



**UNIVERSITE SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH**  
**FACULTE DES SCIENCES ET TECHNIQUES – FES**  
**DEPARTEMENT DES SCIENCES DE LA VIE**



## PROJET DE FIN D'ETUDES

**Licence en Sciences & Techniques :**  
**Sciences Biologiques appliquées et Santé**

# L'apport des examens paracliniques dans la confirmation de la toxidermie médicamenteuse

**Présenté par : Mlle MEZIANE Douae**

**Encadré par :**

Pr. KHABBAL Yousef

Pr. SEFRIQUI BEN ZERROU Samira

**Soutenu le : 17/06/2015**

Devant le jury composé de :

Pr. SEFRIQUI BEN ZERROU Samira (FST-Fès) : Présidente

Pr. TLEMCANI CHENDID Rachida (FST-Fès) : Examinatrice

Pr. KHABBAL Youssef (CHU-Fès) : Examineur

Année Universitaire : 2014-2015

# Sommaire

Introduction.....	1
I- Effets indésirable .....	2
1- Définition .....	2
2- La pharmacovigilance .....	2
II- La toxidermie médicamenteuse.....	2
1- Définition .....	2
2- Rappel structure générale de la peau.....	3
3- Epidémiologie .....	3
4- Physiopathologie .....	3
4.1- Les mécanismes de la toxidermie médicamenteuse .....	4
➤ Mécanismes pharmacologiques.....	4
➤ Mécanismes immunologiques .....	4
5- Les formes cliniques de la toxidermie médicamenteuse.....	5
5.1- Les formes bénignes.....	5
5.1.1 - Exanthème maculopapuleux .....	5
a- Physiopathologie .....	5
b- Facteurs de risque .....	6
c- Aspect clinique .....	6
d- Diagnostic différentiel .....	6
e- Examen histologique .....	6
f- Les principaux médicaments responsables.....	6
5.1.2 - urticaire médicamenteux .....	6
a- Aspect clinique.....	6
b- Les médicaments les plus incriminés .....	7
5.1.3 - Erythème pigmenté fixe.....	7
5.2- Les formes graves .....	8
5.2.1 - Pustulose exanthématique aiguë généralisé.....	8
a- Physiopathologie .....	8
b- Aspect clinique et médicaments responsables .....	8
c- Histologie .....	8

5.2.2 - Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou syndrome DRESS.....	9
a- Physiopathologie .....	9
b- Aspect clinique .....	9
c- Histologie.....	9
5.2.3 - Erythème polymorphe.....	9
a- Physiopathologie, aspect clinique et médicaments responsable.....	9
b- Histologie .....	10
5.2.4 - Syndrome de Stevens Johnson et de Lyell .....	10
a- Physiopathologie .....	10
b- Les manifestations cliniques .....	10
c- Histologie .....	11
5.2.5- Purpura vasculaire médicamenteux .....	11
a- Physiopathologie et aspect clinique .....	11
b- Histologie .....	11
c- Les médicaments les plus incriminés.....	11
III- Les examens paracliniques .....	12
a- L'examen histopathologique .....	12
b- Les réactions d'immuno-fluorescence .....	12
c- Les explorations allergologiques.....	12
d- Les examens mycologiques.....	12
e- Autres examens microbiologiques.....	12

## Matériel et méthodes

I- Lieu de l'étude .....	13
II- Type et période d'étude .....	13
III- Critère d'étude .....	13
IV- Méthode de recueil des données.....	13

## Résultats

I- Les résultats épidémiologique.....	14
a- La répartition selon le sexe.....	14
b- La répartition selon les tranches d'âge .....	14
II- Les résultats cliniques .....	15
a- Répartition des patients selon les manifestations cliniques .....	15
b- Répartition selon les médicaments inducteurs de toxidermie .....	15
➤ Les effets indésirables de la famille des antibiotiques.....	16
➤ Les effets indésirables de la famille des antigoutteux .....	16
➤ Les effets indésirables de la famille des antirhumatismaux .....	17

➤ Les effets indésirables de la famille des antalgiques .....	17
➤ Les effets indésirables de la famille des antianémiques .....	17
➤ Les effets indésirables de la famille des antifongiques .....	17
➤ Les effets indésirables de la famille des anti-inflammatoires.....	18
➤ Les effets indésirables causé par les antihypertenseurs .....	18
➤ Les effets indésirables de la famille des antiépileptiques.....	18
➤ Les effets indésirables causés par les hypnotiques de phytothérapies	18
III- Les résultats paracliniques.....	19
a- L'étude histologique selon l'effet indésirable .....	19
1- L'effet de PEAG .....	19
2- L'effet de l'érythème polymorphe .....	19
3- L'effet d'urticaire .....	19
4- L'effet de DRESS Syndrome .....	19
5- L'effet de Steven Johnson .....	19
Discussion.....	21
Conclusion.....	24
Bibliographie .....	25
Annexe .....	27

# INTRODUCTION :

---

Le médicament constitue la composante essentielle du traitement de très nombreuses pathologies.

La surveillance et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de la commercialisation et de l'utilisation d'un médicament après sa mise sur le marché est assurée par le système de pharmacovigilance [1].

Son rôle est essentiel, sachant que les résultats des études de sécurité menées au cours des phases de développement d'un médicament pour évaluer son rapport bénéfice/risque avant sa mise sur le marché ne peuvent être considérés comme exhaustifs. Certains effets indésirables non détectés n'apparaissent effectivement qu'après la mise sur le marché du médicament, lors d'une utilisation à plus large échelle.

L'administration d'une substance médicamenteuse est une étape essentielle dans la prise en charge d'un patient. Le médicament est administré à un patient à des buts préventifs, diagnostiques ou thérapeutiques [2]. L'action du médicament peut aller au delà de l'effet souhaité, et beaucoup de médicaments d'usage courant peuvent induire des accidents cutaneo-muqueux, appelés effets secondaires [3]. Les toxidermies constituent les effets secondaires les plus fréquents des médicaments notifiés au centre de pharmacovigilance à travers le monde [4]. Ainsi la toxidermie correspondant à une dermatose (maladie de la peau) est due à une intoxication par un médicament quelque soit le mode d'administration : il s'agit d'un accident qui concerne la peau et aussi les muqueuses et les phanères. N'importe quel médicament est susceptible d'entraîner une réaction cutanée chez un individu : les antibiotiques, l'aspirine et les sulfamides sont les plus souvent incriminés. Par conséquent, les toxidermies sont des expressions cliniques très variables. Ces expressions ont des formes bénignes, heureusement plus nombreuses: plus de 90% (exanthème maculopapuleux, la plupart des urticaires, prurit, photosensibilité...), que les formes bulleuses graves (la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (*Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms* – DRESS) et, surtout, les syndromes de Stevens Johnson et de Lyell (Nécrolyse épidermique toxique – NET). Ces formes demeurent heureusement rares (un cas pour 10000 à 1 million de patients traités pour chacun de ces effets), Ces dernières constituent un motif d'hospitalisation en milieu hospitalier [5].

Notre étude a pour objectifs de décrire les réactions cutané-muqueuses secondaires aux médicaments par l'identification du profil épidémiologique, la recherche des médicaments (les molécules) en cause, la description des tableaux cliniques observés, l'appréciation de l'évolution des effets secondaires et la confirmation de ces effets par des examens para cliniques.

# I- Effets indésirables

---

## 1) Définition

L'effet indésirable est défini dans l'article R5121-153 du Code de la santé publique comme « une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit » [6].

