions découvertes, quelque soit son aspect.

Les Patch-tests peuvent après irradiation par le photomètre permettre d'apprécier le rôle étiologique du produit appliqué sur la peau.

- Les Patch-tests à lecture retardée peuvent être sensibilisés par dermabrasion superficielle (scotch). Ils sont réalisables dans toutes les dermatoses supposées allergiques secondaires à l'administration médicamenteuse endogène.

. Il persiste de nombreux faux négatifs dus aux propriétés physico-chimiques des médicaments notamment lorsque :

- le médicament est un haptène et non un allergène
- le produit allergisant est un métabolite du médicament
- il existe des problèmes de solubilité et de concentration du produit à tester.

- Les scratch-tests; -Prick-test et I.D.R. : sont de réalisation et d'interprétation plus douteuses mais permettent dans certaines indications d'apporter un renseignement diagnostique précieux surtout dans les accidents précoces évoquant un mécanisme réaginique.

b) * Examens Biologiques : enfin citons pour mémoire certains tests autrefois pratiqués pour rechercher :

. soit un terrain allergique : éosinophilie, dosage des IgE
. soit un antigène responsable : test de dégranulation des Basophiles Humains (T.D.B.H.), test de transformation lymphoblastique (T.T.L.). Actuellement ces deux tests sont remplacés par le Dosage Radio-Immunologique (R.A.S.T.) ou enzymo-immunologique des IgE spécifiques vis à vis de différents allergènes : ces tests sont intéressants dans les réactions de type I anaphylactiques.

LES ASPECTS CLINIQUES DES TOXIDERMIES

Les manifestations cliniques sont très diverses tant par leur aspect clinique que par leur gravité. Nous nous limiterons simplement à un bref rappel des principales formes cliniques des accidents cutanés d'origine médicamenteuse.

I .Accidents Aigus Précoces

a) Prurit : signe fréquent évocateur mais non spécifique, d'apparence banale. Il n'est accompagné d'aucun signe clinique objectif cutané ou interne hormis de simples manifestations de grattage. Il peut

- rester isolé, resumant alors la toxidermie

- ou précéder des manifestations gravissimes.

b) Urticaire : Papules erythémato-oedemateuses très prurigineuses d'évolution fugace et migratrice. Les urticaires consécutives à une toxidermie peuvent revêtir toutes les formes classiques allant de :

- L'urticaire à petits éléments diffus voisins de l'urticaire cholinergique
- L'urticaire géante en grandes plaques
- L'urticaire bulleuse

- Le grand accident anaphylactique brutal survenant classiquement quelques secondes à quelques minutes après une injection et s'accompagnant d'oedème de QUINCKE : atteinte cutaneo-muqueuse prédominant au visage et au cou, exposant à la mort subite par oedème de la glotte.

. Cet accident nécessite un traitement d'urgence par injection sous-cutanée d'adrenaline (0,25 mg) lorsqu'il s'accompagne d'un état de choc.

II ACCIDENTS GENERAUX SECONDAIRES

a) Exanthèmes:

Caractérisés par la dissémination exanthématique de nombreux éléments lésionnels, ils sont souvent prurigineux, parfois associés à une réaction fébrile avec arthralgies. Ils apparaissent dès le deuxième ou le troisième jour du traitement chez les sujets déjà sensibilisés sinon, ils surviennent un peu plus tard classiquement au neuvième jour et parfois plus tard encore. Ainsi on a :

- des exanthèmes morbili-scarlatini-rubéoliformes : issus d'un infiltrat périvasculaire modéré, d'une dilatation vasculaire et d'un oedème du derme superficiel.

- des exanthèmes exsudatifs multiformes avec lésions typiques en cocardes par un erythème élevé (oedème et infiltrat) dans le derme superficiel et par une bulle sous-épidermique centrale parfois hémorragique.

* Cas particuliers : Rash à l'ampilline très fréquent (10 à 60 % des cas sur certains terrains). Reconnus aisément par un érythème rouge violacé à disposition réticulée très évocatrice débutant sur le visage et d'extension descendante.

- Exanthèmes noueux : nodules rosés, mal limités, profondément situés dans le derme, d'évolution contusiforme.

b) Erythème Pigmenté Fixe (E.P.F.)

C'est une toxidermie qui débute par des plaques arrondies érythémateuses violacées parfaitement bien limitées, parfois allant jusqu'au décollement bulleux et laissant une pigmentation résiduelle caractéristique. Il survient toujours sur la même zone du tégument à chaque prise du médicament incriminé.

III TOXIDERMIES BULLEUSES

Leurs aspects morphologiques sont variables et donnent :

a) Une toxidermie bulleuse simple: Avec éléments bulleux douloureux sur peau saine ou bien érythémateuse

b) Erythème Polymorphe Bulleux :

C'est une eruption formée :

- de "cocardes" médaillons comportant un centre violacé (parfois bulleux) entouré par un bourrelet périphérique très rouge.

- d'érosions bulleuses des muqueuses buccales et génitales.

c) Ectodermose érosive : Outre les signes précédents, on note une fièvre importante, une atteinte péri-orificielle du visage et des organes génitaux, une atteinte pulmonaire.

IV LES FORMES GRAVES DES TOXIDERMIES

1°) Erythrodermies : Ce sont les formes majeures des rash érythémateux. Elles peuvent revêtir deux aspects essentiels :

a) Erythrodermies sèches : associent :

. Un érythème rouge sombre généralisé du tégument

. Une desquamation plus ou moins importante

. Fièvre, hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et éosinophiles

b) Erythrodermies suintantes : sur un fond d'érythème avec œdème de l'ensemble du tégument, des poussées de suintement avec croûtes et risques de surinfections secondaires.

* Les érythrodermies purpuriques associent des lésions de purpura aux lésions précédentes.

- 2°) SYNDROME DE LYELL : Encore appelé nécrolyse épidermique aiguë (Debrelyamy - Lamotte).
Après un début brutal en 24 - 48 heures, marqué par une fièvre, céphalées, vomissements, s'installe un syndrome caractérisé par :
- Des décollements épidermiques extensifs laissant le derme à nu et donnant un aspect ébouillanté au malade
 - Un atteinte muqueuse généralisée
 - Un syndrome général gravissime avec fièvre et troubles hydroélectrolytiques. L'évolution se fait soit :
 - Vers la mort dans 20 % des cas
 - Vers la guérison au prix de séquelles soit pigmentées soit surtout oculaires.

V ACCIDENTS RETARDES INDUITS

a) Eczemas d'origine interne : Ils sont plus rares et correspondent à la réintroduction de l'allergène interne après sensibilisation externe.

b) Eruptions lichénoides : apparaissent précocement ou non après le début du traitement et persistent souvent de nombreux mois après son interruption et se manifestent par des éléments papulo-saillants, symétriques, siègeant souvent sur le tronc et la racine des membres.

c) Eruptions Acnéiformes : caractérisées par leur caractère brutal, monomorphe, rebelle, la rareté des kystes et des comédons et par la topographie qui déborde les zones à forte densité de glandes sébacées.

d) Pemphigus Induit : celui induit par la D.pénicillamine est le plus fréquent. Il survient en moyenne entre le deuxième mois et la quatrième année du traitement mais apparaît parfois nettement après l'arrêt de la médication.

e) Photodermatoses : caractérisées par :

- leur survenue après exposition solaire parfois à un soleil voilé
- La topographie est maximale sur les régions découvertes
- La variabilité des lésions: placards érythémato-oedémateux, lésions lichénoides ou eczématiformes.

f) Lupus Induit : Les manifestations cutanées apparaissent surtout après une exposition solaire intensive et concernent et principalement, mais non exclusivement, les parties exposées à la lumière. Il s'agit surtout de lésions maculopapuleuses distinctes ou confluentes en nappes à caractère hémorragique plus ou moins net. Des poussées récidivantes de fièvre, des pleurites, des péricardites, des myocardites, des arthralgies, des myalgies ainsi que d'autres signes viscéraux peuvent précéder ou accompagner les lésions cutanées ou mieux surgir sans lésions cutanées visibles.

CHAPITRE III : ETUDE CLINIQUE

III ETUDE CLINIQUE

I Materiel et méthode

L'objectif visé sera de faire une étude retrospective de la fréquence des manifestations toxidermiques ensuite d'en déterminer les manifestations les plus souvent observées ainsi que les médicaments les plus couramment incriminés. Nous essayerons d'en tirer quelques principes de prophylaxie.

Pour cela, nous avons recensé 38 000 consultants et hospitalisés au cours d'une période allant d'octobre 1985 à juin 1988. Parmi ces consultants et hospitalisés, nous avons relevé 90 observations exploitables de toxidermies.

I Méthode de diagnostic: Le diagnostic a été établi sur des arguments cliniques et anamnestiques essentiellement, et étayé dans certains cas par l'examen anatomo-pathologique.

1°) Le Diagnostic : Ne pose pas de problème dans certains cas :

* C'est le cas de l'E.P.F. (Erythème Pigmenté Fixe) qui ne relève d'aucune autre étiologie. Cependant, le médicament incriminé n'est toujours pas facile à identifier. En effet, il s'agit souvent d'un produit utilisé épisodiquement par le malade pour traiter une infection banale et que le malade oublie de mentionner.

