

LA VIGNETTE DIAGNOSTIQUE DE L'ÉTUDIANT

Le spectre des toxidermies

T. HERMANS-LÉ (1), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (2, 3), G.E. PIÉRARD (4, 5)

RÉSUMÉ : Les toxidermies représentent l'ensemble des réactions médicamenteuses indésirables au niveau de la peau. Ces «maladies du progrès médical» sont des pathologies fréquentes, touchant près de 2% des patients sous traitement. Tout diagnostic de présomption est fondé sur un faisceau d'arguments codifiés. Ces maladies cutanées induites par les médicaments sont diverses. Elles sont initialement reconnues par l'expérience personnelle du médecin. Cependant, leur attribution à un médicament spécifique découle de l'expérience collective dérivant des évidences publiées. L'aspect histopathologique est souvent évocateur ou probant. Certaines toxidermies ont un décours indolent, alors que d'autres grèvent de manière sévère le pronostic vital.

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

INTRODUCTION

De plus en plus de personnes, principalement dans la population âgée, prennent des médicaments sous le couvert d'une prescription ou en accès libre (over-the-counter) dans les pharmacies, parapharmacies ou échoppes de diététique et de compléments alimentaires. De nouveaux médicaments sont mis fréquemment sur le marché, et dans la pratique quotidienne, l'incidence des réactions médicamenteuses cutanées ne se réduit pas.

Les toxidermies représentent les manifestations dermatologiques indésirables déclenchées par des médicaments. Elles correspondent à des accidents médicamenteux fréquents avec lésions tissulaires morphologiques et cliniques. Tout médicament peut être responsable d'une toxidermie, mais la fréquence est différente selon leur structure chimique (1-5). Beaucoup de médicaments d'usage courant induisent des toxidermies chez près de 1 à 3% des utilisateurs. Or, une grande majorité de la population est sous l'influence de médicaments. Ce constat souligne l'étendue du problème des toxidermies. Il faut ajouter que ces pathologies ne sont souvent pas identifiées comme telles, ce qui per-

THE SPECTRUM OF DRUG ERUPTIONS

SUMMARY : Drug eruptions are frequently encountered and they represent «diseases of medical progress». They are expected in about 2% of treated patients. Their putative diagnosis is based on a set of imputability factors. Several distinct drug-induced skin disorders are identified. They are initially recognized from personal experience, but the implication to a specific drug derives from the collective experience of published evidence. Their histopathological aspect is often evocative or demonstrative for the nature of the dermatosis. Some drug eruptions follow an indolent course, while others are life-threatening.

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

turbe la perception globale de ces pathologies. Les toxidermies sont plus fréquentes chez le sujet polymédiqué. La complexité du problème est particulière lors de la prise d'associations de génériques combinés dans des formulations pharmaceutiques.

VIGNETTE CLINIQUE

Une femme âgée de 26 ans, sans antécédents héréditaires ou personnels particuliers, a présenté un discret épisode fébrile dans les suites d'une prise d'un antibiotique à large spectre pendant une semaine pour une trachéite. Rapidement, un érythème douloureux s'est développé et généralisé. Des décollements superficiels sont apparus sur divers sites du corps. La patiente a consulté un dermatologue qui l'a hospitalisée en urgence dans un centre équipé pour le traitement des brûlés. Une prise en charge intensive a été instaurée. Malgré cela, le décès est survenu dans la semaine qui a suivi.

ASPECTS CLINIQUES

Les médecins sont parfois perplexes face à la nature des toxidermies. La majorité des réactions de toxidermie sont idiosyncrasiques, imprévisibles, survenant aux doses thérapeutiques usuelles. D'autres effets indésirables sont de nature pharmacologique ou toxique directe (6). Ces accidents cutanés sont souvent polymorphes en raison de la pluralité des mécanismes intriqués et complexes (tableau I).

Les réactions médicamenteuses cutanées peuvent rester localisées ou être disséminées, aiguës ou chroniques, persistantes ou récidiv-

(1) Maître de Conférence, Consultant Expert clinique, (2) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire, Unilab Lg, CHU du Sart Tilman, Service de Dermatopathologie, Liège.