En classe les effets indésirables d'un médicament en effets indésirables attendus, qui sont mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), et des effets inattendus dont leur apparition est imprévisible.

On effet, lorsqu'il s'agit d'un effet indésirable d'un médicament susceptible de mettre la vie en danger, ce risque doit être évalué et réévalué, en suivant tout une procédure qui est désigné sous le terme de l'enquête de la pharmacovigilance [6].

## 2) LA PHARMACOVIGILANCE

### 2.1 Définition

La pharmacovigilance est définie comme l'ensemble des techniques d'identification, d'évaluation et de prévention du risque d'effet indésirable des médicaments après leur mise sur le marché.[7] Elle comporte le signalement des effets indésirables, le recueil des informations les concernant, l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention et d'alerte. La pharmacovigilance permet la constante réévaluation de la balance entre les bénéfices d'un médicament en rapport avec ses propriétés thérapeutiques et les risques liés à ses effets indésirables, délétères pour le patient.

# II- La toxidermie médicamenteuse

---

## 1- Définition

La toxidermie médicamenteuse est l'ensemble des complications cutaneo- muqueuses secondaires à l'administration par voie entérale, intraveineuse, sous-cutanée ou intramusculaire de médicaments [8].

## 2- Rappel de la structure générale de la peau

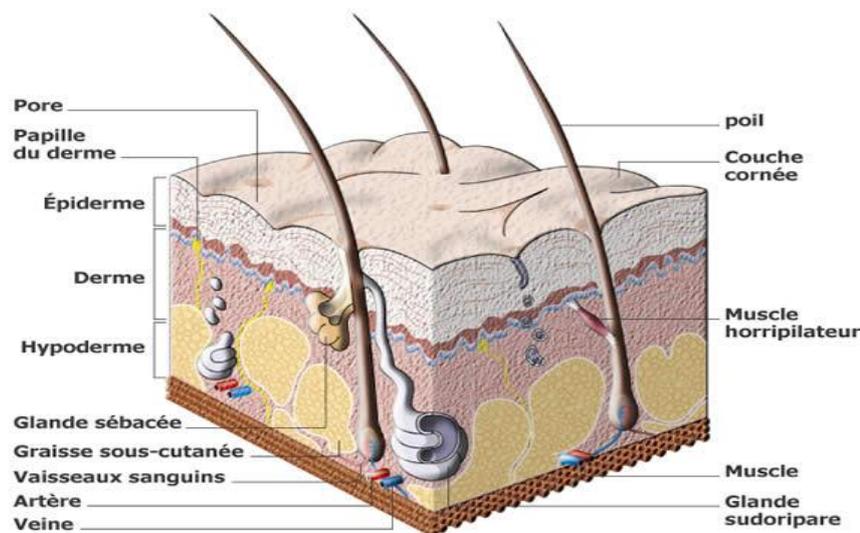
La peau fait partie du revêtement externe du corps, également appelé système tégumentaire. C'est un organe à part entière, qui sert d'interface protectrice entre l'air et le milieu intérieur.

La peau est composée de trois couches superposées, ainsi que d'annexes (glandes sudorales, poils) (**figure1**):

+ L'hypoderme : la couche la plus profonde, est constitué d'adipocytes qui, regroupés en amas, forment des lobules séparés par du tissu conjonctif.

+ Le derme : est un tissu conjonctif vascularisé, formé de fibroblastes synthétisant des fibres collagènes et élastiques. On y trouve également les terminaisons nerveuses et les glandes sébacées et sudoripares.

+ L'épiderme : repose sur le derme dont il est séparé par la jonction dermo-épidermique (JDE) constituée de la membrane basale et des hémidesmosomes. L'épiderme est un épithélium malpighien pluristratifié kératinisant en renouvellement permanent. Il comporte plusieurs types de cellules, dont 85 à 90 % sont des kératinocytes.



**Figure 1 : structure de la peau**

## 3- Epidémiologie

La consommation mondiale des médicaments a cru fortement au cours des dernières décennies pour se fixer à un niveau très élevé. Les médicaments modernes sont biologiquement beaucoup plus actifs, mais, par la même, ils provoquent de nombreux effets secondaires indésirables, à tel point que l'on peut considérer que plus un médicament agit, plus il est en cause de manifestations non souhaitées [9].

En fait, la prévalence des intolérances médicamenteuses à expression cutanée ne cesse de croître parallèlement à la consommation des médicaments, celle-ci étant en partie liée au vieillissement de la population [10].

Environ 10 % des patients hospitalisés souffrent d'un effet secondaire médicamenteux, un quart à un tiers de ces effets sont graves ainsi que les toxidermies sont parmi les plus fréquents. Beaucoup de médicaments d'usage courant induisent des toxidermies chez 1 à 3 % des utilisateurs [11] parce que la gravité des manifestations cutanées n'apparaît qu'après la mise du médicament sur le marché.

#### 4- Physiopathologie

Plusieurs types de classification sont utilisés pour les toxidermies : selon le médicament, la sémiologie, la physiopathologie (réelle ou supposée) ces classifications se recoupent.

Dans sa pratique quotidienne la dermatologue utilisera plutôt la classification sémiologique (intérêts diagnostique et thérapeutique) et le pharmacologue la classification par médicaments (intérêts de la pharmacovigilance).

La classification physiopathologique par mécanisme n'est guère pratique, mais elle peut avoir un grand intérêt pour le dermatologue praticien dans le diagnostic des toxidermies.

##### 4.1 Les mécanismes de la toxidermie médicamenteuse

La connaissance des mécanismes physiopathologiques des réactions cutanées qui sont dues à la prise des médicaments est très complexe.

##### ➤ **Mécanismes pharmacologiques :**

Elles peuvent être classées selon que leur mécanisme est prévisible (lié à l'action du médicament) ou non (**tableau1**) [12].

**Tableau 1: mécanismes pharmacologiques des réactions cutanées aux médicaments.**

<b>Mécanismes pharmacologiques des réactions cutanées aux médicaments</b>	
<i>prévisibles par toxicité directe</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Surdosage</li> <li>✓ Effets secondaires et effets facultatifs</li> <li>✓ Effets cumulatifs et toxicité retardée</li> <li>✓ Tératogénicité et altérations chromosomique</li> </ul>
<i>Prévisibles par toxicité indirecte</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ altérations métaboliques</li> <li>✓ Interaction médicamenteuse</li> <li>✓ Activation non immunologique des effecteurs</li> </ul>
<i>Imprévisibles</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Intolérance</li> <li>✓ Idiosyncrasies</li> </ul>

## ➤ Mécanismes Immunologiques

On regroupe sous le terme de « réaction immunoallergique » les toxidermies nécessitant une sensibilisation immunologique spécifique à un médicament ou à une substance ayant un épitope commun avec le médicament (réaction croisée).

### 5- Les formes cliniques de la toxidermie médicamenteuse

Dans la grande majorité des cas, les toxidermies se manifestent par des signes cutanés non spécifiques, cliniquement non distinguables des autres pathologies cutanées. Seules certaines toxidermies ont un aspect clinique spécifique (érythème pigmenté fixe) ou quasi spécifique (nécrolyse épidermique toxique, pustuleuse exanthématique aiguë généralisée. [13]Cliniquement, il existe divers formes de la toxidermie médicamenteuse qui se diffère par leur aspect clinique et leur gravité.

Cependant, il n'existe pas une forme spécifique pour chaque médicament, mais plutôt spécifique pour un mécanisme physiopathologique que certains médicaments sont plus imputées que d'autres.