* C'est le cas également de certaines dermatoses aiguës survenant quelques heures après la prise medicamenteuse : épidermolyse de LYELL, urticaire aigue ou autres manifestations qui se produisent à chaque prise medicamenteuse (Prurit, Photosensibilisation...).

2°) La plupart du temps, le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments : clinique, anamnestique, biologique voir histologique. Dans certains cas difficiles, il s'agit d'un diagnostic d'élimination que l'on porte après avoir éliminé toutes les autres causes d'éruption.

Observation n°1 1er SYNDROME DE LYELL

A.C 18 mois 12 kg
 Sexe Masculin

Consultation le 02-02-86 à 13 h pour macules purpuriques disséminées de grandes tailles sur le tronc avec début de décollement central. La température était à 38 °.

* Aussitot admis, il reçoit une perfusion de serum glucosé + Hemi succinates d'hydrocortisone (250mg)

- A 15 h, on constate une extension des lesions avec de vastes surfaces érosives

- A 17 h, une stomatite avec encombrement respiratoire majeur. La température monte à 39 ° .

- A 18 h, c'est la mort de l'enfant

Historique

Le matin, l'enfant avait reçu une injection de 0,25 mg d'ampicilline (Totapen*) pour une bronchopathie. Pas de Notion de traitement antérieur par l'ampicilline, ni d'antécédent notable.

* *
 *

Observation n° 2 : 2ème SYNDROME DE LYELL

I.T. : 62 ans
Sexe Masculin

Hospitalisé en urgence pour un tableau d'épidermolyse : vastes nappes arrondies pigmentées, purpuriques survenues la veille, 24 h après la prise de Bactrim (Sulfamethoxazole-triméthoprime), automédication prise de temps à autre pour traiter une angine :

Antécédents: ! Héritaires : R.A.S.
! Personnels : Bilharziose traitée
! il y'a plusieurs années par
! Ambilhar* (NIRIDAZOLE)
! Colopathie post-amibienne.

- Depuis 7 ans : apparition intermittente (1 à 2 fois / an) de macul rondes, pigmentées, initialement inflammatoires de 2 à 5 cm de diamètre sur le thorax et les membres, cliniquement évocatrices d'E.P.F. L'interrogatoire permet de rattacher ces lésions à la prise de Gandan et plus récemment de sultirène. Le malade n'avait pas fait le rapprochement entre la prise médicamenteuse et l'éruption qui au fil des poussées s'accroissait en nombre et en surface.

Histoire de la maladie

En 48 h, les lésions sont à leur maximum mettant à nu 75 % des téguments environ prédominant sur le tronc (l'abdomen, les fessés et lombes) et les cuisses, sous forme de larges érosions suintantes douloureuses .

- La muqueuses génitales et cephaliques sont atteintes (nasale, buccale, ophtalmique) sont atteintes
- La température oscille entre 38 et 39°, le malade grelotte
- Le pouls est à 110
- La tension est à 12/9 avec ébauche de galop droit et reflux hépato-jugulaire
- Des rales sous-crépitanes sont perçus aux bases pulmonaires
- Le patient se plaint de douleurs abdominales
- Le traitement symptomatique consiste essentiellement :
- * Outre les tonicardiaques et la couverture antibiotique par voie I.M.
- * En de larges apports hydroélectrolytiques administrés par des voies veineuses variables en fonction de l'état cutané

* Malgré cela, la deshydratation progresse. Les constantes biologiques sont difficiles à contrôler (pas d'ionogramme). La diurèse est faible, la glycémie est troublée 7,5 à 8 micro-moles (U moles)

- Vers le 4^e jour, le malade parvient à aspirer des boissons à l'aide d'une grosse tubulure : en l'occurrence, il découvre le coca cola glacé qu'il se met à absorber au rythme de 3 à 4 bouteilles par jour (33 cl chacune).

- Les trois jours suivants, la cicatrisation des décollements progresse. L'état cardio-pulmonaire s'améliore. Le malade peut s'alimenter.

- Au 15^e jour, le malade a cicatrisé l'ensemble des téguments, hormis les régions dorsale et périneo-fessière.

- Au 20^e jour, sortie de l'hôpital avec les recommandations de contre indication formelle vis à vis des sulfamides.

* *
 *

Observation n°3 : 3ème SYNDROME DE LYELL

M.S : 56 ans
Sexe Masculin

- Hospitalisé vers 18 h avec un malaise général fébrile (39°) de vastes nappes purpuriques arrondies coalescentes sur le tronc, une stomatite, des sensations de picotements et de brûlures diffuses.

- Malgré les perfusions hydroélectrolytiques associées à l'hémisuccinate d'hydrocortisone(2g) son état cardio-vasculaire s'aggrave, un choc hypovolémique s'installe, les extrémités sont froides, la tension pincée est à 9/7

- Le pouls à 120

- on note des râles diffus dans les champs pulmonaires

- Des décollements cutanés apparaissent et s'étendent aux moindres mouvements

- Le malade meurt la nuit, dans un tableau de choc septique. L'étiologie de l'accident n'a pas pu être précisée.

Depuis trois jours, le malade prenait de l'aspirine associée à la codéine ainsi que du sultirène pour une bronchopneumopathie.

ETIOLOGIE

Role du sultirène ?
ou association "codéine - sultirène" ?

* *
*

Observation n° 4 4ème SYNDROME DE LYELL

D.S. : 14 ans
Sexe Masculin

- Adressé par le Service de Médecine du Point G en Octobre 87 pour de vastes décollements cutanés et muqueux évoquant un syndrome de LYELL.

Dans ses antécédents ! Héritaires : rien à signaler (R.A.S)
! Familiaux : atopie
!
! Chez sa mère : asthme + urticaire
!
! Personnels : épilepsie apparue dès

les premiers mois de la naissance et ayant justifié un traitement par Phenobarbital (Gardenal 0,05)

Histoire actuelle de la maladie : Pour des raisons obscures, le malade sur le conseil d'un personnel para-médical a remplacé le Gardenal par la Dépakine (2 comprimés par jour) depuis 15 jours.

A l'occasion d'un épisode fébrile, il reçoit de l'ampilline injectable (Totapen 1g à 2 reprises).

Quelques heures après la deuxième injection, apparaît un malaise général, ainsi que des paresthésies diffuses cutanées et muqueuses (sensations de brûlures).

- Le lendemain les décollements cutanés et muqueux sont évidents, survenant sur des nappes érythémato-pigmentées, à contours bien limités mais avec persistance d'espaces de peau saine.

- Au niveau des yeux : existe une conjonctivite érosive bilatérale avec rougeur intense, larmoiement.

- Les lèvres, les muqueuses buccale et nasale sont érodées sur de larges surfaces, la dysphagie est intense.

- Au 2^e jour, il n'y a pas de nouvelle lésion. Les décollements sont étendus en nappes arrondies de 2 à 5 cm de diamètre mais non confluentes sauf au niveau des zones de frottement : fesse, dos, plis. Environ 50 % de la surface corporelle est atteinte.

- Les lésions céphaliques et périnéales sont les plus spectaculaires.

* Les lèvres sont en sang, tuméfiées. Il existe une intolérance alimentaire quasi-totale. Une glossite érosive, une hypersialorrhée.

* Les Muqueuses conjonctivales : sont à vif, avec début de symblepharon et kératite

- Une conjonctivité purulente avec blépharite oedemateuse, larmoiement considerable.

* Au niveau des muqueuses génitales : balanite bulleuse diffuse dysurie intense temoignant d'une atteinte uretrale. Ce qui entraîna une rétention aigue d'urine imposant la ponction sus-pubienne puis mise en place d'une sonde urinaire.

- Le reste de l'examen clinique indique

. TA = 9/6

. Pouls = 120

. Température oscillant entre 38 et 38,5°

. A l'auscultation : rales sous-crépitanes bronchiques prédominant aux bases une Toux productive.

- Evolution

Sous traitement essentiellement symptomatique :

- Rheomacrodex et plasma les deux premiers jours plus apport hydroelectrolytique(glucosé, Nacl, Kcl). L'état du malade s'améliore rapidement.

- Cependant, les lésions ophtalmiques traitées tardivement (3è jour) sont lentes à regresser en particulier les synechies conjonctivales avec brides des culs de sac et keratites de l'oeil droit.

Traitement : Outre le lavage frequent au serum physiologique.

! Collyre Dexapolyfra : 6 fois par jour

!

! et Pommade Auréomycine 1 %

- Revu 4 mois après, le jeune garçon ne présente plus que des macules pigmentées, disséminées, cicatricielles.

- Du point de vue ophtalmologique : il persiste une taie (tache blanche) cornéenne droite, ainsi que des synechies, des culs de sacs conjonctivaux, ainsi qu'un discret ectropion (renversement en dehors des paupillaires).

Le malade continue de prendre du Gardenal 0,05 chaque jour.