(3) Chef de Service, CHR hutois, Service de Dermatologie, Huy.

(4) Professeur invité, Université de Liège, Laboratoire LABIC.

(5) Professeur honoraire, Université de Franche-Comté, Hôpital Saint-Jacques, Besançon, France.

TABLEAU I. MÉCANISMES DE TOXIDERMIES

Mécanismes majeurs	Tableaux cliniques
<p>Non immunologiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Accumulation et dépôts - Effets indésirables - Effet pharmacologique - Effet toxique de métabolites - Révélation d'anomalies biologiques ou enzymatiques - Surdosage <p>Immunologiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anaphylaxie (type I) - Cytotoxique (type II) - Complexes immuns (type III) - Hypersensibilité retardée (type IV) - Réactions auto-immunes 	<ul style="list-style-type: none"> - Argyrie, amiodarone, antipaludéens - Hirsutisme (ciclosporine) - Alopecie (cytostatiques) - Acide acétylsalicylique - Nécrolyse épidermique toxique - Porphyrries - Hypervitaminose A - Urticaire, œdème de Quincke - Purpura thrombopénique médicamenteux - Vasculite allergique - Eczéma - Lupus érythémateux et pemphigus induits

vantes, typiques ou atypiques, indolentes ou associées à une morbidité de sévérité variable (2). Les muqueuses, les cheveux et les ongles peuvent être impliqués. Des réactions médicamenteuses peuvent être à l'origine de diverses maladies telles que les porphyries, un lichen, une hypermélanose de type maladie d'Addison, une psoriasis, ... (7).

L'imputabilité d'un médicament dans une toxidermie repose sur l'analyse des données chronologiques et sémiologiques (imputabilité intrinsèque) et sur les données existantes relatives aux effets indésirables du médicament incriminé (imputabilité extrinsèque) (2). La déclaration aux instances de la pharmacovigilance s'impose au clinicien pour tout effet indésirable médicamenteux encore méconnu ou sévère. Ceci concerne l'issue mortelle ou l'évolution mettant en jeu le pronostic vital, ainsi que toute manifestation cutanée entraînant une invalidité ou une atteinte nécessitant ou prolongeant une hospitalisation.

Certains facteurs individuels sont favorisants: anomalie du métabolisme de certains médicaments (sulfamidés, anticonvulsivants); infection virale intercurrente (mononucléose infectieuse); déficit immunitaire (maladies autoimmunes, infection par le VIH); facteurs génétiques (HLA, ...) (8, 9).

Les aspects cliniques des toxidermies sont nombreux et variés (tableau II). Ils diffèrent au cours du temps et selon les régions du monde en fonction de l'usage des médicaments dans les populations. Les associations de médicaments, divers composés dits «naturels» délivrés en compositions et concentrations incontrôlées (herbes chinoises) sont à la source de problèmes difficilement solubles (10).

Le diagnostic d'une toxidermie est souvent un processus d'exclusion, les autres causes d'un aspect clinique similaire devant être écartées. L'érythème pigmenté fixe et la nécrolyse épidermique toxique sont pathognomoniques d'une étiologie médicamenteuse. Le diagnostic clinique de toxidermie est facilité lorsque l'éruption est polymorphe ou s'associe à certaines autres manifestations cliniques (prurit), hématologiques (éosinophilie, polyadénopathies) ou viscérales (atteintes hépatique, rénale, pancréatique, neurologique). L'anamnèse peut déceler certains médicaments spécialement responsables d'un aspect clinique particulier (tableau II).

Plus de 90% des toxidermies suivent un décours indolent. Elles sont représentées en majorité par des exanthèmes maculo-papuleux (rash) et les urticaires. Les formes qui mettent en jeu le pronostic vital sont rares (1 cas pour 10^4 à 10^6 patients traités) et, par conséquent, ne sont pas détectées lors des études préliminaires à la mise sur le marché d'un nouveau médicament. Les toxidermies peuvent être classées en formes non bulleuses, bulleuses ou pustuleuses, hémorragiques et alopeciques.