## 5.1 Les formes bénignes

### 5.1.1 Exanthème maculopapuleux (EMP)

C'est la toxidermie la plus fréquente, (40-50% des notifications aux centres de pharmacovigilance) (**figure 2**)



**Figure 2 : exanthème maculopapuleux**

#### a) Physiopathologie

Le mécanisme des EMP correspond à une manifestation d'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire due à l'activation dans la peau de lymphocytes T spécifique d'haptènes médicamenteuses [12]

En effet, il existe une activation des kératinocytes basaux qui expriment des molécules d'adhésion à leur surface tel HLADR et les ICAM1, ainsi que celle des cellules endothéliales qui expriment à leur tour des molécules d'adhésions à savoir les ELAM1 et les ICAM1+, ces derniers vont entraîner un recrutement des polynucléaires neutrophiles et des lymphocytes T péri vasculaires qui sont constituées principalement de CD4 + (avec 30 % de CD8+), ceci est associé à une production importante de l'interleukine 5 (IL-5) provoquant une cytotoxicité cellulaire [14].

b) Facteurs de risque

Les facteurs de risque en cas d'exanthème maculopapuleux sont les suivants:

- Le terrain, avec une prédominance féminine et des groupes HLA (human leucocyte antigen) particuliers.
- Les associations médicamenteuses comme amino pénicillines + allopurinol
- La maladie traitée (co-infection virale)

c) Aspect clinique

L'exanthème maculopapuleux survient 24 heures à 10 jours après le début du traitement responsable.

Il est très varié et polymorphe et composé de macules et/ou de papules érythémateuses, de taille variable, pouvant confluer en larges placards, peu ou non prurigineuses, parfois purpuriques.

d) Diagnostic différentiel

Les exanthèmes d'origine virales ou toxiques (streptocoque, staphylocoque) et les principaux arguments en faveur sont: le contagé, le syndrome infectieux, l'érythème, le monomorphisme de l'exanthème.

e) Examen histologique

Peu spécifique : infiltrat lymphohistiocytaire périvasculaire, avec parfois extravasation des globules rouges. Une vacuolisation de la membrane basale, une nécrose kératinocytaire, une exocytose lymphocytaire sont en faveur du diagnostic [15].

f) Les principaux médicaments responsables

Tous les médicaments peuvent donner telle éruption mais les plus fréquemment incriminées sont : les antibiotiques, les anti-inflammatoires, les produits de contraste [16].

### 5.1.2 Urticaire médicamenteuse

L'urticaire médicamenteuse est souvent aiguë dont la fréquence est estimée entre 10 et 30% des cas à type soit :

- Urticaire superficielle [17]
- Angio-oedème (=urticaire profonde= oedème de Quincke) avec ou sans choc anaphylactique

a) Aspect clinique

**-Dans le cas d'une urticaire superficielle** : une éruption monomorphe, aiguë, et fugace, faite de papules ou de placards bien circonscrits, figurés, érythémateux ou rose orangé, en « peau d'orange », à surface lisse et élastique, de taille, de nombre et de topographie très variables, prurigineux (**figure 3**) [17].



**Figure 3 : urticaire superficielle**

-Dans le cas d'une **Angio-œdème (ou œdème de Quincke)** [18] : Il se manifeste par un œdème blanc rosé, mal circonscrit, de consistance ferme élastique, souvent plus douloureux que prurigineux avec sensation de tension et de cuisson, siégeant préférentiellement à la face (lèvres, paupières, langue, pharynx, larynx), aux régions génitales et aux régions palm-plantaires (**figure 4**).



**Figure 4 : œdème de Quincke**

b) Les médicaments les plus incriminés

Parmi les médicaments qui peuvent être responsables de l'urticaire sont : les pénicillines, les enzymes de conversion et les anesthésiques généraux [16].

**5.1.3 Erythème pigmenté fixe**

C'est la seule dermatose de cause exclusivement médicamenteuse [19].

a) L'histologie d'érythème pigmenté fixe :

L'histologie cutanée montre à la phase aiguë une vacuolisation des cellules basales, avec parfois une nécrose kératinocytaire ; une bulle sous épidermique peut se produire avec œdème dermique et infiltrat lymphocytaire péri vasculaire et vasodilatation.

## 5.2. Les formes graves

Bien que rares, elles doivent être reconnues car elles mettent en jeu le pronostic vital, imposent l'arrêt immédiat du/des médicament(s) suspect(s) et l'hospitalisation en urgence.

### 5.2.1 Pustulose exanthématique aigue généralisé (PAGE)

#### a) Physiopathologie

Il s'agit d'une réaction immunologique retardée, mettant en jeu l'immunité cellulaire [18]. Les cellules T circulantes stimulées par le médicament responsable produisent de l'IL5 et de l'IL8. La production de ce dernier par les cellules T CD4+ spécifiques et par les kératinocytes est probablement en cause dans l'afflux secondaire des PNN dans la peau des patients atteints de PEAG [20][21][22].

#### b) Aspect clinique et médicament responsable

Il s'agit d'une éruption aigue fébrile faite de très nombreuses micro pustules laiteuses survenant sur un érythème inflammatoire en nappe [23]. Débutant au visage ou dans les grands plis, les lésions s'étendent en quelques jours. Le délai entre l'administration du médicament et l'installation de la Pustulose est le plus souvent de moins de 2 jours, voire quelques heures, correspondant vraisemblablement à une sensibilisation préalable volontiers par topique ; plus rarement le délai est de 2 à 3 semaines correspondant probablement à une première exposition (**figure 5**).

Parmi les médicaments le plus souvent impliqués sont les sulfamides et les  $\beta$ -lactamines [16].



**Figure 5 : Pustulose exanthématique aigue généralisé**

#### c) histologie

Histologie cutanée montre une pustule intraépidermiques et/ou sous-cornées avec parfois une nécrose focale des kératinocytes, un oedème du derme papillaire et de façon inconstante une vasculite et/ou un infiltrat périvasculaire comportant des éosinophiles [24].

### 5.2.2 Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou syndrome DRESS

#### a) Physiopathologie

Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse est mal connu, alors que le rôle de facteurs pharmacogénétiques comme une réduction de la capacité de détoxification des médicaments est possible [25].

#### b) Aspect clinique

Cette toxidermie sévère est caractérisée par la gravité de l'éruption (très étendue, voire érythrodermique) avec une infiltration importante et un oedème du visage, un prurit sévère, la présence d'adénopathies diffuses, une fièvre élevée ainsi que des atteintes viscérales parfois graves (hépatite, pneumopathie interstitielle, néphropathie interstitielle, myocardite...).

Ce tableau rare, survient plus tardivement que les toxidermies banales (2 à 6 semaines après début d'un traitement) et a une régression lente, l'éruption cutanée pouvant durer plusieurs semaines (**figure 6**).



**Figure 6 : le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse(DRESS)**

#### c) Histologie

Non spécifique, elle montre un infiltrat lymphocytaire parfois dense, voire épidermotrope avec parfois des atypies cellulaires peuvent parfois prêter à confusion avec un pseudolymphome [20].

### 5.2.3 érythème polymorphe :

#### a) Physiopathologie, aspect clinique et médicament incriminé

Elle est due par hypersensibilité retardée médiée par les lymphocytes T aux médicaments notamment les AINS, et les antibiotiques.

C'est un syndrome éruptif aigu défini par la morphologie des lésions. Cette définition purement clinique contribue à une nosologie encore confuse. L'éruption peut être invalidante quand elle s'associe à une atteinte muqueuse sévère (**figure 7**).