Observation N° 5

DAPSONE SYNDROME

A.C : 17 ans

Sexe Masculin

Vu en novembre 1985 pour Hansen P.B. (Paucibacille) monomaculaire
Il entame le traitement O.M.S. Paucibacillaire le 12-12-1985

Rifamicine !(R.M.C.) 600 mg 1 jour sur 30

! Diamine: !D.D.S. 100 mg 7/7 jours

Diphenil

Sulfone

Hospitalisé le 15 -1-1986 avec un tableau clinique fébrile 38°7 depuis 8 jours, cephalés polyadenopathies superficielles, sensible et depuis 48 heures rash erythemateux prédominant au tronc et à la racine des membres, Prurit intense.

A la numération !G.R. 4 300 000

On note : N.F.S:!

!G.B. 6 100 dont 53 % lymphocytes

12 % eosinophiles

2 % monocytes

P.N. 33 % de grandes tailles

V.S. 53 mm à la première heure

2 jours après : une urticaire plus arthralgie apparaissent et incitent à demander un dosage des transaminases.

!S.GOT = 88 U.I

!

!S.G.P.T. = 76 U.I

Après 8 jours, les symptômes s'amendent et les transaminases reviennent à un taux normal.

!S.G.O.T = 53 U.I

!

!S.G.P.T = 32 U.I

On décide de reprendre le traitement à la D.D.S. interrompu depuis 15 jours. Dès les 48 premières heures, le prurit reprend, l'éruption purpurique apparaît sur les cuisses.

- C'est alors qu'on incrimine l'étiologie médicamenteuse.

Le Dapson est remplacée par la CLOFAZIMINE 50 mg par jour pendant 6 mois. Aucun trouble n'est apparu.

* *

*

Observation n° 6: CHOC A LA PENICILLINE

A.C : 27 ans
Sexe Feminin

Hansenienne : MB (multibacillaire)
Hospitalisé pour syphilis secondaire floride . On lui administre
1 Million de Pénicilline G. Dans les minutes qui ont suivi l'injec-
tion, on a noté une urticaire intense, disséminée avec un oedème de
QUINCKE, collapsus ; la tension est à 7 maximum.

. le Pouls à 110

Ainsi on lui injecte en sous-cutané de l'Adrenaline 0,25 mg

+ solu-decadron * (Dexamethane)

+ Polaramine* injectable. (Dexchlorpheneramine)

et en intramusculaire une ampoule de Polaramine* injectable.

Au bout de quelques minutes, la tension monte, l'urticaire a disparu
en cedant la place à de vastes plaques pigmentées.

! Pyodermite qu'elle avait eu à
! traiter avec

- Antécédents : ! injections de Penicilline G.

- Sortie de l'hôpital avec contre Indication strict
de Bêlactamines.

* *

*

* Observation° 7 : Urticaire géante à la Bipénicilline

M.T 35 ans

Sexe Masculin

- Hospitalisé pour erysipèle recidivant de la jambe.

- Antécédents ! aucun antécédent allergique partiel ! culier ni d'atopie. Simplement une erysipèle recidivante ayant aboutit à la constitution d'un lymphoedem permanent (1 à 2 poussées/an).

On lui a institué un traitement de Bipenicilline 1 Million/jour.

- Au 10^e jour est survenu 1 heure après l'injection une urticaire géante cutanée pure sans oedème de Quincke mais avec douleur abdomina plus dyspnée asthmatiforme.

. Traitement : très rapidement on lui administre

Célestène* injectable (Bétamethasone)
+ Polaramine* injectable (Dexchorpheniramine)

Les signes se sont amendés dans la soirée. A l'examen biologique il existait :

une eosinophilie à 12 %
et une neutrophilie à 78 % qui n'ont pas été controlées pa
la suite .

* *

*

Observation n° 8

M. : 18 ans
Sexe Masculin

Adressé par son médecin pour eczema généralisé aigu survenu 24 h après injection d'extencilline.

- Antécédent : R.A.S.

L'Histoire : Remonte à 2mois par une plaie superficielle au genou, survenue au cours d'un match de football.

Soins locaux entrepris :

- application quotidienne de mercurochrome

- au 15è jour, le malade ajoute de lui meme au pansement de la poudre de Pénicilline. Progressivement, la plaie s'est eczématisée en périphérie avec suintement important.

Devant cet aspect, le medecin a fait pratiquer une injection d'extencilline 1,2 Millions.

Le lendemain, l'eczema s'est généralisé à l'ensemble des téguments. Cette observation temoigne d'une allergie à la Penicilline explosive après sensibilisation préalable par les applications locales de poudre de Pénicilline.

* * *

*

Observation n° 9

ECZEMA A LA PROMETHAZINE

A.T : 58 ans
Sexe Masculin

Consulte en Novembre 1987 pour eczema généralisé mais prédominant aux parties découvertes, survenu 24 h après la prise de Doxergan* (oxomemazine). L'interrogatoire révèle que ce malade traité pour un prurigo chronique utilisait des pommades à la chlorpromazine régulièrement depuis 3 ans.

Traitement : a été local

L'Evolution a été très lente malgré l'éviction locale et générale des phénothiazines puisque l'eczema a duré 2 mois avec toujours prédominance des parties découvertes.

* *

*

Observation n° 10 ACCIDENT DE LA VACCINATION

M.K : 14 ans

Sexe Masculin

A présenté 15 jours après une sérothérapie antitétanique, une urticaire en larges médaillons disséminés, particulièrement invalidante sur pommes et plantes dans un contexte fébrile.

- Température 38 °5

- Polyarthralgie, douleur abdominale systematisée

- Les examens biologiques : à la recherche d'une cause viscérale sont révélés négatifs, mais on a retrouvé une leucopénie à 4 200 globules blancs;

 Polynucléaire Neutrophile à 58 %

 Eosinophiles à 12 %

 et une Proteinurie modérée avec symptome inflammatoire.

V.S à 88 mm à la première heure.

Sous anti inflammatoire non stéroïdien ,les troubles ont regressé progressivement en 6 semaines temoignant ainsi d'une maladie sérique à évolution bénigne.

* *

*

Observation N° 11 VASCULARITE AU FELDENE*(Piroxicam)

K.C : 66 ans

Sexe Féminin

Antécédents : (Rien à Signaler)

Autre qu'une arthrose de la région dorsolombaire :

Consulte en Septembre 1986 pour eruption papulo-purpurique prédominant aux membres inférieurs avec un prurit d'apparition récente(1mois)

- Biologie standard : normale

L'examen histologique a confirmé l'origine toxidermique de l'eruption chez cette malade qui prenait du Pyroxicam 20 mg/j depuis deux ans.

15 jours après, arrêt du médicament remplacé par Salicylé (Ronald) les lésions étaient affaissées et le prurit avait disparu.

* *

*

Tableaux

N° 1 E.P.F.	MÉDICAMENTS RESPONSABLES					
	sulfamide	cycline	salicylés	glafénine	noramido- pyrine	codeine
(15)hommes	+++++	++	++++	++	+	++
(11)femmes	++++	+	+++++	+	+	++
(7)enfants	+++	+	++			++
(33)total	12	4	11	3	2	6

N.B. Dans certains de ces cas, il y a eu une association de médicaments. Dans ces cas la médication responsable sera l'association médicamenteuse.

N° 2

MEDICATIONS RESPONSABLES								
Maladies bulleuses	Sulfamide	Beta lactamine	Glafernine	AINS	Codeine	Anti Epileptique	Vaccin	Serum
(8)érythèmes polymorphes		+	+	+		++	++	+
(5)syndrome de Lyell	++	+			+	+		
(4)ectodermose	+++	+						
(17)total	5	3	1	1	1	3	2	1

Tableau N° 3

URTICAIRE	MEDICATIONS RESPONSABLES								
	Saly- cyle	Glafe- nine	Mide pyrine	Quini- ne	Barbi- Turi- que	VAC- CIN	SERUM	Peni- cill- ine	Divers
Hommes (5)	+	+		+	+		+		
Femmes (5)	+++		+	+				++	
Enfants (2)						+			+
Total	4	1	1	2	1	1	1	2	1

N° 4

	MEDICATIONS RESPONSABLES			
ECZEMA	Sulfamide	Beta Lactamines	Beta Bloquants	Pheno-thiazine
Hommes (6)	+++	++	+	
Femmes (1)				+
Enfants (0)				
Total (7)	3	2	1	1