TOXIDERMIES NON BULLEUSES

Les rashes maculo-papuleux sont les plus fréquents. Cette éruption, d'allure banale, ressemble à un exanthème viral, d'autant qu'une étiologie mixte infectieuse et toxique, peut être en cause. Une dermatite lichénoïde peut se développer. Presque tous les médicaments peuvent être responsables de telles éruptions, mais les plus fréquemment en cause sont les sulfamidés et les pénicillines. Exceptionnellement, ce type de rash peut déboucher sur un tableau

TABLEAU II. PRINCIPAUX TYPES CLINIQUES DES TOXIDERMIES (2)

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

de dermite exfoliative généralisée avec fièvre, malaise et adénopathies.

De nombreux médicaments peuvent être à l'origine d'une urticaire ou d'un angioedème. Dans cette deuxième éventualité, les lèvres, la bouche et le larynx sont particulièrement atteints. Différents mécanismes sont impliqués: action pharmacologique directe (aspirine, colorants); urticaire allergique soit immédiate avec risque de choc anaphylactique (pénicilline), soit retardée à type de maladie sérique (bêtalactamines, barbituriques, produits de contraste...).

Le diagnostic de photosensibilisation médicamenteuse ne repose pas sur l'aspect sémiologique car il est très variable (érythème, vésicules, bulles), mais sur la topographie initiale limitée aux zones photo-exposées (11, 12). Il faut toutefois distinguer les accidents de phototoxicité liés à la dose médicamenteuse élevée et ceux faisant suite à une exposition solaire intempestive. Un tel épisode peut survenir chez tout individu et se présenter sous un aspect de coup de soleil. En revanche, les accidents photo-allergiques, sans lien avec la posologie, témoignent chez un individu particulier d'une réaction érythémato-vésiculeuse à la lumière. Ces lésions d'aspect eczématoïde peuvent déborder ultérieurement vers des zones non exposées à la lumière. Les principaux médicaments responsables sont les cyclines, la quinidine, les quinolones, l'acide nalidixique, l'amiodarone, la griséofulvine, ...

TOXIDERMIES BULLEUSES ET PUSTULEUSES

Les toxidermies bulleuses peuvent revêtir différents aspects.

L'érythème pigmenté fixe a un aspect clinique pathognomonique d'un type particulier d'hypersensibilités médicamenteuses (13, 14). La lésion apparaît 30 min à 8 h après la prise du médicament en cause. Au centre d'une ou de plusieurs macules érythémateuses bien circonscrites, une bulle se développe et laisse place à une croûte puis à une macule pigmentée résiduelle (15). Les récurrences surviennent toujours au même site, à intervalles aléatoires. Les sites d'atteinte de prédilection sont les mains, la région anogénitale et les muqueuses. L'identification du médicament responsable est parfois difficile. Il s'agit le plus souvent d'ampicilline, de barbituriques, de la phénoptaléine, de pyrazolones, de sulfamidés ou de cyclines.

L'érythème polymorphe accompagne souvent une infection (post-herpétique, mycoplasme), mais peut exceptionnellement être d'origine médicamenteuse (16). Les lésions en cocarde à centre vésiculo-bulleux, sont typiques. Elles siègent symétriquement sur les faces d'extension des membres ainsi que sur les zones palmo-plantaires. Une atteinte muqueuse est fréquente sous forme d'érosions douloureuses. Une fièvre d'accompagnement peut être élevée. Parmi les médicaments impliqués, citons les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les sulfamidés, les barbituriques, la pénicillamine et l'hydantoïne.

La nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) est la plus grave des réactions cutanées médicamenteuses bulleuses (1, 17-20). Il s'agit d'une urgence dermatologique à prendre en charge dans une unité de soins spécialisée dans les grands brûlés (17, 18, 21). Après une phase pseudo-grippale brutale avec fièvre et signes muqueux (conjonctivite, dysphagie), apparaissent des érosions muqueuses et un érythème douloureux diffus sur lequel surviennent des bulles au toit fragile et des érosions mettant le derme à nu. D'autres manifestations sont possibles: atteinte oculaire constante qui peut entraîner des séquelles telles qu'un syndrome sec avec kérato-conjonctivite ulcérée; insuffisance rénale fonctionnelle par pertes cutanées et hypovolémie; atteinte respiratoire avec encombrement bronchique lié à des lésions muqueuses, ou plus rarement œdème pulmonaire lésionnel; atteinte cytolytique hépatique probablement liée aux médicaments responsables ou à leurs métabolites. Une atteinte hématologique à type de lymphopénie et/ou thrombopénie peut se développer. La mortalité atteint environ 25 % en fonction de l'âge et de l'étendue de la surface décollée (17). Les infections à germes nosocomiaux sont la cause la plus fréquente de décès avec une porte d'entrée presque toujours cutanée (21). Le médicament inducteur d'une nécrolyse épidermique toxique peut être imputé, dans la grande majorité des cas, à des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des sulfamidés antibactériens (triméthoprime et sulfaméthoxazole), des anticonvulsivants (barbituriques, carbamazépine), de l'allopurinol, ... (17).

Le syndrome de Stevens-Johnson est considéré comme une forme mineure de nécrolyse épidermique toxique avec atteinte muqueuse prédominante (22). Le décollement cutané reste habituellement inférieur à 10 %. La nécrolyse épidermique toxique est définie par un décollement dépassant 30% de la surface corporelle. Entre ces deux entités, il existe des formes de chevauchement et de passage.

La pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) se caractérise par l'installation brutale d'un érythème sur la face ou les grands plis. Ensuite, il se généralise dans un contexte fébrile en un érythème parsemé de micropustules (23, 24). Une hyperleucocytose à polynucléaires est le plus souvent associée. La PEAG semble réactionnelle à une prise médicamenteuse, fréquemment un antibiotique (ampicilline ou macrolide) dans un délai souvent court, inférieur à 48 heures, ce qui pourrait témoigner d'une sensibilisation préalable. L'érythème

mercuriel («baboon syndrome») est une forme particulière de PEAG. Contrairement à un psoriasis pustuleux, l'évolution est rapidement résolutive en moins de 2 semaines.

Des éruptions médicamenteuses acnéiformes (corticoïdes, androgènes, isoniazide, lithium, barbituriques, vitamine B), sont souvent d'installation brutale. Il existe des lésions associant pustules et placards ou macarons végétants à type de pyodermite végétante. L'iode et le brome sont les halogènes responsables habituels.

Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS, Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) est une toxidermie grave (24-27). Il débute, dans un contexte de fièvre élevée, par un exanthème avec un œdème du visage. L'ensemble s'étend sous forme d'une érythrodermie parsemée de pustules. L'atteinte muqueuse est fréquente. L'éruption du DRESS est typiquement associée à une polyadénopathie, des perturbations de la formule sanguine (éosinophilie, hyperlymphocytose, syndrome d'allure mononucléosique avec lymphocytes T atypiques). Il s'y ajoute des atteintes viscérales (cytolyse hépatique, atteinte interstitielle rénale, pancréatite, atteinte neurologique). L'examen histopathologique peut évoquer un lymphome cutané par la présence d'un épidermotropisme lymphoïde et la présence d'atypies cellulaires. Le délai d'incubation est souvent plus long que pour d'autres toxidermies puisqu'il dépasse parfois plus de trois semaines. Les médicaments en cause sont principalement les anticomitiaux, les sulfamidés, l'allopurinol et la minocycline. Une prédisposition génétique et des influences virales (réactivation de HHV6) sont possibles dans la survenue du DRESS.

TOXIDERMIES HÉMORRAGIQUES

Des signes hémorragiques peuvent être induits par des anticoagulants coumariniques (purpura nécrotique en placard des zones adipeuses). Ces lésions sont dues à une chute rapide du taux de protéine C en raison d'un déficit préexistant. L'héparine est également en cause (nécroses aux sites d'injection ou à distance lors d'une thrombopénie).