**Figure 7 : érythème polymorphe**

b) Histologie

L'image histologique la plus typique, observée dans les lésions bulleuses est une bulle sous-épidermique dont l'épiderme, constituant le toit, présente de nombreuses nécroses kératinocytaires.

**5.2.4 Syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell (nécrolyse épidermique toxique – NET)**

Le Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et le Syndrome de Lyell ou nécro lyse épidermique toxique (NET) sont les formes les plus graves des toxidermies et constituent des urgences dermatologiques pouvant compromettre le pronostic vital [21].

a) Physiopathologie

Le SJS et NET sont caractérisés par une destruction étendue des cellules épidermiques, parfois associée à une destruction d'autres épithélium (bronches, tubes digestif...)[21]. Leur physiopathologie associe: des mécanismes immunologiques (de type cytotoxiques à médiation cellulaire) à une toxicité direct du médicament, favorisée par des anomalies du métabolisme médicamenteux d'origine génétique (déficit de détoxification de certains métabolites réactif, acétylation lente) ou virale (en particulier l'infection par le VIH).

b) Les manifestations cliniques

Le délai d'apparition entre la prise médicamenteuse et la réaction est en moyenne de 7 à 21 jours [22].

□ Le syndrome de Stevens-Johnson se traduit cliniquement par **(figure 8)** : Des macules érythémateuses ou purpuriques, souvent confluentes, parfois en cocardes atypiques ('atypiques' car non papuleuses et/ou existence de 2 zones concentriques seulement).

Des localisations préférentielles : tronc, racine des membres ou parfois atteinte beaucoup plus diffuse.

Un pourcentage de surface cutanée décollée inférieur à 10% de la surface corporelle totale

□ Le syndrome de Lyell ou nécrolyse **(figure 9)** épidermique toxique se traduit cliniquement par :

Des bulles flasques, des zones de décollement épidermique laissant le derme à nu, surtout aux points de pression un pourcentage de surface cutanée décollée supérieur à 30% de la surface corporelle totale.

Une extension rapide des lésions cutanées en 2 à 3 jours, parfois en quelques heures, prenant un aspect en “ linge mouillé ”.



**Figure 8 : Syndrome de Stevens Johnson**



**Figure 9: syndrome de Lyell ou NET**

c) Histologie

Montre une nécrose de l'épiderme sur toute sa hauteur, se détachant d'un derme peu modifié (discret infiltrat lymphocytaire).

**Remarque** : Histologiquement et cliniquement, il existe un continuum entre SSJ et syndrome de Lyell qui ne sont actuellement distingués que par la surface d'épiderme nécrosé, facteur majeur de gravité. L'éruption s'étend en quelques jours, passant de SSJ à syndrome de Lyell.

5.2.5 Purpura vasculaire médicamenteux :

Les vascularités médicamenteuses sont liées à une hypersensibilité.

a) Physiopathologie et aspect clinique

Leur mécanisme correspond à une réaction de type III de la classification de Gell et Coombs, par dépôts de complexes immuns circulants (CIC) dans les petits vaisseaux cutanés [26].

Cliniquement, les vascularités sont constituées de lésions purpuriques, souvent infiltrés, prédominant aux membres inférieurs, certaines peuvent évoluer vers la nécrose, elles peuvent s'associer à des bulles hémorragiques et/ou à des lésions pseudo-urticariennes.

Les médicaments sont une cause rare du purpura par vascularité (10%).

b) histologie

L'histologie cutanée objective un infiltrat péri-vasculaire riche en polynucléaires neutrophiles au noyau pycnotique et une hyalinisation des cellules endothéliales et en immunofluorescence directe des dépôts vasculaires d'Ig et/ou de complément

c) Les médicaments les plus incriminés

Les principaux médicaments imputés sont l'allopurinol et les sulfamides.

## III- Les examens para-cliniques

---

a) L'examen histopathologique

Une biopsie cutanée pour examen histopathologique est pratiquée à chaque fois que la clinique seule s'avère insuffisante à l'établissement du diagnostic. Cet examen est particulièrement indiqué au cours des tumeurs cutanées et permet de préciser la nature de la tumeur et surtout son caractère bénin ou malin.

b) Les réactions d'immuno-fluorescence

Permettent de détecter la présence d'auto-anticorps dans le sang par la technique d'immuno-fluorescence indirecte (IFI) ou fixés à différents sites de la peau par l'immuno-fluorescence directe (IFD). Les réactions d'immuno-fluorescences sont indiquées en cas de suspicion de dermatoses auto-immunes en particulier les dermatoses bulleuses acquises et les collagénoses.

c) Les explorations allergologiques

Sont souvent nécessaires pour prouver le caractère allergique d'une dermatose et surtout pour préciser l'allergène en cause afin de l'éviter pour prévenir les récurrences.

-Les tests épi cutanés sont indiqués au cours des eczémas de contact en particulier professionnels.

-Les tests photo biologiques sont indiqués au cours des dermatoses par photosensibilisation.

d) Les examens mycologiques

Sont très utiles au cours des mycoses cutanées en particulier celles des cheveux: les teignes et des ongles: les onyxis.

e) Autres examens microbiologiques

Bactériologiques et virologiques.

# Matériel et méthodes

## I. Lieu de l'étude

Les patients concernés par cette étude ont consulté ou ont été hospitalisés aux services d'urgence, de réanimation et de médecine interne. Ces patients ont été ensuite recueillis par le service de dermatologie du CHU Hassan II de Fès.

## II. Type et période d'étude

C'est une étude descriptive longitudinale rétrospective, portant sur les dossiers des patients ayant développé la toxidermie médicamenteuse et qui sont confirmés par les examens histopathologique.

L'étude étend de janvier 2012 jusqu'à septembre 2014.

Le service pharmacologie toxicologie du laboratoire central de CHU dispose d'un système de collecte d'information, basée sur les fiches de la pharmacovigilance qui ont été explorés pour cette étude.

## III. Critères d'étude

- Le principal critère d'inclusion a été la découverte d'une lésion cutaneo muqueuse contemporaine à une prise médicamenteuse, sans autre cause susceptible d'expliquer cette lésion.
- La répartition des cas de la toxidermie médicamenteuse selon les services de médecine, réanimation, et urgence.
- La distribution des cas de la toxidermie médicamenteuse en fonction de la famille thérapeutique des médicaments supposée à l'origine de ces manifestations cutanées.

## IV. Méthode de recueil des données

### 1) Examen Clinique

Basé sur un interrogatoire (Annexe 1 : exploration de la fiche de pharmacovigilance) qui a permis :

- Recueillir les paramètres épidémiologiques : âge, sexe de patients.
- La recherche de(s) médicament(s) pris par chaque patient concerné de cette étude et qui peuvent être à l'origine des manifestations cutanées.