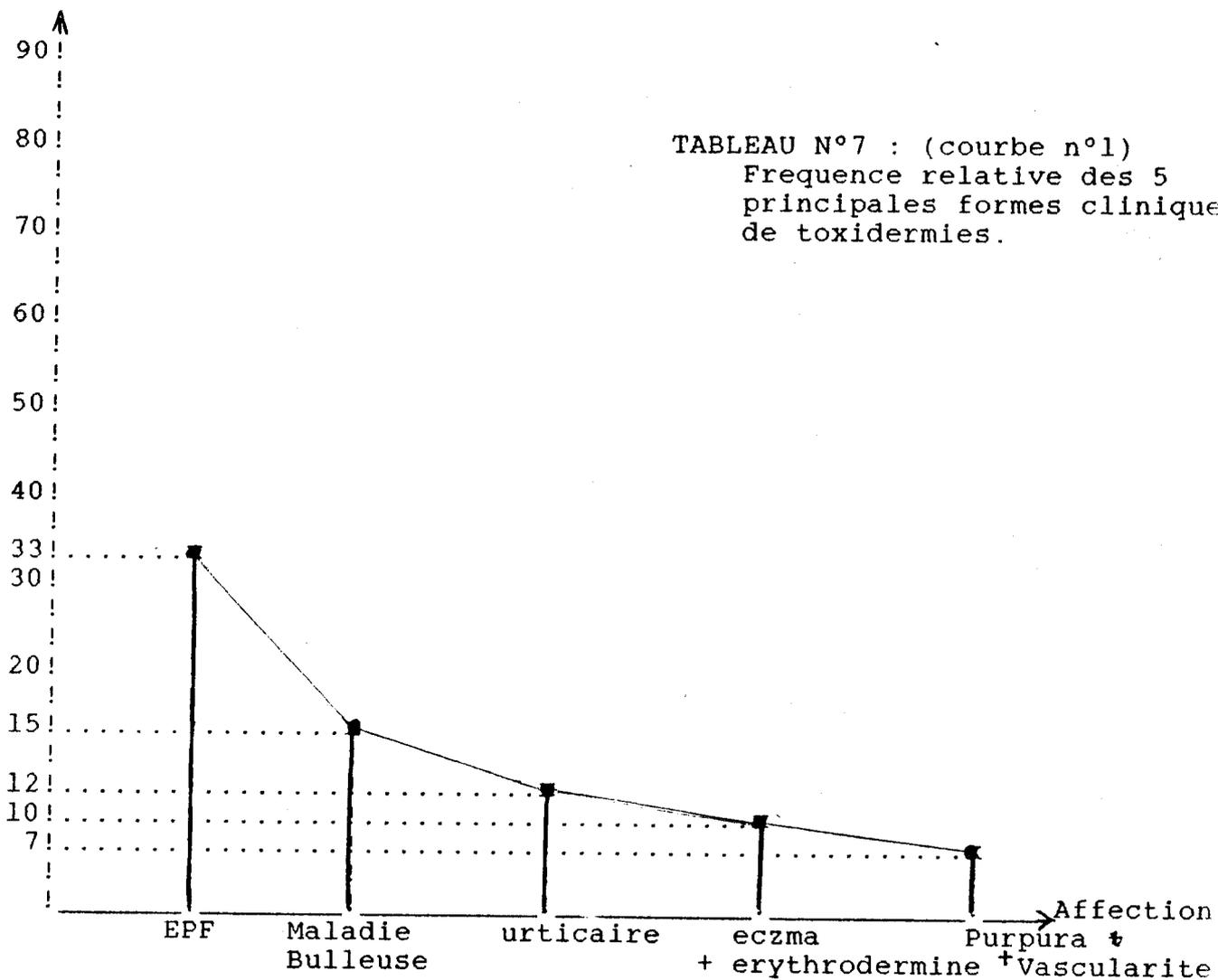
Tableau N° 5

		MEDICATIONS RESPONSABLES									
Affections toxicoder- miques		Sul-	Beta-	Cycl	Beta-	Cod	Pheno	Serum	Bro-	Cortico	Divers
		fa-	lac-	ines	blo-	eine	thia-		me	de	
		mide	tami- ne		quant		zine				
Acne				++					+	+++	**
Erythro- dermie	+	+					+				+
Lichen					+++						
Purpura		+				+		+			
Prurit	+						+				
Total	2	2	2	3	1	2	1	1	3	1	

Tableau N° 6

	MEDICATIONS RESPONSABLES										
	Sulfa-	Beta-	Cycl-	Autre-	AINS	Piro-	Indo-	Pheni-	Phe-	Promet-	Divers
Affections toxicodermiques	amide	tamine	ines	bio- tique	xi- cam	cid	toine	phta- leine	hazine		
Vascularite	+	+			+	++		+			
Photosensibilite			+							+	
Hypertrophie Gengivale							+				
Argirie											+
Dapsone Syndrome	+										
Toxidermie Micropustuleuse				+							
Total	2	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1

Nombre
de patients



Nombre
de patients
recencés

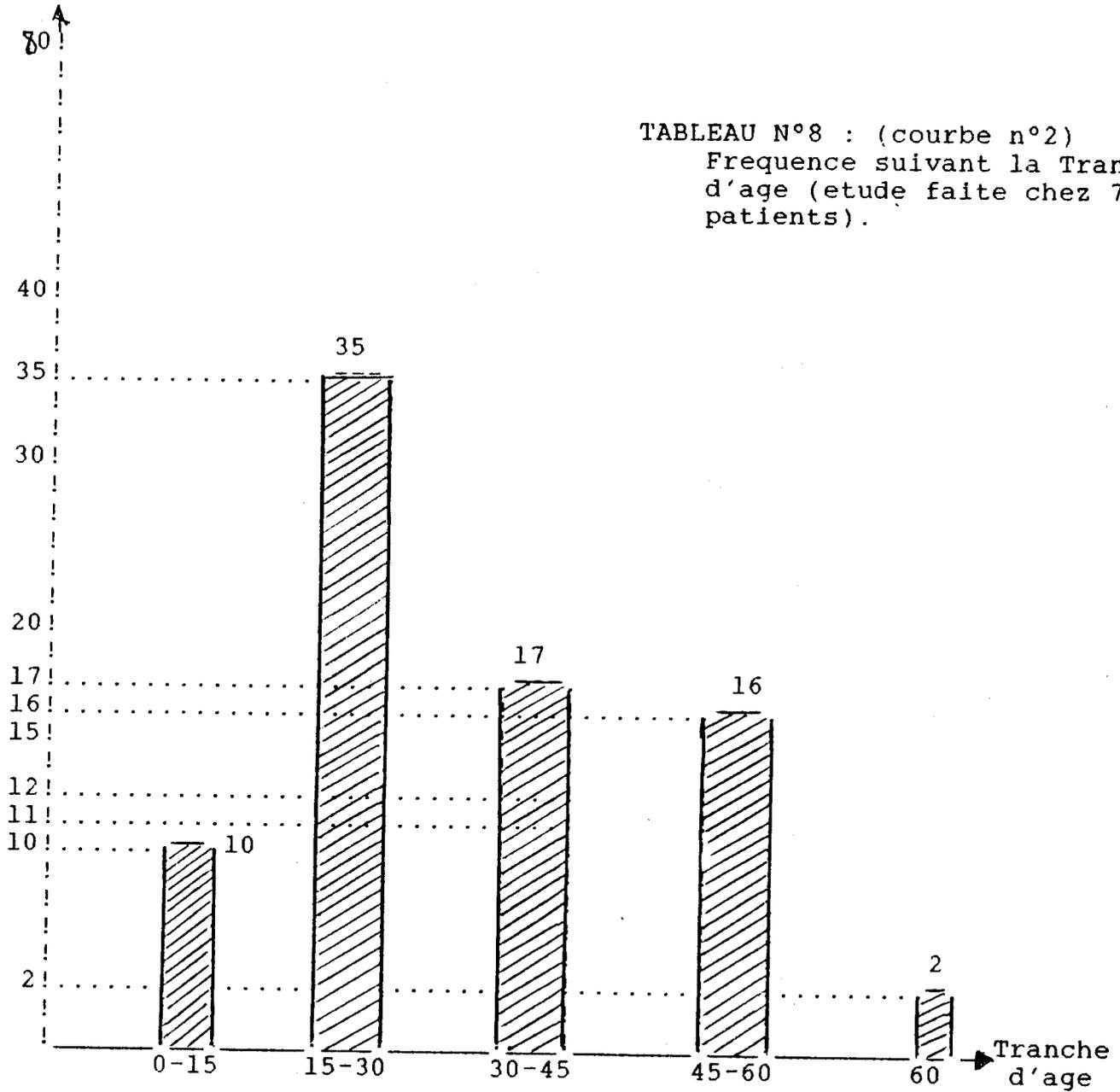


TABLEAU N°8 : (courbe n°2)
Frequence suivant la Tranche
d'age (etude faite chez 79
patients).

III

COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

1°) Frequence : Sur 90 cas exploitables de toxidermies, nous avons constaté que les hommes étaient atteints plus fréquemment que les femmes avec la proportion 3 hommes pour 2 femmes.

Ainsi 54 cas ont été observés chez les hommes et 36 cas chez les femmes: soit 60 % chez les hommes et 40 % chez les femmes.

Quant à la tranche d'âge atteinte, les données nous ont permis de voir qu'elle se situe entre 20 et 45 ans. A noter que cet élément n'est pas représentatif d'un risque particulier mais représente plutôt la moyenne d'âge de nos consultants et hospitalisés puisque 45 % de la population de Bamako a moins de 20 ans.

Un très grand nombre de cas sont méconnus : l'éruption est étiquetée virose, intoxication alimentaire etc...