Les vasculites cutanées purpuriques et celles qui sont thrombosantes ou nécrosantes sont caractérisées par un infiltrat lymphoïde ou à polynucléaires neutrophiles. Les lésions sont discrètement infiltrées et palpables et ne disparaissent pas à la vitropression. Une origine médicamenteuse est possible, sans cependant être exclusive.

TOXIDERMIES ALOPÉCIANTES

De nombreux médicaments sont tenus responsables d'une perte de cheveux suivie ou non de la raréfaction de la densité de la chevelure. Les cytostatiques et les agents anticoagulants sont les plus fréquemment impliqués. Le scalp est principalement affecté entre deux semaines et cinq mois après le traitement causal.

CONDUITE DE L'ANAMNÈSE

Il faut réaliser une véritable enquête avec des interrogatoires répétés du malade, de son entourage et de ses médecins. Il faut rechercher et identifier tous les médicaments administrés quelle que soit la voie d'administration générale.

Pour prendre en compte les critères d'imputabilité (tableaux III et IV), ainsi que pour avertir la pharmacovigilance ou enrichir les données de la littérature, il est nécessaire de colliger un ensemble précis de données: molécules prescrites, doses reçues, voie d'administration, motif de la prescription. Il faut aussi considérer la date d'introduction, la date de l'arrêt, le délai entre la première prise du médicament et le début de l'éruption, la notion de sensibilisation locale ou générale antérieure, ainsi que les notions de première prise ou de réintroduction. Les critères chronologiques et sémiologiques sont variables d'un type d'accident à l'autre.

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

DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

Une toxidermie peut être fébrile (parfois 39°-40°C), s'accompagner d'hyperleucocytose à polynucléaires et pas seulement à éosinophiles, enfin apparaître quelques jours à quelques semaines après l'arrêt du traitement.

Il existe des états pathologiques aggravants, notamment certaines infections virales (infection VIH, mononucléose infectieuse, ...).

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Il n'existe aucun test biologique ou immunologique *in vitro* fiable, permettant de prouver l'étiologie médicamenteuse d'une toxidermie.

Des patch tests (28) ou photo-patch tests ont été proposés afin d'élucider l'origine de l'érythème pigmenté fixe, la PEAG et les photodermatoses iatrogènes. D'autres tests (prick tests : introduction intradermique à travers une solution déposée sur la peau contenant le médicament à tester, intradermo-réaction) peuvent être réalisés en milieu hospitalier en cas de négativité des patch-tests. Ces procédures comportent un risque potentiel de réactivation grave d'une toxidermie.

Les épreuves de réintroduction sont donc délicates et parfois impossibles car dangereuses dans les éruptions graves (anaphylaxie, vasculite, syndrome d'hypersensibilité, toxidermie bulleuse).

L'examen dermatopathologique est préconisé :

- 1) pour éliminer un autre diagnostic;
- 2) pour rechercher des éléments d'orientation en faveur du diagnostic d'une toxidermie. La découverte d'une nécrose épidermique est en effet un élément suggestif d'une origine toxique;
- 3) pour s'assurer de l'efficacité d'un traitement.

PRÉVENTION

La prévention des toxidermies repose sur:

La déclaration de pharmacovigilance des accidents médicamenteux graves ou plus banals surtout lorsqu'il s'agit d'une molécule d'introduction nouvelle dans la pharmacopée.

TABLEAU III. IMPUTATION MÉDICAMENTEUSE POUR UNE TOXIDERMIE (2)

<p>• Imputabilité intrinsèque Données de l'observation elle-même (7 critères)</p> <p>- trois critères chronologiques :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Délai entre l'administration du médicament et la survenue de l'accident cutané 2. Evolution de l'effêt après l'arrêt du médicament 3. Réadministration du médicament et son éventuel résultat <p>- quatre critères sémiologiques :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sémiologie évocatrice ? 2. Facteur favorisante validé ? 3. Autre étiologie non médicamenteuse ? 4. Examen complémentaire spécifique et fiable ? <p>• Imputabilité extrinsèque Connaissances bibliographiques</p>