### 2) Données paracliniques

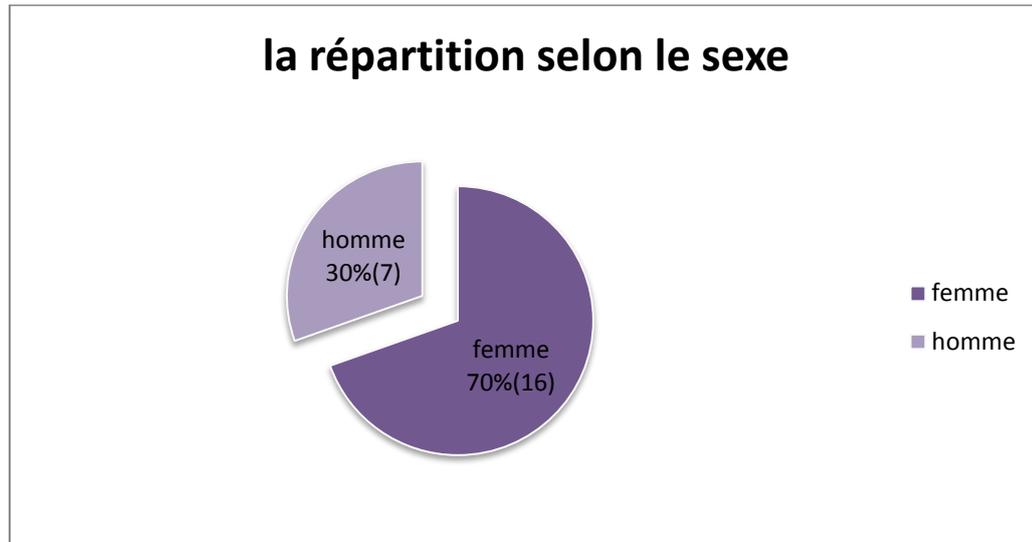
Parmi les 135 cas de toxidermie déclarés dans l'unité de pharmacovigilance depuis janvier 2012 jusqu'à avril 2015, il y a 23 cas qui ont fait la biopsie cutanée parmi les examens paracliniques utilisées au laboratoire de CHU Hassan II Fès.

# Résultats

## I. Les résultats épidémiologiques

### a) Répartition des cas de Toxidermie selon le sexe

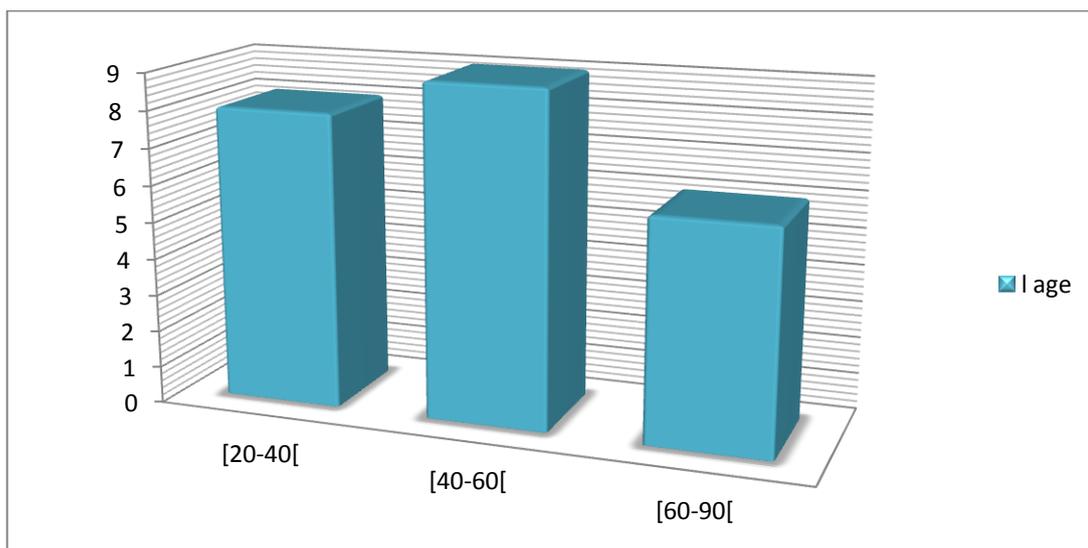
La répartition des cas de toxidermie médicamenteuse, montre la prédominance du sexe féminin (70%). Le sexe ratio était de 2,28 en faveur des femmes (**Figure 10**).



**Figure 10 : Répartition des manifestations cutanées selon le sexe**

### b) Répartition selon les tranches d'âge

La tranche d'âge la plus représentée dans notre série était comprise entre 40 et 60 ans avec 9 cas (**figure 11**).



**Figure 11 : Répartition des patients ayant développé la toxidermie selon les tranches d'âge**

## II. Résultats cliniques

### a) Répartition des patients selon les manifestations cliniques

La répartition des cas de la toxidermie médicamenteuse selon les manifestations cliniques (25cas) montre que l'érythème maculopapuleux occupe le premier rang des cas de la toxidermie médicamenteuse (36%) suivie d'un pourcentage de 28% de DESS syndrome (**tableau 2**).

**Tableau 2 : Fréquence des manifestations cutanées médicamenteuse**

gravité	Manifestation cliniques	Effectif	Pourcentage %
Bénignes (52%)	Erythème maculopapuleux	9	36
	urticaire	2	8
	Œdème de visage	2	8
Graves (48%)	DESS syndrome	7	28
	PEAG	3	12
	Steven Johnson	2	8
Total des cas		25	100

### b) Répartition selon les médicaments inducteurs de toxidermie

En général, les antibiotiques ont la fréquence la plus élevée (28%) dans la survenue des toxidermies suivie par les antigoutteux (20%) et Les antirhumatismaux (12%) (**tableau3**).

**Tableau3 : répartition selon les médicaments inducteurs des toxidermies**

Famille thérapeutique des molécules en cause	Nombres de cas	Pourcentage %
1. Les antibiotiques	7	28
2. Les antigoutteux	5	20
3. Les antirhumatismaux	3	12

4. Les antalgiques	2	8
5. Les antianémiques	2	8
6. Les antifongiques	2	8
7. Les anti-inflammatoires	1	4
8. Les antihypertenseurs	1	4
9. L'hypnotique de phytothérapie	1	4
10. Les antiépileptiques	1	4
Le nombre total	25	100

➤ Les effets indésirables de la famille des antibiotiques

A la prise des antibiotiques, l'effet PEAG est le plus présent avec un pourcentage de 42.86% (**tableau4**).

**Tableau 4 : les effets indésirables causés par les antibiotiques**

les effets indésirables	Effectifs	Pourcentages %
PEAG	3	42.86
Erythème maculopapuleux	2	28.58
Urticaire	1	14.28
DESS syndrome	1	14.28
Total	7	100

➤ Les effets indésirables de la famille des antigoutteux

Le DRESS Syndrome vient au premier rang des effets indésirable de la famille des antigoutteux par un pourcentage de 80% (**tableau5**).

**Tableau5 : les effets indésirables causés par les antigoutteux**

les effets indésirables	Effectifs	Pourcentages %
DESS syndrome	4	80
Erythème maculopapuleux	1	20
Total	5	100

- Les effets indésirables de la famille des antirhumatismaux

Pour la famille des antirhumatismaux, l'érythème maculopapuleux est l'effet le plus fréquent avec un pourcentage de 66.67% (**tableau 6**).

**Tableau6 : les effets indésirables causés par les antirhumatismaux**

Les effets indésirables	Effectifs	Pourcentage %
Erythème maculopapuleux	2	66.67
Œdème de visage	1	33.33
Total	3	100

- Les effets indésirables de la famille des antalgiques

Le Stevens Johnson est le seul effet dans la famille des antalgiques (**tableau 7**).

**Tableau7 : les effets indésirables causés par les antalgiques**

L'effet indésirable	Effectif	Pourcentage %
Stevens Johnson	2	100

- Les effets indésirables de la famille des antianémiques

Les antianémiques peuvent causer les deux effets au même pourcentage 50% (**tableau 8**).

**Tableau8 : les effets indésirables causés par les antianémiques**

Les effets indésirables	Effectif	Pourcentage %
Erythème maculo-papuleux	1	50
DESS syndrome	1	50
Total	2	100

- Les effets indésirables de la famille des antifongiques

L'érythème maculopapuleux est le seul effet causé par les antifongiques (**tableau 9**).

