

DIU de Dermatologie Pédiatrique

Cours n°22-2

# Toxidermies chez l'enfant

Claire Bernier

Service de Dermatologie

CHU de Nantes



# INTRODUCTION

Les réactions cutanées chez l'enfant, dans un contexte de prise médicamenteuse, sont très fréquentes et l'hypothèse d'une allergie médicamenteuse est donc souvent soulevée. Selon les études 1 à 10% des enfants auraient présenté une éruption cutanée lors d'un traitement par bêtalactamines et 10% des parents suspectent une allergie médicamenteuse chez leur enfant. Pourtant lorsque les enfants bénéficient d'explorations allergologiques (tests cutanés et tests de provocation orale) on observe moins de 10% de récurrence de l'éruption : 6,8% selon *Caubet et al. (1)*, 6% selon *Moral et Al (2)*. En effet les infections sont fréquentes chez l'enfant, en particulier les infections virales. Elles sont le plus souvent un diagnostic différentiel de l'allergie médicamenteuse mais peuvent jouer aussi un rôle de co-facteur. Ce phénomène est bien connu dans le contexte de l'infection à Epstein Barr Virus où la prise d'aminopénicilline peut déclencher un exanthème. On connaît également le rôle de certains virus (HHV6, EBV, CMV...) dans la survenue des DRESS. Les hypersensibilités retardées sont également plus fréquentes chez les patients infectés par le VIH ou le CMV.

Il est donc important de savoir reconnaître les situations évocatrices d'allergie médicamenteuse afin de ne pas mettre en danger les enfants mais **à l'inverse il est fondamental de ne pas porter le diagnostic d'allergie en excès**, ce qui est très préjudiciable pour les prises en charge thérapeutiques ultérieures. Une bonne connaissance sémiologique et allergologique permet de résoudre de nombreuses situations et d'adresser les patients à l'allergologue de façon pertinente.

## 1. Classification des réactions allergiques

On classe les réactions allergiques en quatre grandes catégories, selon leur mécanisme physiopathologique : classification de Gell et Coombs revisitée par Pichler (3) (Tableau 1).

Les réactions médicamenteuses les plus fréquentes sont les réactions de type I et IV de la classification.

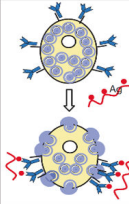
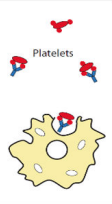
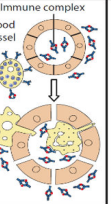
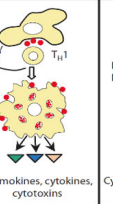
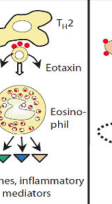
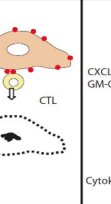
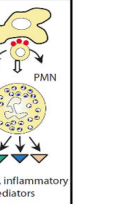
|                                             | Type I                                                                                                      | Type II                                                                                                                  | Type III                                                                                                     | Type IVa                                                                                                     | Type IVb                                                                                            | Type IVc                                                                                         | Type IVd                                                                                             |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Immune reactant</b>                      | IgE                                                                                                         | IgG                                                                                                                      | IgG                                                                                                          | IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ (T <sub>H</sub> 1 cells)                                                       | IL-5, IL-4/IL-13 (T <sub>H</sub> 2 cells)                                                           | Perforin/granzyme B (CTL)                                                                        | CXCL8, GM-CSF (T cells)                                                                              |
| <b>Antigen</b>                              | Soluble antigen                                                                                             | Cell- or matrix-associated antigen                                                                                       | Soluble antigen                                                                                              | Antigen presented by cells or direct T-cell stimulation                                                      | Antigen presented by cells or direct T-cell stimulation                                             | Cell-associated antigen or direct T-cell stimulation                                             | Soluble antigen presented by cells or direct T-cell stimulation                                      |
| <b>Effector</b>                             | Mast cell activation<br> | FCR+ cells (phagocytes, NK cells)<br> | FCR+ cells Complement<br> | Macrophage activation<br> | Eosinophils<br> | T cells<br> | Neutrophils<br> |
| <b>Example of hypersensitivity reaction</b> | Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis                                                             | Hemolytic anemia, thrombocytopenia (e.g., penicillin)                                                                    | Serum sickness, Arthus reaction                                                                              | Tuberculin reaction, contact dermatitis (with IVc)                                                           | Drug Reaction with eosinophilia and systemic symptoms, Maculopapular exanthema with eosinophilia    | Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis, Fixed drug eruption, Hepatitis              | Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, Behçet's disease                                         |

Tableau 1 : Classification de Pichler

- Allergie de type I ou allergie immédiate

Elle fait intervenir des immunoglobulines E (IgE) spécifiques d'un antigène, qui vont ensuite se fixer aux mastocytes, entraînant leur dégranulation.

Les symptômes surviennent **immédiatement ou dans l'heure** qui suit la prise médicamenteuse.