TABLEAU IV. IMPUTABILITÉ INTRINSÈQUE : CRITÈRES CHRONOLOGIQUES

Délai après le début du traitement	Incompatibilité	Très suggestif	Compatibilité
Première prise du traitement	Le médicament est pris après l'apparition de l'effet indésirable	7- 21 jours	< 7 jours ou > 21 jours
Multiprises sans antécédent de réaction cutanée		Aucun délai	Tous les délais
Multiprises avec antécédent de réaction cutanée		≤ 3 jours	> 3 jours

La remise d'un document précis au malade indiquant la ou les molécules suspectées et le type de l'accident médicamenteux observé.

L'interrogatoire systématique des patients avant toute prescription médicamenteuse à la recherche d'une notion antérieure de toxidermie.

TRAITEMENT

La prise en charge thérapeutique d'une toxidermie repose impérativement sur l'arrêt du ou des médicaments mis en cause. D'une façon générale, il est souhaitable de réduire toutes les prises médicamenteuses qui ne sont pas essentielles.

Il convient d'évaluer la gravité de l'accident médicamenteux et de décider une éventuelle hospitalisation qui s'impose en cas de choc anaphylactique, d'urticaire avec signes muqueux, d'éruptions bulleuses avec atteintes muqueuses, ou en raison de la sévérité des signes généraux ou de la présence de facteurs prédisposants.

Le traitement de l'éruption dépend de la sémiologie et de la gravité de la toxidermie. Dans les toxidermies mineures, les émoullissants peuvent suffire, associés aux antihistaminiques en cas de prurit.

Les accidents les plus sérieux imposent d'autres mesures :

En cas de choc anaphylactique, il faut garantir la perméabilité des voies aériennes supérieures, injecter de l'adrénaline par voie sous-cutanée, et mettre en place une perfusion de corticoïdes.

Dans les toxidermies bulleuses graves, le maintien du remplissage vasculaire s'impose, ainsi que la surveillance des constantes vitales toutes les deux heures. De larges apports hydriques doivent compenser les pertes percutanées. Il faut aussi garantir des apports nutritionnels élevés, un maintien de la température corporelle des patients et une antisepsie cuta-

née. Les soins de bouche et des yeux ont lieu toutes les quatre heures, des cartes bactériennes pluri-hebdomadaires sont utiles de même qu'un changement fréquent des voies veineuses avec mise en culture en évitant, si possible, la pose en peau lésée. Le lit fluidisé est employé pour limiter les décollements importants du dos et du périnée (21). Le traitement antibiotique prophylactique doit être discuté car il risque de favoriser la sélection de germes.

En cas d'atteinte viscérale grave dans le syndrome d'hypersensibilité (cytolyse hépatique majeure) une corticothérapie générale est indiquée. Le sevrage de cette corticothérapie est délicat car il peut exposer à des phénomènes de rebond du syndrome médicamenteux.

BIBLIOGRAPHIE

1. Paquet P, Flagothier C, Piérard-Franchimont C, et al.— Les toxidermies paraxystiques graves. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 286-282,
2. Piérard-Franchimont C, Quatresooz P, Reginster MA, et al.— Imputabilité médicamenteuse dans les iatrogénies cutanées. *Rev Med Liège*, 2011, **66**, 474-477.
3. Hagen JW, Magro CM, Crowson AN.— Emerging adverse cutaneous drug reactions. *Dermatol Clin*, 2012, **30**, 695-730.
4. Khan DA.— Cutaneous drug reactions. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, **130**, 1225-1225.
5. Mockenhaupt M.— Epidemiology of cutaneous adverse drug reactions. *Chem Immunol Allergy*, 2012, **97**, 1-17.
6. Piérard-Franchimont C, Quatresooz P, Reginster PA, et al.— Revisiting cutaneous adverse reactions to pemetrexed. *Oncol Letters*, 2011, **2**, 769-772.
7. Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— L'iatrogénie psoriasique. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 139-142.
8. Wei CY, Ko TM, Shen CY, et al.— A recent update of pharmacogenomics in drug-induced severe skin reactions. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2012, **27**, 132-141.
9. Yip VL, Marson AG, Jorgensen AL.— HLA genotype and carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions : a systematic review. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, **92**, 757-765.