**Tableau9 : les effets indésirables causés par les antifongiques**

L'effet indésirable	Effectif	Pourcentage %
Erythème maculopapuleux	2	100

- Les effets indésirables de la famille des anti-inflammatoires

L'érythème maculopapuleux est le seul effet causé par les anti-inflammatoires (**tableau10**).

**Tableau10 : les effets indésirables causés par les anti-inflammatoires**

L'effet indésirable	Effectif	Pourcentage %
Erythème maculopapuleux	1	100

- Les effets indésirables causés par les antihypertenseurs

L'urticaire est le seul effet causé par les antihypertenseurs (**tableau11**).

**Tableau11 : les effets indésirables causés par les antihypertenseurs**

L'effet indésirable	Effectif	Pourcentage %
Urticaire	1	100

- Les effets indésirables de la famille des antiépileptiques

Le DRESS Syndrome est le seul effet causé par les antiépileptiques (**tableau12**).

**Tableau12 : les effets indésirables causés par les antiépileptiques**

L'effet indésirable	Effectif	Pourcentage %
DRESS Syndrome	1	100

- Les effets indésirables causés par les hypnotiques de phytothérapies

L'œdème de visage est le seul effet causé par les hypnotiques de phytothérapies (**tableau13**).

**Tableau13 : les effets indésirables causés par les hypnotiques de phytothérapies**

L'effet indésirable	Effectif	Pourcentage %
Œdème de visage	1	100

### III. Les résultats paracliniques

Parmi les résultats para-cliniques utilisés pour la toxidermie médicamenteuse, on a pu récupérer seulement les résultats de l'examen histopathologique depuis le laboratoire d'anatomo-pathologie au sein de CHU Hassan II Fès.

- Rappel de la structure histologique d'un sujet sain

Le derme, qui avec l'épiderme sus-jacent et l'hypoderme sous-jacent forment la peau, c'est un tissu appartenant au groupe des tissus conjonctifs, dont il partage les caractères généraux, on y observe au microscope des cellules éparpillées au sein d'un matériel extracellulaire (figure 12).



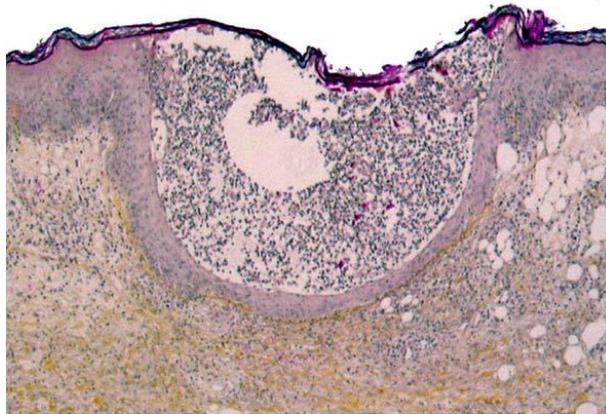
**Figure 12 : Coupe histologique de la peau**

a) l'étude histologique selon l'effet indésirable

1) L'effet de PEAG

Il s'agit d'un tissu cutané revêtu par un épithélium régulier, avec présence de quelques foyers de nécrose kératinocytaire, riches en polynucléaires neutrophiles et éosinophiles (**figure 12**).

Le derme abrite un infiltrat inflammatoire modère fait de polynucléaires éosinophiles avec des polynucléaire neutrophiles à disposition périvasculaire.

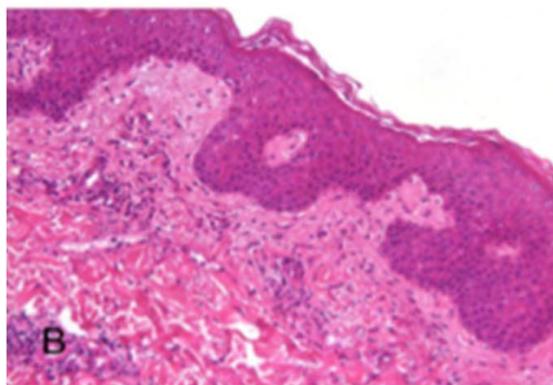


**Figure 13 : coupe histologie de l'effet PEAG**

2) L'effet d'érythème polymorphe

Il s'agit d'un tissu cutané revêtu par un épithélium malpighien régulier, siège de multiples images de nécrose kératinocytaire (**figure 13**).

Le derme superficiel est le siège d'un infiltrat inflammatoire comportant des lymphocytes et des polynucléaires éosinophiles à disposition périvasculaire.



**Figure14 : Coupe histologique de l'effet érythème polymorphe**

### 3) L'effet d'urticaire

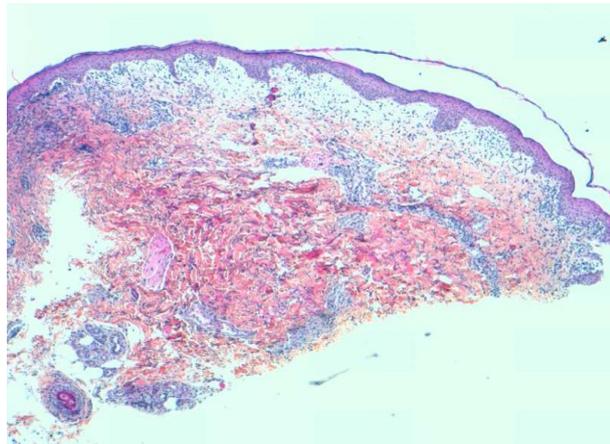
Montre un tissu cutané revêtu d'un épiderme régulier, un exocytose d'éléments inflammatoires lymphocytaires et d'une nécrose kératinocytaire sont observées.

Le derme superficiel est remanié par un infiltrat inflammatoire à prédominance lymphocytaire avec présence de rares polynucléaires éosinophiles cet infiltrat prédomine en périvasculaire.

### 4) L'effet de DRESS Syndrome

Il s'agit d'un tissu cutané revêtu par un épithélium malpighien régulier, riches en polynucléaires neutrophiles et éosinophiles (**figure 14**).

Le derme est le siège d'un infiltrat inflammatoire à disposition périvasculaire, riches en polynucléaires éosinophiles et neutrophiles sans signe de vascularité.

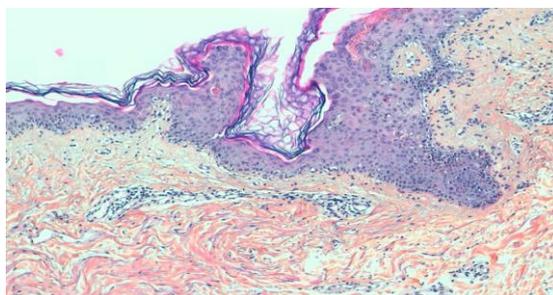


**Figure 15 : coupe histologique de l'effet DRESS Syndrome**

### 5) L'effet de Steven Johnson

Il s'agit d'un tissu cutané siège d'un décollement dermo-épidermique, l'épithélium malpighien comporte de nombreuses images de nécrose kératinocytaire monocellulaire ou regroupée en amas (**figure 15**).

Le derme superficiel est également remanié par les mêmes éléments inflammatoires polymorphes comportant des lymphocytes et des polynucléaires éosinophiles.



**Figure 16: Coupe histologique de l'effet de Steven Johnson**

Les aspects histologiques sont compatibles avec les différents types de toxidermie médicamenteuse.