Au niveau cutané le tableau est celui d'une **urticaire et/ou d'un angioœdème**. Les lésions cutanées sont œdémateuses, mobiles, fugaces. Chez l'enfant les lésions d'urticaire sont volontiers annulaires et parfois ecchymotiques ([photo 1](#))



*Photo 1 : urticaire*

La réaction cutanée peut être précédée d'un **prurit palmoplantaire**, qui oriente fortement vers un mécanisme allergique.

Les autres symptômes à rechercher sont une rhinoconjonctivite, un bronchospasme, des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, douleur abdominale), des signes d'anaphylaxie (tachycardie, chute tensionnelle, choc).

Tous les médicaments peuvent donner des allergies immédiates mais chez l'enfant les médicaments les plus souvent imputables sont prioritairement les antibiotiques de la famille des bêtalactamines puis le paracétamol et les AINS et enfin les antibiotiques autres que les bêtalactamines.

- Allergie de type IV ou allergie retardée

On parle d'hypersensibilité retardée ou **toxidermie médicamenteuse**.

Il s'agit de réactions à médiation cellulaire qui font intervenir les lymphocytes T.

La réaction survient **plusieurs heures ou jours** après le premier contact avec le médicament.

Plusieurs tableaux se distinguent selon l'aspect clinique, le délai de survenue et le mécanisme physiopathologique : l'exanthème maculo-papuleux, la pustulose exanthématique aiguë généralisée, le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS, le syndrome de Stevens Johnson/Lyell (nécrolyse épidermique toxique), l'érythème pigmenté fixe.

## 2. Description des différentes toxidermies

---

### 2.1. Exanthème maculo papuleux (EMP)

Il s'agit de la plus fréquente des toxidermies, elle toujours bénigne.

L'éruption survient classiquement 4 à 14 jours (classiquement : **J8**) après le début de la prise médicamenteuse.

Les médicaments imputables chez l'enfant, en cas de toxidermie à type d'EMP, sont généralement les antiépileptiques (carbamazepine, lamotrigine, phénytoïne) et les antibiotiques (pénicillines, céphalosporines, et sulfamides).

- **Clinique :**

- Lésions cutanées érythémateuses, maculeuses et/ou papuleuses, fixes, avec intervalles de peau saine ou non (rash). (*photos 2 et 3*)
- Atteinte prédominante du tronc et de la racine des membres (rarement visage)
- Prurit fréquent

Pour parler d'EMP il faut avoir recherché l'**absence de signes de gravité** :

- Pas de fièvre
- Pas d'AEG (enfant geignard, non tonique)
- Pas d'atteinte muqueuse
- Pas de décollement cutané

L'évolution est favorable en quelques jours après arrêt du médicament imputable



*Photos 2 : exanthème maculopapuleux*



*Photos 3 : exanthème maculopapuleux*

Les **diagnostics différentiels** sont principalement les éruptions d'origine **virale**. Seulement 10% à 20 % des EMP sont induits par un médicament chez l'enfant.

De nombreux virus sont pourvoyeurs d'EMP. Les plus classiques sont le virus de la rougeole et de la rubéole, l'HHV6, l'EBV, le CMV mais également certains enterovirus. Le risque d'éruption cutanée lors d'une infection à EBV augmenterait de 23% à 33% en cas de prise d'antibiotiques, et ce particulièrement en cas de prise d'amoxicilline

## 2.2. La pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)

Elle est très rare chez l'enfant mais doit être reconnue car elle souvent confondue avec une infection.

Le début est brutal **1 à 4 jours** après la prise du médicament.

Les médicaments les plus pourvoyeurs chez l'enfant sont la **pristinamycine** et l'**amoxicilline**.

- Clinique (*photo 4*)

- **Fièvre** élevée
- Érythème scarlatiniforme, prédominant aux **grands plis** (axillaires, inguinaux)
- **Pustules** amicrobiennes, millimétriques, à rechercher prioritairement dans les plis
- Parfois décollement très superficiel, sous corné (*photo 5*)



Photo 4 : PEAG Pustules millimétriques sur fond érythémateux



Photo 5 : PEAG La coalescence des pustules entraîne un décollement superficiel

Le bilan biologique retrouve de façon quasi constante une **hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles**.

Le pronostic est bon avec une évolution rapidement favorable en 1 à 2 semaines après l'arrêt du médicament imputable avec une desquamation fine superficielle en « collerette ».

L'examen histologique cutané (s'il est réalisé et loin d'être obligatoire) montre des pustules intraépidermiques ou sous-cornées accompagnées d'un œdème dermique, d'un infiltrat neutrophilique et/ou éosinophilique périvasculaire ou d'un foyer de nécrose kératinocytaire.

Plus souvent que chez l'adulte où la cause médicamenteuse est retrouvée dans la quasi-totalité des cas, chez l'enfant les causes infectieuses seraient plus fréquentes : streptocoque, infections virales (Coxsackie virus, Epstein Barr Virus) l'antibiotique pouvant en cas de co-administration précipiter la réaction. Les tests cutanés sont d'une grande utilité pour confirmer le rôle déclenchant du médicament.