2°) Circonstances étiologiques

a) Automédication:

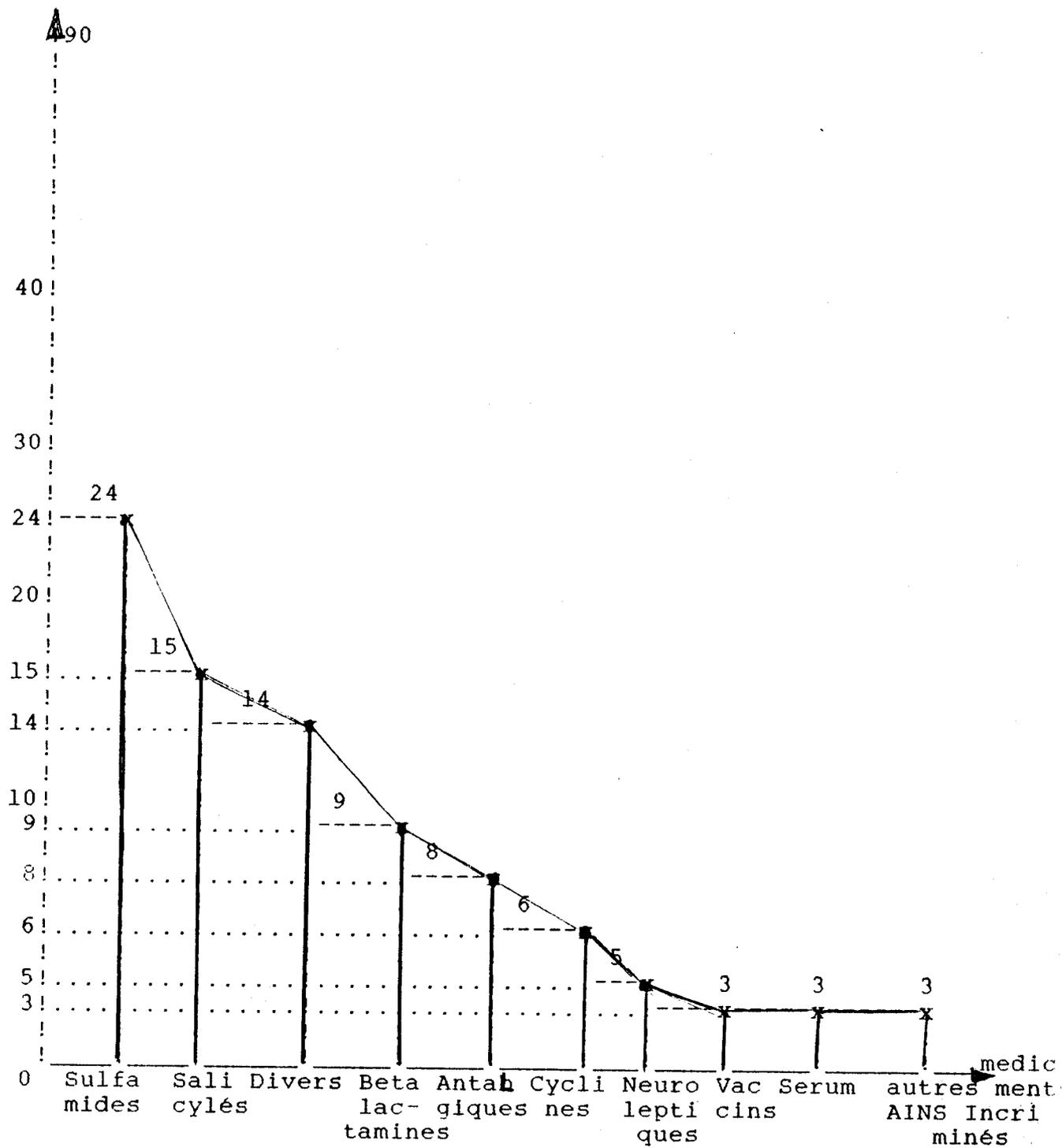
Au cours de nos observations, nous avons relevé qu'un grand nombre de cas de toxidermies étaient liés à une auto medication. En effet, plus de la moitié des cas d'érythèmes pigmentés était dues à une automédication. Ceci a été souvent prouvé par l'anamnèse du malade qui révèle ainsi une prise médicamenteuse soit lors des maladies infectieuses soit lors des maux banaux (diarrhée, céphalés, algies diverses).

b) Médicaments incriminés

Sulfamides	: 24 fois
Bétalactamines	: 9 fois
Cyclines	: 6 fois
Salicylés	: 15 fois
Antalgiques (glafénine, noramidopyrine etc...)	: 8 fois
Autres AINS (antiinflammatoires non stéroïdiens)	: 3 fois
Néuroleptiques	: 5 fois
Vaccins	: 3 fois
Serums	: 3 fois
Divers (codéine, sulpiride, Bétabloquant Phénothiazide, etc...)	: 14 fois

On remarque que les sulfamides viennent largement en tête des médicaments responsables (27 %) suivi des salicylés (17 %).
Notons la bonne tolérance des vaccinations et des sérothérapies qui sont pourtant pratiquées en très grand nombre.

Nombre
de patients



3°) Antécédents

L'Etude du terrain nous a permis de relever seulement trois cas d'atopies caractérisées c'est peu par rapport aux données classiques : 10 à 15 % des intolérances médicamenteuses sont observées sur ce terrain.

4°) Clinique:

a) Erythème pigmenté fixe : vient largement en tête des manifestations avec 33 cas soit 36 % . Ceci est lié à son caractère spécifique de l'origine médicamenteuse. Le diagnostic est donc aisé. Les localisations les plus fréquentes sont les membres supérieurs, le tronc et les membres inférieurs.

On voit rarement les malades au stade de début. Plus de la moitié sont vus après le 10^e jour alors que la lésion n'est plus inflammatoire : avec les macules pigmentées de 3 à 5 cm de diamètre en petit nombre (2 à 3).

Une seule fois, le visage était atteint au niveau de la pommette.

Dans 5 cas, il existait une phlictène centrale sur macule très inflammatoire.

Nous relevons chez deux malades que le nombre des lésions était supérieur à 5 .

- 3 malades présentaient une évolution récidivant après chaque prise médicamenteuse depuis plus de 5 ans.

- 11 malades n'ont été vus qu'après la 2^e poussée.

On reste étonné devant le petit nombre de malades qui font le rapprochement entre la prise du médicament et l'apparition de l'éruption.

Dans la littérature les médicaments incriminés sont essentiellement les pyrazolés, les sulfamides, aminopyrine, phenolphthaleine, barbituriques, tetracyclines

Pour l'identification du médicament certains auteurs utilisent :

soit le Patch-test cutané sur l'éruption : il s'agit de tests épicutanés simples sur peau saine ou pigmentée séquellaire soit de scratch-test après dermabrasion superficielle.

La technique de Baker utilise le mélange :

- ! - vaseline
- ! - ethanol
- ! - dimethyl sulfoxide(DM.S.O.)
- ! - alcool ou diéthylène glycol
- ! - médicament

- Le test de réintroduction orale est dangereux surtout dans les formes bulleuses.

Les résultats sont discordants souvent négatifs avec la phénolphtaleïne et la sulfaquanidine (Ganidan) ceci en raison d'une modification biochimique après le passage intestinal. Ce qui explique qu'il n'y a pas toujours d'intolérance croisée au sein d'une même famille chimique.

Sur le plan physiopathologique, les données immunologiques récentes seraient en faveur d'un mécanisme de cytotoxicité humorale contre les kératinocytes (cellules de l'épiderme) analogue à la nécrolyse épidermique du syndrome de LYELL.

b) Le DAPSONE SYNDROME :

- 1 seul cas de Dapsone Syndrome sur plus de 5000 malades en traitement
- 2 erythrodermies à la DDS ce qui explique la bonne tolérance de ce médicament.

Dans la littérature le Dapsone Syndrome est un Incident rare survenant après 2 à 3 semaines de traitement même avec de petites doses (50 mg/j). Il est marqué par l'apparition brutale d'un syndrome associant fièvre, rash morbiliforme, adenomegalie, hépatite biologique avec augmentation des transphosphatases-alcalines et bilirubine. Dans le sang, existe une lymphocytose évoquant une virose et assez fréquemment une éosinophilie.

c) Les toxidermies Bulleuses :

* Erythèmes polymorphes et Ectodermoses : Nous avons observé 12 cas d'origine médicamenteuse. Le diagnostic a été affirmé devant la récurrence de l'éruption à chaque prise du médicament.

Cliniquement, l'aspect est très variable :

- soit cutané pur c'est à dire en médaillons urticariens avec bulles centrales, en cocardes disséminées sur la face antérieure des avant-bras, sur les mains, les jambes, avec prurit cuisant mais sans fièvre.
- soit plus rarement, notamment dans les deux formes vaccinales (vaccin antirabique, vaccin contre la fièvre jaune) de formes profuses vésiculo-bulleuses sur une base inflammatoire avec état sub-fébrile.

- Les atteintes des muqueuses ont été observées dans 4 cas. La balanite bulleuse reste au premier plan tout à fait caractéristique. L'atteinte est parfois bipolaire, bucco-génitale avec stomatite diffuse, érosion labiale, conjonctivite et parfois rhinite érosive

Dans la littérature, il faut citer l'étude épidémiologique de GEBEL et Col 1984 :

Sur 17 250 cas dermatologiques en 10 ans ont été relevés 4 766 cas de toxidermies dont 173 érythèmes polymorphes.