# Discussion

## 1) Fréquence

- Les réactions cutanées sont les plus fréquentes des effets secondaires des médicaments, environ 20 % est la fréquence des notifications spontanées d'accidents médicamenteux ; cette fréquence rend la toxidermie médicamenteuse parmi les effets indésirables les plus fréquents [26].
- Dans notre série, les toxidermies les plus fréquentes sont les exanthèmes maculopapuleux (36% des cas chez nos patients) et DESS syndrome (28%).

## 2) Sexe

- Pour la plupart des cas de la toxidermie médicamenteuse, il existe une prédominance féminine.
- Toutefois les études concordent sur le fait que la consommation de médicaments par les femmes est plus importante que celle des hommes, tel était le cas dans notre série avec un sexe ratio de 2.28
- Le rôle du sexe dans l'apparition de réactions cutanées médicamenteuses n'est pas entièrement clarifié. La différence de la pharmacocinétique, les facteurs hormonaux, la tendance des femmes à consommer plus de médicaments, en particuliers par automédication, et le fait de consulter plus fréquemment les médecins que les hommes sont des facteurs bien identifiés. De plus, les facteurs morphologiques et la clairance hépatique réduite chez les femmes peuvent jouer également un rôle différent entre les 2 sexes [28][29][30].

## 3) Age

- D'après les études menées par les auteurs (FISZENSON [31], PUDUKADAN [34] et MASMOUDI [32]) ; Les manifestations cutanées d'origine médicamenteuse touchent souvent les sujets jeunes.
- Dans notre série, la tranche d'âge la plus touchée est située entre 40 et 60 ans dans 43% des cas. cette constatation est retrouvée également dans la littérature et elle est expliquée par l'augmentation de la consommation des médicaments avec l'âge.

## 4) Données cliniques

- La toxidermie bénigne la plus fréquente est représentée par l'exanthème maculopapuleux (36% dans notre série). Ceci est du à l'augmentation de l'effectif des médicaments incriminés dans cette éruption.
- Les réactions graves peuvent mettre en jeu le diagnostic vital notamment le DRESS Syndrome (28% dans notre série, contrairement à d'autres séries notamment de FISZENSON avec 10% des cas [31]).

Nos résultats montrent une différence avec les données de la littérature [32].

- Les classes médicamenteuses incriminées répertoriées dans notre étude sont souvent les mêmes que dans la plupart des études de la littérature [32] [31], avec cependant des variations dans les pourcentages respectifs selon la structuration des études.

De notre côté, nous retrouverons par ordre décroissant les antibiotiques (28%), suivis par les antalgiques (20%) et les antipyrétiques (8%). Les mêmes résultats ont été notés par MASMOUDI [32].

Il s'avère au regard des résultats de notre étude, comme c'est confirmé dans la littérature, que les antibiotiques constituent la classe médicamenteuse la plus pourvoyeuse d'effets indésirables cutanés.

Cette surreprésentation des antibiotiques dans nos populations d'étude s'explique peut-être par une surconsommation de cette classe dans notre région.

### 5) Les examens para cliniques

La comparaison de nos résultats avec ceux de la littérature montrent une similitude dans la diversité des formes para cliniques (histologie cutanée).

Tableau 14: Comparaison des aspects histologiques

Type de toxidermie	Aspect histologique dans bibliographie	Notre étude
PEAG	Histologie cutanée montre une pustule intraépidermiques et/ou sous-cornées avec parfois une nécrose focale des kératinocytes, un oedème du derme papillaire et de façon inconstante une vasculite et/ou un infiltrat périvasculaire comportant des éosinophiles	un tissu cutané régulier, avec présence de quelques foyers de nécrose kératinocytaire, riches en polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. Le derme abrite un infiltrat inflammatoire de polynucléaires éosinophiles et des neutrophiles à disposition périvasculaire.
Erythème polymorphe	Peu spécifique : infiltrat lymphohistiocytaire périvasculaire, avec parfois extravasation des globules rouges. Une vacuolisation de la membrane basale, une nécrose kératinocytaire, une exocytose lymphocytaire sont en faveur du diagnostic. [9]	un tissu cutané revêtu par un épithélium malpighien régulier, siège de multiples images de nécrose kératinocytaire. Et un infiltrat inflammatoire comportant des lymphocytes et des polynucléaires éosinophiles à disposition périvasculaire.
Urticaire		Un tissu cutané revêtu d'un épiderme régulier, un exocytose d'éléments inflammatoires lymphocytaires et d'une nécrose kératinocytaire sont observées.
DRESS Syndrome	Non spécifique, elle montre un infiltrat lymphocytaire parfois dense, voire épidermotrope avec parfois des atypies cellulaires peuvent parfois prêter à confusion avec un pseudolymphome.	un tissu cutané revêtu par un épithélium malpighien régulier, riches en polynucléaires neutrophiles et éosinophiles
Syndrome de Steven Johnson	Montre une nécrose de l'épiderme sur toute sa hauteur, se détachant d'un derme peu modifié (discret infiltrat lymphocytaire).	Un tissu cutané l'épithélium malpighien comporte de nécrose kératinocytaire. Le derme superficiel comporte des polynucléaires éosinophiles.

## Conclusion

L'action du médicament peut aller au-delà de l'effet souhaité, et beaucoup de médicaments d'usage courant peuvent induire des effets secondaires (toxidermie).

Les toxidermies ou réactions cutanées médicamenteuses sont des éruptions cutanées liées à la prise de médicaments. Leur forme clinique et leur gravité sont extrêmement variables. Par conséquent, les toxidermies constituent un réel problème de santé publique à cause de leur fréquence de plus en plus élevée et de la sévérité potentielle de leur tableau clinique.

Ce travail nous a permis de :

- Dégager le profil épidémiologique des toxidermies,
- Répertorier les médicaments en cause,
- Décrire les tableaux cliniques observés
- L'étude d'examens histologiques des différents effets.

Ainsi nous avons pu relever durant notre étude :

- La grande fréquence chez les sujets de 40-60 ans
- La prédominance de ces réactions chez les femmes avec 70%
- Les principaux médicaments incriminés ont été : les antibiotiques (28%), antigoutteux (20%) et les antalgiques (8%) .
- Un polymorphisme des aspects cliniques : l'EMP (36%), l'urticaire (8%), le syndrome de Steven Johnson (8%), le PEAG (12%), DRESS Syndrome (28%).
- L'aspect histologique de chaque effet pour confirmer la présence de toxidermie médicamenteuse.