Les principaux diagnostics différentiels chez l'enfant sont non pas tant le psoriasis pustuleux (comme chez l'adulte), que les folliculites, l'impétigo, l'eczéma impétiginisé, la scarlatine et surtout l'épidermolyse staphylococcique ou SSSS et le DRESS pustuleux. Si certains proposent des



dermocorticoïdes pour accélérer la disparition des lésions, dans la majorité des cas l'évolution est spontanément favorable avec des émollients simples.

## 2.3. Syndrome de Stevens–Johnson et syndrome de Lyell (Nécrolyse Epidermique Toxique)

Toxidermie très rare (2/1 000 000 personnes/an dont 20% des cas chez l'enfant) mais qui reste très grave.

Les dernières études retrouvent une incidence du SJS/Lyell pédiatrique aux USA comprise entre 0,5 à 6,3/100 000 avec un taux de mortalité à 0,8% (0,3% pour le SJS jusqu'à 4,2% pour la NET), qui semble plus élevé chez les jeunes enfants (0-5 ans) (4). Une autre étude récente retrouve une incidence entre 0,4 à 5,3/million d'enfants par an avec un taux de mortalité variant de 0% pour le SJS à 15,1% pour la NET (5).

Le délai de survenue entre l'introduction du médicament et le début des symptômes est de 4 à 28 jours. L'étiologie médicamenteuse est la plus fréquente chez l'enfant dans 60 à 100% des cas (6), avec comme principaux médicaments inducteurs (7) les antibiotiques de type sulfamides antibactériens, les anti comitiaux (carmabazepine, phenobarbital, lamotrigine) puis les AINS. Les causes infectieuses, rares chez l'adulte, semblent plus fréquentes chez l'enfant. Cependant, l'imputabilité de ces agents infectieux est parfois incertaine, d'autant que certains virus peuvent se répliquer lors de toxidermies et que les pathologies virales sont plus fréquentes dans la population pédiatrique. De plus, il existe une confusion dans la littérature entre SJS et érythème polymorphe. Les NET idiopathiques ne sont pas rares chez l'enfant (5 à 17% des cas) (8).

### • Clinique (Photos 6 à 11)

Les premiers symptômes (phase prodromique) sont peu spécifiques : pharyngite, brûlures oculaires, dysphagie, toux, douleurs buccales puis le tableau se complète rapidement dans les 48 ou 72 heures avec :

- **Fièvre élevée**
- **AEG ++**
- **Lésions cutanées douloureuses** : pseudo-cocardes érythémateuses, foncées, macules purpuriques, lésions vésiculo-bulleuses.
- **Signe de Nikolsky** (décollement complet de l'épiderme par simple frottement), décollement dit « en linge mouillé »



Photo 11 : Signe de Nikolsky

- Erosions retrouvées sur au moins 2 **muqueuses** (conjonctivite, kératite, chéilite hémorragique, ulcérations buccales, nasales, génitales, anales).



*Photo 6 : SJS au Lamictal avec conjonctive et chéilite érosive*



*Photo 7 : SJS - Conjonctivite et chéilite, zone de décollement au niveau de la joue, bulle au niveau du menton*

L'examen de toutes les muqueuses doit être systématique : oropharyngée, nasopharyngée, ophtalmologique, nasale, anale, génitale.



*Photo 10 : Atteinte de la muqueuse génitale. Lésion en pseudo cocarde de la cuisse droite*

L'atteinte cutanée initiale concerne le plus fréquemment le tronc, la face et la racine proximale des membres avec une extension au reste du tégument rapide en 4 à 5 jours.

On parle de syndrome de Stevens-Johnson lorsque la zone décollée (ou décollable) est inférieure à 10%, et de syndrome de Lyell lorsqu'elle est supérieure ou égale à 30%.



Photos 8 et 9 : Eruption érythémato violacée et zones bulleuses sur le bras et la main

On parle de syndrome de chevauchement (overlap) entre 10% à 29%

- Atteintes viscérales possibles en particulier digestives et bronchiques.

Le bilan paraclinique initial doit rechercher des troubles hydro-électrolytiques et des signes de défaillance viscérale.

Le bilan étiologique comporte un bilan infectieux large avec sérologies virales et PCR sanguines (virus Epstein-Barr, CMV, HSV1 et 2, HHV6, Parvovirus B19, adénovirus, entérovirus), sérologie *Mycoplasma pneumoniae*, écouvillon nasopharyngé pour recherche des virus respiratoires, de *Mycoplasma pneumoniae* et *Chlamydiae pneumoniae*, écouvillons cutanés avec PCR (HSV, VZV, entérovirus). En l'absence d'étiologie retrouvée, une analyse toxicologique complète est indiquée, ainsi qu'un bilan auto-immun notamment pour les diagnostics différentiels.

La biopsie cutanée est indispensable pour confirmer le diagnostic : elle doit comporter un examen histologique et une immunofluorescence directe.

L'histologie retrouve une nécrose kératinocytaire sur toute la hauteur de l'épiderme.

L'immunofluorescence directe, négative, permet d'éliminer les autres dermatoses bulleuses autoimmunes, en particulier une DIGAL.