Parmi ceux-ci, 62 étaient d'origine médicamenteuse soit 36 %. La moitié d'entre eux étaient cutanéomuqueux.

19 de ces patients ont eu divers tests d'allergie médicamenteuse (cutanés, oraux, in vitro etc...) seuls 11 cas ont été positifs.

Le temps de latence entre la prise médicamenteuse et l'éruption a varié entre 1 heure et plus de 10 jours.

Les médicaments en cause ont surtout été les pyrazolés (Phénylbutazone* et tanderil*). Les sulfamides n'ont été suspectés que 2 fois ce qui est rare par rapport à d'autres études.

LE SYNDROME DE LYELL

Nous avons observé 4 cas à des ages variables (18 mois - 14 ans - 58 ans - 62 ans).

Dans l'observation n° 2, l'accident avait été précédé d'antécédent d'E.P.F. aggravatif évoluant depuis 7 ans et qui avait été négligé. Dans les autres cas, l'accident a été brutal et imprévisible. Quelques heures pour les observations N° 1 et n° 4 après la prise en intra-musculaire du médicament :

- 2 à 3 jours après, le debut du traitement pour les autres cas

-Médicaments en cause

* L'ampilline a été incriminé dans deux cas.

* La Dépakine a peut etre joué un role inducteur dans l'observation n° 4

Nous rapprochons à ce cas une observation du syndrome de LYELL survenu en 1983 chez une jeune fille de 17 ans une demi heure après la prise de Dépakine* = (acide valproïque) sur le conseil d'un voisin pour calmer des céphalés.

Au total, sur 5 LYELL observés en 5 ans, on releve comme étiologie :

- 1 fois l'ampilline seule
- 2 fois les sulfamides
- 1 fois la Dépakine* (l'acide valproïque)
- 1 fois l'association Ampicilline-Dépakine*

- Clinique : vastes décollements suintants douloureux à extension centrifuge avec atteinte muqueuse, invalidante; intolerance alimentaire, rétention d'urine.

Dans deux cas une pneumopathie diffuse était notée. La difficulté majeure est de trouver des voies veineuses pour le remplissage vasculaire, et les apports hydroelectrolytiques et caloriques.

Dans tous les cas, il existait un choc hypovolémique qui a été fatal dans l'Observation n° 3

- Pronotic : Il a été fatal 2 fois sur 5.

Dans les autres cas, la pronostic était d'emblée meilleur en raison de la persistance de reserves de "peau saine".

- Dans la littérature ; on insiste actuellement sur l'importance du choc volémique d'une part et d'autre part sur le syndrome de detresse respiratoire aigue souvent associé et difficile à maitriser.

- Thérapeutique : on met l'accent sur :

- le remplissage vasculaire avec de grosses molécules a d'albumine à 1 ml/kg de poids par pourcentage de surface décollée pour le premier jour. 50 % de cette dose le deuxième jour.
- Les larges apports hydroélectrolytiques par les voies veineuses diversifiées avec surveillance de la protéinémie, de l'ionogramme et urinaire.
- Les apports caloriques à la nutripompe
- Le réchauffement
- L'aseptie et soins locaux, la surveillance de la flore microbienne.
- L'antibiothérapie adaptée mais pas systématique
- Contre indication des corticoides
- Importance des soins oculaires précoces pour éviter synéchies, kératites, taie
- Le pronostic global reste sévère avec une mortalité d'environ 30 %.

e) URTICAIRE : Au total, 14 cas d'urticaires ont pu être rattachés à une cause médicamenteuse. C'est peu en regard de l'incidence importante de cette affection en pratique quotidienne: 12 % des urticaires.

* L'aspirine : a été mise en cause 5 fois. Il s'agissait la plupart du temps d'une urticaire cutanée pure multifocale survenant 2 à 3 heures après la prise médicamenteuse et regressant dans les 24 heures.

* A deux reprises, chez un homme de 48 ans et une femme de 27 ans, ont été observés des chocs anaphylactiques à la Pénicilline survenus dans les minutes qui ont suivi la mise en place d'une perfusion contenant de la Pénicilline G. Un équivalent mineur d'oedème de QUINCKE a été rapidement regressif avec le traitement symptomatique (Soludecadron* et Polaramine* injectable).

* L'Alphachymotrypsine : semble avoir joué un rôle déclenchant dans trois cas mais elle était associée à l'ampicilline : (prise régulièrement sans incident à plusieurs reprises).

f°) Accident Survenu Après Sensibilisation Préalable

- D.T: 48 ans est traité de depuis plusieurs années pour un eczéma chronique par des dermocorticoides associés à la Néomycine et plus récemment pour une plaie de la jambe par Tulle gras Néomycine.

A l'occasion d'un traitement associant Totapen (2g) et Gentalline 160 mg repartie en (80 mg x 2/j), Le malade est revu avec un tableau de Néphrite interstitielle aiguë : le rôle de la sensibilisation allergique croisée de la Neomycine et des aminosides a été incriminé.

- Sulfamides :

2 cas de lésions eczématiformes diffuses, précédées de Prurit tenace ont été notées chez des malades diabétiques traités par le Glucophage et le Diamicon.

- Antihistaminiques : 1 cas

Un eczema chronique predominant aux parties decouvertes suivi d'une erythrodermie ont été attribués au phenergan* (promethazine) chez une malade auparavant sensibilisée par l'application frequente de crème contenant de la Promethazine. L'eczema a persisté sur les parties de couvertes 2 mois après l'arret du medicament.

- Pronostic de ces Sensibilisations

Certains auteurs (G.D. WENDEL - 1985) ont reussi à desensibiliser des malades allergiques à la penicilline à l'aide d'une solution orale de ce produit. Il s'agissait de femmes enceintes presentant des tests cutanés positifs : ce qui implique un risque d'accident de 67 % alors que chez les sujets negatifs, ce risque n'est que de 1 à 4 %.

Le processus de désensibilisation consiste en l'administration d'une solution orale de Penicilline V en commençant par 100 Unités et en doublant toutes les 15 minutes jusqu'à un total de 1,3 Millions d'unité ceci sous un controle medical permanent avec voie d'abord veineuse.

Sur 15 patientes, 10 ont été désensibilisées sans problème 4 autres ont presentés des réactions benigues sans consequence.

Une autre a presenté des réactions sevéres mais a pu etre désensibilisée en commençant par 0,2 u de Penicilline.

La thérapeutique a été également utilisée avec succès chez des malades avec succès chez des malades presentant des réactions urticariennes au cours du traitement de leur endocardite infectieuse.

f) Les Dyschromies : à type d'hyperpigmentation sont un motif très frequent de consultation mais l'étiologie medicamenteuse est bien difficile à affirmer.

- Dans un seul cas, ce diagnostic a été porté chez une fille de 17 ans, traitée pour une acné par de htétracycline depuis plusieurs mois : elle a presenté des macules pigmentées du visage ainsi qu'une coloration jaune des ongles, des mains et des pieds.

Dans la litterature, les toxidermies aux Tetracyclines sont rares, compte tenu de la fréquence d'utilisation de cet antibiotique.

C'est un produit liposoluble doué d'une très bonne pénétration cellulaire et dont l'élimination est principalement biliaire, ou hépatique (Doxycycline). Les accidents possibles sont :

* D'ordre phototoxique : à type de lucites, onycholyse et, plus rarement porphyrie.

* Des troubles de la pigmentation :

- mélanose des parties decouvertes : visage, jambe et bras.

- Les études en microscope electronique ont revelé la presence de particules dense dans les macrophages : probablement derivés métaboliques de la minocycline.

- Le jaunissement des ongles est rarement visible mais fréquemment constaté avec la lumière de Wood 3 semaines après le début d'un traitement prolongé.

- L'atteinte dentaire est observée chez les enfants qui ont des dents en phase de croissance : la coloration est indélébile et s'accroît même parfois.

Pendant la grossesse, les tétracyclines doivent être proscrites en raison de leur toxicité maternelle mais surtout fœtale : leur accumulation se produit chez le fœtus principalement dans les dents et, plus accessoirement dans les os.

h°) Des éruptions lichénoides :

ont été observées à 3 reprises avec les Beta-Bloquants :

- Deux dermatoses lichénoides chroniques avec prurit intense et eczématisation chez des malades de 61 ans et 54 ans traités respectivement par visken* (Pindolol) et Avlocardyl* (Propranolol) depuis plusieurs mois.

- Le 3^e malade présente une éruption lichénoïde très psoriasiforme de survenue brutale 3 jours après la reprise de son traitement par Sectral*(Acebutolol); traitement qui avait été interrompu à l'occasion d'une intervention chirurgicale.

-Dans la littérature:

Ces accidents sont connus de longue date :

la palme de l'intolérance revient au Practolol responsable d'un syndrome oculo-muco-cutané associant un syndrome sec conjonctival, une éruption psoriasiforme et une hyperkeratose palmo-plantaire. Un cortège biologique est souvent retrouvé.

Ce tableau doit suffire pour donner l'éveil : en effet les mécanismes immuno-pharmacologiques en jeu font de ces patients des candidats à haut risque pour les atteintes sévères profondes : pleurésie, péricardite et surtout péritonite sclérosante et fibrose rétro-péritonéale.