## BIBLIOGRAPHIE

1. TAVASSOULI N, (2010). Nouvelle Méthodes de Mesure du Risque Médicamenteux en Pharmacovigilance. Thèse en vue de l'obtention du doctorat de l'université de Toulouse.
2. Barbaud A, (2007). Prise en charge globale des toxidermies. Ann Dermatol Venereol ; 134 :391-401
3. Lamsyah H, Aliou Z, Ait ougharoui M, (2006). Diagnostic des toxidermies médicamenteuses. Esperance médicale ; 13(125) :153 6.
4. Pitche P, Ategbó S, Gbadoe A, (1997) toxidermies bulleuses et infection à VIH en milieu hospitalier à Mome (Togo). Bull Soc Pathol Exot ;90 (3) :186-8
5. Revuz J, Pens OD, roujeau jc, (1987). Toxic epidermal necrolysis : clinical finding and pronostic factors in 87 patients. Arch dermatol; 23:1039-1058.
6. Chaabane, A. aouam, K. belhadjali, H. boughattas, M.chakroun,(2009). Les effets indésirables des médicaments : expérience de l'unité de pharmacovigilance de MANASTIR. Page de 7 à 25
7. BEGAUD B, EVREUX J, JOUGLARD J, LAGIER G. (1985). Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. Thérapie ; 40 :111-1 18
8. Raison .P, N.bardaud, A.Demoly, P(2003). Sémiologie des toxidermies de mécanisme immunoallergique.
9. Régnier RE, (2009). Facteurs de risque d'infection cutanée grave chez les patients traités par une biothérapie pour un rhumatisme inflammatoire. thèse pour le doctorat en médecine diplôme d'état à la faculté de médecine paris Descartes
10. Fumal I, Sriha B, Paquet P, (2001). les toxidermies iatrogènes, une rançon de la quête de la santé. Med Liège, 56 ; 583-591.
11. roujeau J-C. ( créteil), J.-M. BONNETBLANC (limoge), J.-L. SCHMUTZ (Nancy), B. CRICKX (Paris, Bichat), (2002). Iatrogénie diagnostic et bprévention toxidermies médicamenteuses. Ann Dermatol Venereol ; 129 :2S1632-2S169
12. Dean J. Naisbitt, (2004). Drug hypersensitivity reactions in skin : understanding mechanisms and the developmeny of diagnostic and predictive tests. Toxicology 194; 179-196
13. Thielen A. et Laurence T., (2008). Les toxidermies médicamenteuses. Rev Med Suisse ; 4 :1671-5
14. Yawalkar, N., Shrikhande, M, Hari, Y. Nievergelt, H, Braathem, L.R, Pichler, W.J (2000). Evidence for a role for IL-5 and geotaxis in activating and recruiting eosinophils in drug-induced coetaneous eruptions. J. Allergy clin .Immuno. 1171-1176
15. VAILLANT L. (2000). Mécanisme des réactions cutanées aux médicaments. La revue du praticien ; 50 : 1294-1298
16. (2003). Listes des médicaments responsables de toxidermies. Ann Dermatol Venereol ; 130 : 941-4
17. Clive E, H Grattan, (2002). Chronic urticaria, J Am Acad Dermatol. 46: 645-57

18. MATHELIER-FUSADE P. (2003). Urticaires chroniques d'origine médicamenteuses. *Ann Dermatol Venerol* ; 130 :1S31-4
19. (2005). Item n° 181 : Iatrogénie. Diagnostic et prévention : toxidermies médicamenteuses. Module 11 : Synthèse clinique et thérapeutique. *Ann Dermatol Venerol* ; 132 :7S160-7S166.
20. LE NOUAIL P. VISEUX V., CHABY G., BILLET A., DENOEUX J.P., LOK C., (2006). DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) après traitement par imatinib (GLIVEC). *Ann Dermatol Venerol*; 133:686-8
21. Frederick A. Pereira MD, a, b Adarsh Vijay Mudgil, MD, a and David M. Rosmarin, MDc, (2007). Toxic epidermal necrolysis? *J Am Acad Dermatol* ; 56: 181-200.
22. (2000). *Annales de Dermato-Vénérologie*, hors série n°1, 127 : A46-52
23. Britschgi, M, Steiner, (2003). Toxidermies médicamenteuses: Iatrogénie. Diagnostic et prévention. *Ann Dermatol Venerol* ; 130 : 3S159-3S164
24. L. MACHET, L. MARTIN, L/ VAILLANT, (2001). Pustulose exanthématique aiguë généralisée. *Ann Dermatol Venerol* ; 128 :739
25. E. BEGON, J.-C. ROUJEAU, (2004). Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). *Ann Dermatol Venerol* ; 131 :293-7
26. P. Guilpain, Y. Chanseaud, M.-C. Tamby, A.Mahr. Servettaw, L. Ghillevin, L.Mouthon. (2005). Pathogénie des vascularites systémiques primitives (I): vascularites ANCA-positives. *Presse Med* 2005 ; 34: 1013-22
27. (2005). Modules transdisciplinaires : module 11 : Synthèse clinique et thérapeutique. Item n° 181 : Iatrogénie. Diagnostic et prévention : toxidermies médicamenteuse. *Ann Dermatol Venerol*. Pages 32 : 7S160-7S166.
28. Bigby M, (2001). Rates of coetaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol* ; 137: 765-70
29. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G, (1985). Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. *Thérapie* ; 40 : 111-8
30. Rademaker M, (2001). Do women have more qdverse drug reactions ? *Am J Clin Dermatol* ; 2: 349-51
31. F. Fiszenson-albala, v.auzerie, e.mahe, r.farinotti, c.durand-stocco, B.crickx and v. descamps, (2003). Epidemiology and health services research a 6- Month prospective survey of coetaneous drug reactions in a hospital setting. *British journal of dermatology*; 149: 1018-1022
32. Masmoudi, (2007). Toxidermie; Tunisie (CHU Sfax), Congrès maghrébin
33. L. - F. Li and C.Ma, (2006). Epidemiological study of severe cutaneous adverse drug reactions in a city district of China. *Clinical and Exparimental Dermatology*. 31, 642-647
34. Pudukadan d, Khappa dv,(2004). Adverse cutaneous grug reactions: clinical pattern and causative agent in a tertiary care center in south India. *Indian journal Dermatol. Venerol leprol*; 70, 20-4

## Liste des abréviations

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

AIN : Anti- inflammatoire

EMP : Exanthème maculopapuleux

EPF : Erythème pigmenté fixe

SSJ : syndrome de Stevens Johnson

NET : Nécrolyse épidermique toxique

PEAG : Pustulose Exanthématique Aigue Généralisé

TM : Toxidermie Médicamenteuse

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

JDE : Jonction dermo-épidermique

## Liste des figures

Figure 1 : structure de la peau .....	3
Figure 2 : exanthème maculopapuleux.....	5
Figure 3 : urticaire superficielle.....	7
Figure 4 : œdème de Quincke.....	7
Figure 5 : Pustulose exanthématique aiguë généralisé.....	8
Figure 6 : le syndrome d’hypersensibilité médicamenteuse(DRESS).....	9
Figure 7 : érythème polymorphe.....	10
Figure 8 : Syndrome de Stevens Johnson.....	11
Figure 9: syndrome de Lyell ou NET.....	11
Figure 10 : Répartition des manifestations cutanées selon le sexe.....	14
Figure 11 : Répartition des patients ayant développé la toxidermie selon les tranches d’âge.....	14
Figure 12 : coupe histologique d’une peau saine.....	19
Figure 13 : coupe histologie de l’effet PEAG.....	20
Figure 14 : coupe histologie de l’effet érythème polymorphe .....	20
Figure 15 : coupe histologie de l’effet DRESS Syndrome.....	21
Figure 16 : coupe histologique de l’effet de Steven Johnson.....	21

## Liste des tableaux

Tableau 1: mécanismes pharmacologiques des réactions cutanées aux médicaments

Tableau2 : Fréquence des manifestations cutanées médicamenteuse

Tableau3 : répartition selon les médicaments inducteurs des toxidermies

Tableau 4 : les effets indésirables causés par les antibiotiques

Tableau5 : les effets indésirables causés par les antigoutteux

Tableau6 : les effets indésirables causés par les antirhumatismaux

Tableau7 : les effets indésirables causés par les antalgiques

Tableau8 : les effets indésirables causés par les antianémiques

Tableau9 : les effets indésirables causés par les antifongiques

Tableau10 : les effets indésirables causés par les anti-inflammatoires

Tableau11 : les effets indésirables causés par les antihypertenseurs

Tableau12 : les effets indésirables causés par les antiépileptiques

Tableau13 : les effets indésirables causés par les hypnotiques de phytothérapies

Tableau 14: la comparaison des aspects histologiques