• Les complications possibles à la phase aigüe sont :

- Les troubles hydroélectrolytiques
- Les atteintes viscérales :
  - Pulmonaires +++
  - Digestives
  - Rénales
  - Hématologiques (SAM)
- Les complications infectieuses +++



Le taux de mortalité est élevé jusqu'à 22% pour le syndrome de Lyell.

La réépidermisation est obtenue en 10 à 30 jours mais les séquelles tardives sont fréquentes

Les principales **séquelles** sont **oculaires**, entraînant un handicap fonctionnel majeur : pouvant aller du syndrome sec à la cécité.

Il existe fréquemment des troubles psychologiques équivalents à des syndromes de stress post traumatiques.

- Autres complications :
  - Troubles pigmentaires
  - Troubles des phanères (dystrophies unguéales, alopecie...)
  - Séquelles génitales (séquelles fibrosantes : phimosis, synéchies, dyspareunies...)
  - Anomalies dentaires : ce point sera particulièrement important à prendre en charge chez les enfants car il peut exister des anomalies secondaires de la dentition définitive.
  - Atteinte pulmonaire

Il a été démontré que l'arrêt précoce du médicament imputable améliorerait le pronostic de façon significative. Il est donc fondamental de savoir identifier les molécules possiblement imputables pour les arrêter au plus vite et réaliser une déclaration à la pharmacovigilance.

- **Diagnostiques différentiels**

- Erythème polymorphe : Il s'agit d'une maladie cutanéomuqueuse rare, post infectieuse (le plus fréquemment secondaire à *mycoplasme pneumoniae* chez l'enfant, ou HSV notamment dans les EP récidivants). Cliniquement, on retrouve des lésions cutanées en cocardes ([Photos 12 et 13](#)), à prédominance acrale, associées à une atteinte muqueuse.



[Photos 12 et 13](#) : érythème polymorphe post herpétique (lésions annulaires à 3 anneaux concentriques)

- Epidermolyse staphylococcique ou SSSS : il s'agit d'une pathologie infectieuse secondaire à la production de toxines exfoliantes produites par *Staphylococcus aureus*, entraînant un clivage de la desmoglérine 1. Cliniquement, on retrouve un érythème prédominant aux grands plis et aux zones péri-orificielles, qui peut ensuite se généraliser à l'ensemble du tégument, associé à un décollement très superficiel ([Photos 14 à 17](#)). Il n'y a **pas d'atteinte des muqueuses**.



*Photos 14,15,16 : SSSS. Noter l'absence d'atteinte conjonctivale, l'aspect radié péri-buccal et l'érythème prédominant nettement dans les grands plis.*



*Photo 17 : SSSS, décollement cutané superficiel*

- Dermatoses bulleuses autoimmunes

Les principales chez l'enfant sont la dermatose à IgA linéaire (DIGAL) et la dermatite herpétiforme. La biopsie cutanée avec examen histologique et immunofluorescence directe permettra de redresser le diagnostic.

- Brûlure : le contexte de survenue oriente le diagnostic.
- Phytophotodermatoses

Elles surviennent lors du contact avec une plante photosensibilisante dans un contexte d'exposition solaire et d'humidité. Cliniquement les lésions sont très bien limitées, aux zones en contact avec la plante, dessinant même parfois le végétal.

*Photo 18 : Phytophotodermatose chez un jeune garçon ayant mis des figues dans sa piscine gonflable. Lésions érythémateuses bulleuses, limites très nette avec stries sur les zones en contact avec l'eau de la piscine. Respect des zones non photoexposées comme le pli interfessier.*



- Autres diagnostics différentiels plus rares : GVH aigüe grade 4 , lupus lyell, EPF bulleux généralisé

## 2.4. Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS

Le DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse est une toxidermie sévère.

L'incidence de cette toxidermie chez l'enfant n'est pas bien connue. Elle est probablement sous-estimée du fait de sa méconnaissance.

Dans les séries pédiatriques publiées les médicaments inducteurs sont dans la moitié des cas les antiépileptiques (dont 86,2% d'antiépileptiques aromatiques), dans 30,8% des cas les antibiotiques (les 2 plus fréquentes étant les sulfamides et la vancomycine), suivis par la sulfasalazine et les anti-inflammatoires (9)

Le délai moyen entre l'introduction de la molécule imputable et les premiers symptômes du DRESS varie de 9 à 27.7 jours selon les séries. Les symptômes semblent survenir dans des délais plus courts (<15 jours) lorsque la molécule impliquée est un antibiotique.

### • Clinique

Comme chez l'adulte, le tableau clinique débute classiquement par une **fièvre élevée** avec **asthénie** importante, suivies ou accompagnées d'emblée par une éruption cutanée le plus souvent morbiliforme. Il existe une évolution vers une **érythrodermie** dans 5.4% à 43.6% des cas. Un **œdème du visage** est retrouvé dans 51.5% des cas, et une atteinte des muqueuses est décrite dans 50% des cas, représentée en grande majorité par les atteintes buccales (chéilite, pharyngite, lésions intra-buccales). (*photos 19-21*)



*Photos 19, 20 et 21 : DRESS à l'Oracefal chez une enfant de 2 ans. Erythème étendu et œdème des extrémités*

Les **organomégalies** sont fréquentes

### • Biologie

NFS : syndrome mononucléosique ou lymphocytes activés les premiers jours, puis hyperéosinophilie classiquement >1500.