- D'autres accidents dépendent du mécanisme pharmacologique des Bêta-bloquants qui provoquent des vasoconstrictions périphériques (syndrome de Raynaud).

La grande variété d'éruptions ne doit cependant pas faire oublier que l'incidence et la gravité des accidents observés avec les Bêta-bloquants modernes sont faibles. De plus dans la plupart des cas, le changement de molécule ne s'est pas accompagné de la récurrence des troubles.

i) Vascularites Allergiques et Purpuras :

Ont été notés 5 fois dont 3 fois associés. Il s'agissait dans 2 cas d'une eruption papuleuse et purpurique infiltrée sur les membres inférieurs et le tronc. Survenue aux 9^e et 4^e jours chez des malades traités par du sultirène pour le 1^{er}, de l'Indocid * (Indometacine) pour le second. L'histologie a confirmé une angéite leucocytoclasique avec son infiltrat de polynucléaires pycnotiques et la nécrose fibrinoïde pariétale.

- Les autres malades ont présenté des macules purpuriques au cours de traitement anti inflammatoire (2 cas) avec piroxican et Indometacine et antibiotique (1 cas) avec Blactamine.

j) Parmi les autres toxidermies nous retenons une hypertrophie gingivale très importante chez une fillette de 11 ans traitée par du Dihydant * (Phénitoïne).

- Une eruption micro pustuleuse aigue survenue à 2 reprises lors de la prise de Rifampicine chez un Hansenien.

- 5 acnés iatrogènes dont :

- 3 survenues lors d'un traitement par corticoïdes d'action générale.

- 2 déclenchées ou aggravées par les Psychotropes

- Une atrophie cupuliforme de 2 cm de diamètre située sur la fesse, survenue 2 mois après l'injection de Triancinolone (Kenacort Retard*) chez une jeune fille présentant une rhinite allergique.

CHAPITRE IV : CONCLUSION

- C O N C L U S I O N -

- L'étude de ces 90 observations nous confirment que les toxidermies, tant par leur fréquence que par leur gravité potentielle, doivent rester une préoccupation du prescripteur :

Plusieurs notions se dégagent :

1°) Pour les circonstances de survenue des accidents :

- 20 % des erythèmes pigmentés fixes sont survenus chez des malades utilisant plusieurs médicaments associés. Le rôle de la codeine et des barbituriques, connus comme inducteurs d'enzymes hépatiques, a été noté plusieurs fois.

2°) Les manifestations cliniques :

Les plus fréquemment observées sont :

1°) - Les E.P.F. / 36 % : C'est la manifestation la plus typée donc normalement la mieux identifiée..

2°) - Les réactions urticariennes 15 %

3°) - Les réactions bulleuses 13 %

4°) - Les eczemas endogènes : 8 %

3°) Le diagnostic repose en pratique quotidienne sur des arguments cliniques et anamnestiques, quoique l'histologie puisse apporter parfois son concours.

- Lorsque plusieurs drogues sont incriminées, le diagnostic probabiliste permet souvent une attitude pratique :

- En effet, sur les 90 observations, les drogues se répartissent comme suit :

Sulfamides	27	%
Salicylés	17	%
Bétalactamines	9	%
Cyclines	6	%
Anti Inflammatoires Steroïdiens	11	%
Serthérapie	3	%
Psychotropes	5,5	%
Divers	21	%

4°) La gravité des incidents : est très variable .

La plupart des cas regressent rapidement après éviction de la drogue. Les eczemas médicamenteux d'origine endogène sont manifestement plus rebelles vraisemblablement entretenus par des sensibilisations croisées. C'est pourquoi il importe d'éliminer autant que possible les médicaments topiques susceptibles de favoriser ces accidents :

- Beta Lactamines, et Sulfamides (poudre, pommades collyre)

- Néomycine ,

- Anesthésiques de contact

- Anti-histaminiques

- Baume de Perou

5°) L'abus des thérapeutiques et l'automédication sont les principaux responsables des accidents allergiques. La prise simultanée de 3 médicaments multiplierait le risque d'accidents par deux (J.Paupe)./.

* *

*

PHOTOS DE QUELQUES CAS DE TOXIDERMIES RENCONTREES

- 1°) Ectodermose bipolaire (bucco-génitale)
- 2°) } = Maladie de FIESSINGER et RENDU.
- 3°) Erythème Polymorphe
- 4°) Purpura ecchymotique et infiltré = Vascularite après prise d'aspirine.
- 5°) Syndrome de Lyell : suite à une prise d'ampicilline
- 6°) Erythème Pigmenté Fixe (E.P.F.)
- 7°) E.P.F. disséminé (récidives)
- 8°) Erythème Polymorphe (après vaccination anti-typhoïdique)
- 9°) Hypertrophie gingivale (à l'hydantoïne)

no 1



no 2



№3



№4



M05



M06



no7



no8



Mo9.



CHAPITRE V : BIBLIOGRAPHIE

- * AHLSTED S : Penicillin allergy. Can the incidence be reduced? *Allergy*, 1984, 39, 151-154
- * ALBENGRES E., AUZAS A.- Medicament et Choc immuno-allergique. Le Problème tel qu'il se pose en Pharmacovigilance. *Thérapie* 1980, 35, 323-324
- * ALMEYDA J. et BAKER H. Cutaneous reactions to antirheumatic drugs.- *BR.J. Dermatol.*, 1970, 83, 701-711
- * ALMEYDA J. et LEVANTINE A.- Lichenoid drug eruptions. *BR.J. Dermatol.*, 1971, 85, 604-607
- * ARNAUD A., VERVLOET D : Allergie Medicamenteuse. In: *Allergologie*, J.- CHARPIN. Flammarion Medecine, Paris, 1980, 559-585
- * ARDITT. J, FOLLANA J. BONERANDI J.J., JOUGLARD J.- Bromides Végétales après traitement par une spécialité bromocalcique- *Eur J Toxicol Environ Hyg* 1976, 9, 59-63
- * ARNAUD A., VERVLOET D. et CHARPIN J.: Le choc Anaphylactique Medicamenteux. Description clinique. Diagnostic étiologique- Traitement. In : *Journées de réanimation de l'hôpital Claude-Bernard*, Paris, 1978, Arnette, 163-178
- * ARNDT KA., JICK. : Rates of cutaneous reactions to drugs: A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *JAMA*, 1976 ; 235, 918-922.
- * AUZEPY Ph et Coll.: Accidents Medicamenteux graves chez l'adulte : incidence actuelle dans le recrutement des unités de réanimation. *Nouv. Presse Med.*, 1979, 8, 1315-1318.
- * BACH JF.- *Immunologie*. Flammarion Edit. Paris, 1979, 942 p.
- * BARRAL C. et FALBREM. : Accidents anaphylactiques imputés à la glafenine. Cinq cas. *Nouv Presse Med. J.*, 1975, 4, 2797-2798
- * BEELEY L.: Allergy to Penicillin. *Br. Med.J.*, 1984, 288, 511-512.
- * BENVENISTE J. - Diagnostic des maladies allergiques par comptage et dégranulation in vitro des basophiles. *Nouv. Press Med.*, 1981, 10, 165-169.
- * BENVENISTE M., CROUZET J., HOMBERG J.C., LESSANA- LEIBOWITCH M., CAMUS J.P. et HEWITT J.- Phemphigus induit par la D-penicillamine dans la polyarthrite rhumatoïde. *Nouv. Presse Med.* 4, 3125 - 3128, 1975.
- * BIGBY M. STERN R.S.: Cutaneous reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12, 866-876
- * BONNET BLANC J.M. : Toxidermies dues aux Béta-bloquants. *Ann. Med. Interne*, 1984, 135, 639 - 641.
- * BUREAU Y, BOITEAU H, BARRIERE H, LITOUX P, BUREAU B.- Etude du taux sanguin du brome et son évolution au cours des bromides. *Bull. Soc. Derm. Syph* 1971, 78, 83-87.