10. Piérard GE, Piérard-Franchimont C.— Des herbes pour la dermatite atopique: phytothérapie de l'apprenti sorcier ou mascarade trompeuse et couplable? *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 539-540.
11. Glatz M, Hofbauer GF.— Phototoxic and photoallergic cutaneous drug reactions. *Chem Immunol Allergy*, 2012, **97**, 167-179.
12. Ravnan MC, Matalka MS.— Vemurafenib in patients with BRAF V600E mutation-positive advanced melanoma. *Clin Ther*, 2012, **34**, 1474-1486.
13. Lamchahab F, Baeck M.— Occupatonally induced fixed drug eruption caused by a non-steroidal anti-inflammatory agent. *Contact Dermatitis*, 2012, **67**, 176-177.
14. Bavbek S, Yilmaz I, Sözen ZC.— Fixed drug eruption caused by ornidazole and fluconazole but not isiconazole, itraconazole, ketoconazole and metronidazole. *J Dermatol*, 2012, Epub Oct 30.
15. Shiohara T, Mizukawa Y.— Fixed drug eruption: the dark side of activation of intraepidermal CD8+ T cells uniquely specialized to mediate protective immunity. *Chem Immunol Allergy*, 2012, **97**, 106-121.
16. Sokumbi O, Wetter DA.— Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme : a review for the practicing dermatologist. *Int J Dermatol*, 2012, **51**, 889-902.
17. Paquet P, Piérard GE.— New insights in toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome). Clinical considerations, pathobiology and targeted treatments revisited. *Drug Saf*, 2010, **33**, 189-212.
18. Piérard GE, Paquet P.— Facing up to toxic epidermal necrolysis. *Expert Opin Pharmacother*, 2010, **11**, 2443-2446.
19. Paquet P, Delvenne P, Piérard GE.— Drug interactions with normal and TEN epidermal keratinocytes. *Curr Drug Saf*, sous presse.
20. Paquet P, Meuwis MA, Mazzuccheli, et al.— Proteomic kinetic analysis of blister fluid and serum in a patient with drug-induced toxic epidermal necrolysis. A comparison with skin immunohistochemistry. *Curr Drug Saf*, sous presse.
21. Jennes S, Piérard GE, Paquet P.— Deciphering supportive treatment strategies for toxic epidermal necrolysis. *Curr Drug Saf*, sous presse.
22. Harr T, French LE.— Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Chem Immunol Allergy*, 2012, **97**, 149-166.
23. Paquet P, Vandebossche G, Nikkels AF, et al.— Pustulose exanthématique aiguë généralisée due à un agent de contraste iodé pour radiodiagnostic. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 601-605.
24. Bouvresse S, Valeyrie-Allanore L, Ortonne N, et al.— Toxic epidermal necrolysis, DRESS, AGEP : do overlap cases exist ? *Orphanet J Rare Dis*, 2012, **7**, 72.
25. Bourguignon R, Piérard-Franchimont C, Paquet P, et al.— Syndrome DRESS à la sulfasalazine. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 643-648.
26. Miller Quidley A, Bookstaver PB, Gainey AB, et al.— Fatal clindamycin-induced drug rash with eosinophil and systemic symptoms (DRESS) syndrome. *Parma-cotherapy*, 2012, Nov 16.
27. Walsh S, Diaz-Cano S, Higgins E, et al.— Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) : is cutaneous phenotype a prognostic marker for outcome? A review of clinicopathological features of 27 cases. *Br J Dermatol*, 2012, Epub Oct 3.
28. Barbaud A, Collet E, Milpied B, et al.— A multicenter study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol*, 2012, Epub Nov 8.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. T. Hermannns-Lê, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
Email : trinh.hermannns@chu.ulg.ac.be