Le bilan biologique doit être contrôlé quotidiennement pour rechercher une atteinte viscérale qui peut survenir de façon décalée par rapport au début de l'éruption.

Il doit comporter au minimum une NFS plaquettes, un bilan hépatique et rénal (avec bandelette urinaire).



Un syndrome d'activation macrophagique doit être systématiquement recherché (ferritine, triglycérides +/- myélogramme) en cas de modification de l'hémogramme.

L'atteinte cardiaque et respiratoire sera recherchée en fonction du contexte clinique.

Des réactivations virales sont très fréquentes au cours du DRESS. Il est donc utile de contrôler régulièrement les PCR des principaux virus pourvoyeurs : HHV6, HHV7, CMV, EBV.

### • Evolution

La gravité du DRESS est corrélée à l'atteinte viscérale.

Une atteinte d'organes est retrouvée dans 91% des cas. L'organe le plus touché est de loin le **foie** (hépatite cytolytique 80-91%), suivi par le **rein** (néphropathie interstitielle 15.4%), les **poumons** (pneumopathie interstitielle 7.7-16%) et le **cœur** (myocardite 3.1%). Les atteintes neurologiques sont possibles mais beaucoup plus rares.

L'évolution est lente avec une résolution des symptômes qui est le plus souvent supérieure à 2 semaines.

Des rechutes sont fréquentes à distance, même en l'absence de reprise du médicament imputable.

Le risque de décès est de 10%, il est le plus souvent secondaire à une hépatite fulminante.

Des séquelles auto immunes ont été rapportées, en particulier chez les enfants (10).

On peut utiliser le score rétrospectif REGISCAR ([tableau 2](#)) pour confirmer le diagnostic à postériori (11)

| Scores                                                                                                                                                                     | -1         | 0                                         | 1                                            | 2                                              | Min       | Max      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------|----------|
| Fièvre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$                                                                                                                                         | Non/U      | Oui                                       |                                              |                                                | -1        | 0        |
| Polyadénopathies (>1 cm)                                                                                                                                                   |            | Non/U                                     | Oui                                          |                                                | 0         | 1        |
| Eosinophilie<br>• Eosinophiles<br>• Eosinophiles si leucocytes $<4 \times 10^9/\text{l}$                                                                                   |            |                                           | 0,7-1,499 $\times 10^9/\text{l}$<br>10-19,9% | $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$<br>$\geq 20\%$ | 0         | 2        |
| Lymphocytes atypiques                                                                                                                                                      |            | Non/U                                     | Oui                                          |                                                | 0         | 1        |
| Atteinte cutanée<br>• Etendue du rash (% surface corporelle)<br>• Rash évocateur de DRESS<br>• Biopsie cutanée en faveur de DRESS                                          | Non<br>Non | Non/U<br>U<br>Oui/U                       | >50%<br>Oui                                  |                                                | -2        | 2        |
| Atteinte viscérale*<br>• Foie<br>• Poumon<br>• Rein<br>• Muscle/cœur<br>• Pancréas<br>• Autre organe                                                                       |            | Non/U<br>Non/U<br>Non/U<br>Non/U<br>Non/U | Oui<br>Oui<br>Oui<br>Oui<br>Oui              |                                                | 0         | 2        |
| Régression $\geq 15$ jours                                                                                                                                                 | Non/U      | Oui                                       |                                              |                                                | -1        | 0        |
| Evaluations d'autres causes<br>• Anticorps antinucléaires<br>• Hémocultures<br>• Sérologies VHA/VHB/VHC<br>• Chlamydia/Mycoplasma<br>Si aucun positif et $\geq 3$ négatifs |            |                                           | Oui                                          |                                                | 0         | 1        |
| <b>Score total</b>                                                                                                                                                         |            |                                           |                                              |                                                | <b>-4</b> | <b>9</b> |

Tableau 2 : score REGISCAR.

<2 pas de DRESS, entre 2 et 3 DRESS possible, entre 4 et 5 DRESS probable,  $\geq 6$  DRESS certain.

### • Diagnostics différentiels

- Hémopathie : elle est souvent évoquée chez l'enfant dans ce contexte d'AEG avec organomégalie.
- Maladie de Kawasaki : elle comporte également de la fièvre, une AEG, une éruption cutanée, des adénopathies. Le contexte de prise médicamenteuse dans un délai imputable, l'hyperéosinophilie et l'atteinte hépatique si elles existent permettent d'orienter le diagnostic vers un DRESS.



## 2.5. Erythème pigmenté fixe (EPF)

Toxidermie le plus souvent bénigne.

Elle se manifeste initialement par une plaque le plus souvent arrondie, érythémateuse très bien limitée. Cette plaque peut être décollée voire bulleuse.

Les lésions peuvent être uniques ou multiples, toucher la peau ou les muqueuses.