- * BRUYNZEEL D.P., VON BLOMBERG - VAN DER FLIERN M., SCHEPER R.J., VAN KETEL W.G., DE HAAN P.: Penicillin allergy and the relevance of epicutaneous tests. *Dermatologica*, 1985, 171, 429-434.
- * BOONK W.J., VAN KETEL W.G.: Skin testing in chronic urticaria. *Dermatologica*, 1981, 163, 151-159.
- * Le choc anaphylactique - *Concours Med.*, 1983, 105, 25, 2831 - 3841.
- * CHURCH R.: Eczema provoked by Methyl-Dopa-Br. I. *Dermatol.*, 1974, 91, 373-378.
- * COQUIN Y., MODAI J.- Classification physio-pathologique des réactions d'intolérance aux antibiotiques. *Coll. Soc. Fran. Path.inf.*, Paris, 2, 12, 1976. *Med et Mal. infect.*, 1977, 7, 2bis, 91 - 94.
- * DANIEL F., FOIX C., BARBET M., SCHWEBIG A., PLOUIN F., MENARD J. et BAVIERA A.- Toxidermies au captoril : Incidence au cours d'un traitement de 1 321 mois patient. *Ann. Dermatol.Venerol.*, 1983, 110, 441-446.
- * DE SWARTE R.D.: Drug allergy. Problems and strategies. *J.Allergy Clin Immunol.*, 1984, 74, 209-221.
- * DIVOL J., GALOPPIN L., LEBEL B., SAURAT J.H., Paupe J.: Mecanisme des réactions d'intolérance à la glafenine. *Rev. Fr. Allergol.*, 1981, 21, 131-137.
- * Données actuelles sur la maladie serique. La vascularite iatrogène bénigne? *Concours Med* 1983, 105, 44, 4851-4861.
- * DORFMANN H, KAHN M.F et DE SEZES. Les Pupus iatrogènes : etat actuel de la question. I : - Etude Clinique et principaux produits incriminés. *Nouv. Presse Mes*, 1972, 1, n° 43, 2907-2912.
- * DRY J., LEYNADIER F., LUCE H. - Le test de degranulation des basophiles humains : comparaison avec les tests cutanés aux polleurs de graminées chez soixante douze sujets. *Ann. Immunol. (Inst Pasteur)* 1979, 130c, 39-48.
- * DUGOIS P., AMBLARD P., MANENT J. et DESHORS G.- Les accidents Cutanés des Oestroprogestatifs : etude statistique à propos de 562 utilisatrices - *Ann Derm.Syph.*, 1971, 98, 479-486.
- * DUPPERAT B., SAURAT J.H., BONNET BLANC J.H., PUISSANT A., HORAY P et COLLIART H. : Peniphiques et penicillamine. *Bull Soc.Fr.Derm. Syph. (Paris)* 82, 242-243, 1975.
- * EKENVALL L., FORSBECK.M. : Contact eczema produced by a Beta adrenergie blocking agent (alprenolol). *Contact Dermatitis.*, 1978, 4, 190-194.
- * GAIDAMOUR C. - Se faire chercheur d'Iode. *Concours Med*, 1975, 97, 19, 3301-3304.
- * GANGE R.W., RHODES E.L., EDWARDS C.O and POWELL M.E.A. : Pemphigus induced by rifampicin. *Brit J Derm* 95, 445-448, 1976.

- * GARROD L-P., LAMBERT H-P., O'GRADY F. - Antibiotic and chemotherapy. London, Churchill-livingstone, 1973.
- * GEBEL K., HORNSTEIN O-P. : Erytheme polymorphe. Dermatologica 1984 168,35
- * GIRARD J.P., GAMBA-L. - Radiologic Contrast media. In : Allergie reactions to drugs. De Weck, Bundgaard. Eds, Berlin, Springer Verlag, 1983.
- * GOLDSTEIN R.A., PATTERSON R. : Drug allergy : prevention, diagnosis and treatment. Ann. Intern., Med, 1984, 100, 302-303.
- * GRILLIAT J-P. : Allergies et histamino liberation Sem.Hop.Paris, 1979, 55, 658-664.
- * GROSSHANS E., HUGUES L., SAMSOEN M., THIERRYR. : L'Allergie aux Beta-Lactamines : protocole diagnostique in vivo correlations avec les tests in vitro (T.T.L et IgE Spécifique) Ann. Dermatol Venercol., 1978, 105, 609-614.
- * HALPERN B. : Le choc anaphylactique. Clinique, pathogène et traitement. Triangle, 1975, 15, 53-57.
- * HEYDENREICH G, LARSEN PO. Iododerma after high dose urography in an oliguric patient. Br. J. Dermatol 1977, 97, 567-569.
- * HORIO T. : Chlorpromazine photoallergy. Coexistence of immediate and de layed type Arch. Dermatol., 1975, 111, 1469-1471.
- * Hypersensibilité par complexe immuns. Concours Med. 1985, 107, 23, 2297-2301.
- * JEANMOUGIN M. : Les agents photosensibilisants par voie systemique. In : Photodermatoses et photoprotection, Roche, edit, 1984, 76-87.
- * KAUPPINEN K. : Cutaneous reactions to drugs with special reference to sever bullous mucocutaneous eruptions and sulphonamides. Acta dermat - Venereol (Stockh), suppl 68, 1-89, 1972.
- * KUPERWASSER B, ROWCATOM, ACHOUS.: "choc anaphylactoide" au cours d'une urographie par voie veineuse. Nouv Presse Med. 1980, 9, 2641-2643.
- * LYEL A. - Toxic epidermal necrolysis (the Scaled Akin Syndrome) Bri J. Der/ 1979, 100 p., p.69-86.
- * MATHISON DA, STEVENSON DD. Hypersensitivity to non steroidal anti inflammatory drugs : indications and methodes for oral challenges. J Allergy Clin Immunol 1979, 64, 6, 2, 669-679.
- * MICHEL B., GUILHOU J.J. et MEYNADIER J. - Effets secondaires dermatologiques de la D - penicillamine, du pyritinol et du Captopril. - Concours Med, 1983, 105, n° 21, 2371-2379.

- * MILLIS R.M Jr : Severe hypersensitivity reactions associated with allopurinol. JAMA 1971; 216 : 799 - 802.
- * MODAI J., COULAUD J-P., VIVIEN J-M., BERTHELOT J., BERGOGNE - BEREZIN E. - Influence de la rifampicine sur le metabolisme de l'isoniazide. Nouv. Presse Med., 1978, 7, 1263-1267.
- * MONERET - VAUTRIN A et Coll - Interet des tests de provocation oral à l'aspirine et aux anti-inflammatoires dans le diagnostic de l'intolerance à l'aspirine (syndrome de FERNAND WIDAL et manifestations cutanées). Med Hyg 1982, 2904-2910.
- * MAZEBO S. - "Les toxidermies medicamenteuses au Sénégal"
Thèse Med. 1969. n° 9
- * PAUPE J. : Allergie medicamenteuse in J. Fabre. Therapeutique medicale Flammarion ed. Paris, 1978, 22-25.
- * POLI F., REVUZ J. : Effets secondaires des penicillines. Rev Sci Med., 1981, 244, 47-73.
- * POLLACK M.A., BURK P.G. and NATHANSON G.: Mucocutaneous eruptions due to antiepileptic drug therapy in Children. Ann. Neurol.5, 262-267 1979.
- * PRADALIER A., DRY J., LUCE H. : Reflexion sur l'allergie medicamenteuse. Concours Med., 1980, 102, 5993-6011.
- * REVUZ J., TOURAINE R. - La necrolyse epidermique de l'adulte. Journées de reanimation de l'hopital Claude Bernard 1978.
- * REVUZ J., TOURAINE R. - Les réactions cutanées aux penicillines. No Press Med., 1974, 3, 1169-1177.
- * ROUJEAU J.C., GUILLAUME J., REVUZ J., TOURAINE R. : Toxidermies due aux anti-inflammatoires non cortisonés. Ann. Med. Interne, 1984, 135, 633-636.
- * SAMSOEN M., METZ R., MELCHIOR E., FOUSSEREAU J. : Allergie croisée entre les antibiotiques aminosides. Ann. Dermatol. Venereol., 1979, 106, 683-689.
- * SHELLEY W.B. - New Serological test for allergy in Man Nature, 1962 195, 1181-1183.
- * SIRAGANIAN R.P., BRODSKY M.J. - Automated analysis for in vitro allergy testing in : I.A method utilising allergen induced histamine release from whole blood. J. Allergy clin. Immunol., 1976, 57, 525-540.

SOIFER M.M., HIRSCH S.P. - The direct degranulation test and the intra cutaneous test : a comparaison using food extracts. J. Allergy. Clin Immunol., 1975, 56, 127-132.

* SONNEVOLLE A., LAMKISSE F., GINIES G., PERRIER M. et GARRIGUE M-A. : Etat de mal asthmatique par hypersensibilité au synacthène. Ouest - Med., 1976, 29, 829-833.

* STEWART W.M., LAURET PH., BOULLIE M.C., THOMINE E ET AVENEL M. : A propos de deux cas d'accidents bulleux, dont un cas de pemphigus dus à la penicillamine. Ann Derm. Vener. (Paris) 104, 542-548, 1977.

* TAGAMI H., TATSUTA K., IWATSKI K., YAMADAM. : Delayed hypersensitivity in ampicillin-induced toxic epidermal necrolysis. Arch. Dermatol., 1983, 119, 910-913.

* VILDE J.L. - Accidents des therapeutiques anti-infectieuses. In : Maladies infectieuses, R. BASTIN, Paris Flammarion, 1971, vol II.

* VILDE J.L., LEPORT.C. : Allergies aux antibiotiques et règles de prescription. Concours Med., 1984, 106, 930-938.

* WINDHORST D.B. : Autoimmunity. In : Crieep L.H. : Dermatologic allergy : immunology, diagnosis, management, Saunders, Philadelphia - London, 1967.

* WINTROUB B.V., STERNR. : Cutaneous drug reactions : pathogenèses and clinical classification. J.Am. Acad. Dermatol., 1985, 13, 167-179.

* ZAWODNIK S., SAURAT J.H. : Frequence et gravité des accidents cutanés aux médicaments. Ann. Med. Interne, 1984, 135, 630-632.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens, et de condisciples.

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.