Dans 1/3 des cas il peut persister après l'épisode aigu une cicatrice pigmentée.

Cette toxidermie survient 24 à 48 heures après le début du traitement.

Sa particularité est la récurrence des lésions toujours au même endroit si le médicament est réintroduit.



*Photo 21 : EPF au paracétamol avec lésions localisées aux doigts*

Le plus souvent les lésions sont peu nombreuses (<10) mais dans de rares cas les lésions peuvent être étendues, bulleuses : on parle d'érythème pigmenté fixe bulleux généralisé.

Le diagnostic différentiel est alors le SJS/Lyell.

Plusieurs médicaments peuvent induire ce type de toxidermie, en particulier les antibiotiques et le paracétamol.

## 3. Conduite à tenir devant une suspicion de toxidermie en phase aiguë

---

### 3.1. Analyser l'éruption et rechercher des signes de gravité

L'analyse sémiologique de l'éruption doit permettre d'identifier le type de toxidermie devant laquelle on se trouve.

Cette étape est fondamentale car elle permet d'identifier les toxidermies potentiellement sévères mais aussi d'identifier le(s) médicament(s) imputables selon les délais d'introduction.

Les premiers signes de gravité à rechercher sont la **fièvre et l'AEG** qui doivent alerter immédiatement et conduire à un avis spécialisé et un bilan biologique minimal (NFS, BH, fonction rénale).

Une éruption cutanée violacée et **douloureuse** doit faire rechercher un signe de Nikolsky et faire craindre un SJS/Lyell. La présence de zones de décollement cutané ou de bulles doit conduire à une prise en charge en urgence dans le centre de compétence le plus proche.

L'**atteinte muqueuse** doit être attentivement recherchée au niveau des 5 muqueuses (conjonctivale, nasale, buccale, génitale, anale). Toute atteinte muqueuse doit conduire à une hospitalisation.

Un œdème du visage et/ou des extrémités doit faire suspecter un DRESS et conduire à un bilan biologique en urgence et une hospitalisation.

Toute anomalie biologique (lymphocytes activés, hyperéosinophilie, cytolyse hépatique, insuffisance rénale) doivent également conduire à une hospitalisation.

### 3.2. Identifier les médicaments imputables et les arrêter

Il a été démontré dans le syndrome de SJS/ Lyell que l'**arrêt précoce du médicament imputable améliorerait le pronostic de façon significative**. Ceci est probablement vrai pour toutes les toxidermies graves.

Il est donc fondamental de savoir identifier les molécules possiblement imputables pour les arrêter au plus vite.

Les délais de survenue dépendent du type de toxidermie (*tableau 3*) : délai très court dans l'EPF et la PEAG, délai parfois long voire très long dans le DRESS. Attention lors d'une réintroduction le délai peut être considérablement raccourci (souvent <48h)

| Aspect clinique                                    | Part des causes médicamenteuses      | Délai caractéristique                    | Risque vital | Médicaments inducteurs                                                                                |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Exanthème maculo-papuleux                          | Enfant : 10–20 %<br>Adulte : 50–70 % | 4–14 jours<br>(classique : J8-J9)        | non          | Aminopénicillines, β-lactamines, sulfamides antibactériens, antituberculeux, anticomitiaux            |
| Urticaire                                          | < 10 %                               | Minutes, heures                          | non          | Pénicillines, produits de contraste iodés                                                             |
| Phototoxicité                                      | ?                                    | quelques heures après exposition solaire | < 1 %        | Cyclines, quinolones, phénothiazines, amiodarone, méladinine                                          |
| Photo-allergie                                     | ?                                    | 7 à 21 jours                             |              | Phénothiazines, sulfamides, AINS                                                                      |
| Anaphylaxie                                        | 30 %                                 | quelques minutes                         | 5 %          | Curarisants, AINS, sérums et vaccins                                                                  |
| Éruptions pustuleuses (PEAG)                       | 70–90 %                              | < 4 jours                                | 2–5 %        | Aminopénicillines, pristinamycine, quinolones, sulfamides, diltiazem, terbinafine, hydroxychloroquine |
| DRESS                                              | 70–90 %                              | 2–6 semaines                             | 5–10 %       | Anticomitiaux, sulfamides, minocycline, allopurinol                                                   |
| Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell-NET | 70–90 %                              | 7–21 jours                               | 20–25 %      | Sulfamides antibactériens, anticomitiaux, AINS (oxicams), allopurinol, névirapine                     |

Tableau 3 : imputabilité selon le type de toxidermie et les dates d'introduction des médicaments (12)

Les médicaments suspects doivent être contre indiqués jusqu'au bilan allergologique. Ils seront inscrits dans le carnet de santé ou sur une carte d'allergie « provisoire » en précisant bien le type de réaction

observée, les signes de gravité et le délai de survenue. Ces éléments seront indispensables pour le bilan allergologique ultérieur.

La déclaration à la pharmacovigilance est un devoir médical.

### 3.3. Prise en charge immédiate spécifique

- **Toxidermies non graves (EMP, EPF)**

Surveillance simple à domicile.

Des émollients, dermocorticoïdes ou antihistaminiques peuvent être proposés à visée symptomatique.

- **Toxidermies graves (SJS/Lyell, DRESS, PEAG) (13)**

Un avis spécialisé doit être systématiquement demandé.

- **SJS/Lyell :**

Prendre contact avec le **centre de référence ou de compétence** pour envisager un transfert immédiat vers le centre le plus proche, dans un service de dermatologie spécialisée, ou d'unité de soins continus-réanimation pédiatrique selon la gravité de l'atteinte initiale. La prise en charge multidisciplinaire repose principalement sur les soins de supports : antalgiques, hydratation, réchauffement, nutrition, soins oculaires et cutanéomuqueux, prévention des infections. La prise en charge psychologique de l'enfant et de la famille est indispensable dès la phase précoce.

En revanche aucun traitement spécifique n'a aujourd'hui prouvé sa supériorité par rapport aux soins de support classiques sur le pronostic. Il n'y a donc pas d'intérêt actuellement à débiter une corticothérapie, de la ciclosporine ou des immunoglobulines intraveineuses en l'absence d'études supplémentaires. (14)

- **DRESS :** hospitalisation pour une surveillance clinico-biologique rapprochée.

En cas d'atteinte grave (hépatite majeure, insuffisance rénale évolutive, SAM, myocardite ..) on proposera une corticothérapie par voie générale (1mg/kg/jour) parfois précédée par des bolus de méthyprednisolone 3 jours de suite.

Si l'atteinte est plus modérée on proposera une corticothérapie locale par propionate de clobetasol (20 à 30g/jour).

Dans tous les cas la décroissance de la corticothérapie doit être lente sur plusieurs mois en raison du risque de rechute à distance.

L'efficacité des immunoglobulines intraveineuses et des antiviraux n'a à ce jour pas été confirmée.

- **PEAG :** surveillance hospitalière.

Aucun traitement spécifique n'a montré sa supériorité. Une corticothérapie locale ou des émollients peuvent être proposés à visée symptomatique.

## 4. Conduite à tenir à distance

---

### 4.1. Suivi dermatologique

Des consultations de suivi doivent être envisagées de façon rapprochée pour tous les enfants ayant eu une toxidermie sévère (DRESS ou SJS/Lyell) afin de dépister et prendre en charge les séquelles tardives.

### 4.2. Explorations allergologiques

Après exploration allergologique moins de 10% des enfants ont une allergie confirmée à la molécule initialement suspecte.

Il est donc fondamental que tous les enfants pour lesquels une allergie médicamenteuse est suspectée soit adressé en consultation d'allergologie afin qu'il ne garde pas à vie une « fausse étiquette » d'allergique qui risque de leur être préjudiciable plus tard.

Idéalement les tests doivent être réalisés 6 semaines à 6 mois après la réaction initiale.

Des recommandations récentes de l'EAACI ont tenté de clarifier les choses en distinguant 3 situations (tableau 4) (15).

- **Suspicion d'allergie immédiate**

Tableau d'urticaire aiguë ou angioedème et/ou signes d'anaphylaxie dans un délai très court (<1heure) après la prise du médicament.

Le risque d'allergie est alors élevée et l'enfant doit avoir une exploration allergologique complète : IgE si disponible, **Prick test**, **IDR**.

- Soit l'un des tests est positif : le diagnostic d'allergie est confirmée, la molécule est définitivement contre indiquée et il faudra envisager de tester et réintroduire une alternative (autre bêtalactamine par exemple).

- Soit tous les tests sont négatifs et la réaction initiale était non sévère on pourra alors discuter un **test de provocation orale (TPO)** avec la molécule imputable sous surveillance hospitalière.

- **Toxidermie sévère (SCAR) : PEAG, DRESS , SJS/Lyell**

Des explorations allergologiques par **patch tests** à visée diagnostique peuvent être envisagées (surtout si plusieurs molécules étaient imputables) mais aucun test de réintroduction ne sera envisagé et les molécules suspectes seront définitivement contre indiquées.

- **Autres situations**

Les autres situations sont bien sûr les plus fréquentes. Elles regroupent les exanthèmes maculopapuleux et les urticaires de survenues non immédiates. Il a été montré que dans ces cas précis les allergies vraies étaient beaucoup plus rares (<10%) et les tests cutanés n'avaient pas une bonne valeur prédictive. D'autre part les tests cutanés par IDR sont des tests douloureux pour les enfants.



Il est donc proposé, dans ces situations, de faire d'emblée un **test de provocation orale** (TPO) avec la molécule incriminée, sans réaliser de test cutané préalable. Le TPO est alors réalisé par un allergologue confirmé, sous surveillance médicale.

Si l'EMP est étendu il est recommandé de réaliser un patch test +/- une IDR à lecture retardée avant le TPO.

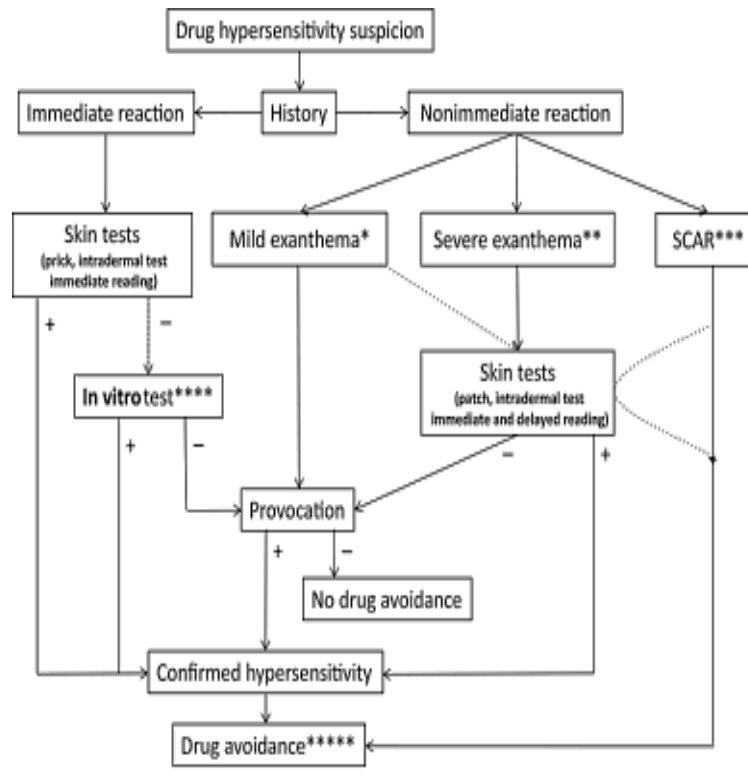


Tableau 4 : algorithme des tests selon les situations

## 5. Conclusion

Les tableaux cliniques d'hypersensibilité médicamenteuse de l'enfant ne diffèrent pas de l'adulte. Toutes les situations peuvent se rencontrer y compris les toxidermies graves (DRESS, SJS/Lyell). En revanche la particularité de l'enfant est la fréquence des éruptions cutanées dans un contexte viral qui font souvent porter à tort le diagnostic d'allergie.

La prise en charge allergologique de l'enfant est donc indispensable afin de ne pas contre indiquer à vie des médicaments qui pourraient lui être utiles ultérieurement.

## Bibliographie

- 1 Caubet J-C, Kaiser L, Lemaître B, Fellay B, Gervais A, Eigenmann PA. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: A prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Jan;127(1):218–22.
- 2 Moral L, Garde J, Toral T, Fuentes MJ, Marco N. Short protocol for the study of paediatric patients with suspected betalactam antibiotic hypersensitivity and low risk criteria. *Allergol Immunopathol* 2011 Nov;39(6):337–41.
- 3 Werner J. Pichler, MD. Delayed Drug Hypersensitivity Reactions. *Ann Intern Med*. 2003;139:683-693
- 4 Antoon JW, Goldman JL, Lee B, Schwartz A . Incidence, outcomes, and resource use in children with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis *Pediatr Dermatol* 2018 Mar;35(2):182-187
- 5 Hsu DY, Brieva J, Silverberg NB, Paller AS, Silverberg JI. Pediatric Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the United States *J Am Acad Dermatol*. 2017 May;76(5):811-817
- 6 Ferrandiz-Pulido C, Garcia-Patos V. A review of causes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Arch Dis Child*. 2013 Dec;98(12):998–1003.
- 7 Levi N, Bastuji-Garin S, Mockenhaupt M, Roujeau J-C, Flahault A, Kelly JP, et al. Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a pooled analysis. *Pediatrics*. 2009 Feb;123(2):e297-304.
- 8 Finkelstein Y, Soon GS, Acuna P, George M, Pope E, Ito S, et al. Recurrence and outcomes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics*. 2011 Oct;128(4):723–8.
- 9 Metterle L, Hatch L, Seminario-Vidal L. Pediatric drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A systematic review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2020;37:124–129.
- 10 Chen Y-C, Chang C-Y, Cho Y-T, Chiu H-C, Chu C-Y. Long-term sequelae of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A retrospective cohort study from Taiwan. *J Am Acad Dermatol*. 1 mars 2013;68(3)
- 11 Kardaun SH, Mockenhaupt M, Roujeau JC. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Nov;71(5):1000-1000
- 12 Item 322 – UE Iatrogénie. Diagnostic et prévention : toxidermies médicamenteuses. *Ann Dermatol Venereol* (2018)
- 13 Ingen-Housz-Oro S, Duong TA, de Prost N, Colin A, Fardet L, Lebrun-Vignes B, Barbaud A, Chosidow O, Wolkenstein P; centre de référence des dermatoses bulleuses toxiques et toxidermies graves et le FISARD. Treatment of severe cutaneous adverse drug reactions. *Ann Dermatol Venereol*. 2018 Jun - Jul;145(6-7):454-464
- 14 Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS 2017) [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1012735/fr/necrolyse-epidermique-syndromes-de-stevens-johnson-et-de-lyell](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1012735/fr/necrolyse-epidermique-syndromes-de-stevens-johnson-et-de-lyell)
- 15 Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy*. 2016;71(2):149-161.