

UNIVERSITE de LIMOGES
Faculté de Médecine



ANNEE 2002

THESE N° 103/1

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 100219 5

**HISTORIQUE
DES REACTIONS CUTANEEES
AUX MEDICAMENTS**

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le 4 mars 2002

par

Pierre de VENCAY
né le 27 mars 1969 à Limoges (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur BONNETBLANC Jean-Marie.....Président
Monsieur le Professeur BEDANE Christophe.....Juge
Monsieur le Professeur MERLE Louis.....Juge
Monsieur le Professeur TREVES Richard.....Juge
Monsieur le Docteur NOUAILLE Yves.....Membre invité
Monsieur le Docteur BOULINGUEZ Serge.....Membre invité

UNIVERSITE de LIMOGES
Faculté de Médecine



ANNEE 2002

THESE N° 103.

**HISTORIQUE
DES REACTIONS CUTANEEES
AUX MEDICAMENTS**

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le 4 mars 2002

par

Pierre de VENCAY
né le 27 mars 1969 à Limoges (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur BONNETBLANC Jean-Marie.....Président
Monsieur le Professeur BEDANE Christophe.....Juge
Monsieur le Professeur MERLE Louis.....Juge
Monsieur le Professeur TREVES Richard.....Juge
Monsieur le Docteur NOUAILLE Yves.....Membre invité
Monsieur le Docteur BOULINGUEZ Serge.....Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSEESSEURS

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Professeur COGNE Michel

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

CS: Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul (CS)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc (CS)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (CS)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (CS)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (CS)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (CS)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (CS)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUES ET INFORMATIQUE MEDICALE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (CS)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (CS)	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (CS)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (CS)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY-WOODYEAR Lionel (CS)	PEDIATRIE
DENIS François (CS)	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE - HYGIENE
DESCOTTES Bernard (CS)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre (CS)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (CS)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (CS)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (CS)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINE Hervé (CS)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAND Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (CS)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (CS)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LEGER Jean-Marie	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (CS)	NEPHROLOGIE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE

MABIT Christian
MARQUET Pierre
MAUBON Antoine
MELLONI Boris
MENIER Robert (CS)
MERLE Louis
MOREAU Jean-Jacques
MOULIES Dominique
NATHAN-DENIZOT Nathalie
PARAF François
PHILIPPE Henri-Jean (CS)
PILLEGAND Bernard (CS)
PIVA Claude (CS)
PREUX Pierre-Marie
RIGAUD Michel (CS)
ROUSSEAU Jacques
SALLE Jean
SAUTEREAU Denis
SAUVAGE Jean-Pierre (CS)
TREVES Richard (CS)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (CS)
VALLAT Jean-Michel (CS)
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (CS)
VERGNENEGRE Alain
VIDAL Elisabeth (CS)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (CS)
WEINBRECK Pierre (CS)

ANATOMIE - CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE
RADIOLOGIE
PNEUMOLOGIE
PHYSIOLOGIE
PHARMACOLOGIE
NEUROCHIRURGIE
CHIRURGIE INFANTILE
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
ANATOMIE PATHOLOGIQUE
GYNECOLOGIE - OBSTETRIQUE
HEPATO - GASTRO - ENTEROLOGIE
MEDECINE LEGALE
INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
HEPATO - GASTRO - ENTEROLOGIE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
RHUMATOLOGIE
CANCEROLOGIE
NEUROLOGIE
ANATOMIE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
EPIDEMIOLOGIE - ECONOMIE DE LA SANTE - PREVENTION
MEDECINE INTERNE
REANIMATION MEDICALE
CARDIOLOGIE
MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

ROCHE Doriane

A notre Maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur BONNETBLANC Jean-Marie,
Professeur des Universités de Dermatologie,
Médecin des Hôpitaux, Chef de Service,

Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence du jury de
notre thèse.

Par la qualité de votre enseignement, votre grande expérience,
votre amabilité et votre disponibilité, vous nous avez fait
connaître et aimer la dermatologie.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre
gratitude et de notre profond respect.

A nos Juges

Monsieur le Professeur BEDANE Christophe,
Professeur des Universités de Dermatologie,
Médecin des Hôpitaux,

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Par l'étendue de vos connaissances, la richesse de votre enseignement, vous nous avez énormément apporté tout au long de cet internat. Soyez assuré de la reconnaissance et la plus haute estime que nous vous portons.

Monsieur le Professeur MERLE Louis,
Professeur des Universités de Pharmacologie Clinique,
Médecin des Hôpitaux,

L'honneur que vous nous faites en acceptant de juger se travail nous touche profondément. Soyez assuré de notre profond respect et de toute notre gratitude.

Monsieur le Professeur TREVES Richard,
Professeur des Universités de Rhumatologie,
Médecin des Hôpitaux, Chef de Service,

Nous vous remercions de l'intérêt que vous manifestez pour ce travail en acceptant de compter parmi nos juges. Nous avons pu apprécier, pendant nos stages en rhumatologie, la qualité et la richesse de votre enseignement. Soyez assuré de notre respectueuse reconnaissance et de toute notre gratitude.

Monsieur le Docteur NOUAILLE Yves
Médecin des Hôpitaux,
Service de Pharmacologie,

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Nous vous remercions aussi pour votre accueil et votre disponibilité.
Soyez assuré de notre profond respect.

Monsieur le Docteur BOULINGUEZ Serge,
Médecin des Hôpitaux,
Service de Dermatologie,

Pour ton aide précieuse au cours de cet internat, le partage de tes connaissances, merci.

A Véronique, Constance et Hugues,
Avec tout mon amour.

A mes parents,
pour votre soutien permanent,
parce que je vous dois ce que je suis.

A mes Amis

A tout le personnel du Service de Dermatologie,
pour votre présence amicale.

Au Docteur Gérard TILLES,

A Madame DURAND Françoise,
conservatrice de la bibliothèque de l'Hôpital Saint-Louis.

A Madame JULLIEN Odile,
conservatrice de la bibliothèque de Limoges.

pour leurs aides précieuses.

PLAN

Ière PARTIE - HISTOIRE DES REACTIONS CUTANÉES AUX MÉDICAMENTS

I - Découverte des réactions cutanées médicamenteuses Circonstance de création du concept de toxidermie

II - Evolution physiopathologique

- 1- L'idiosyncrasie
- 2- Théorie d'élimination cutanée
- 3- Théorie hématogénétique
- 4- Théorie neurologique
- 5- Théorie des organes hématopoïétiques
- 6- Découverte des mécanismes d'hypersensibilité
- 7- Découverte de l'allergie
- 8- Théorie du biotropisme
- 9- Découvertes pharmacologiques
- 10- Classification actuelle

III - Terrain - facteurs de risque

- 1- L'âge
- 2- Le sexe
- 3- Les diathèses - la constitution
- 4- Les facteurs infectieux
- 5- Les altérations organiques
- 6- Les facteurs génétiques, les anomalies métaboliques
- 7- Autres facteurs de risque

IV - Aspects cliniques généraux

- 1- Le siège topographique
- 2- Le polymorphisme
- 3- Les types cliniques
- 4- Les signes subjectifs
- 5- Délai, intensité, marche, durée

V - Diagnostic positif - critères d'imputabilité

VI - Rôle de l'histologie

VII - Examens paracliniques

VIII - Traitements

IIème PARTIE - HISTOIRE DE SYNDROMES

I - Toxidermies selon les médicaments

- Les résineux
- La belladone
- Le mercure
- L'arsenic
- La quinine
- L'iode et le brome
- Les sels d'or
- Les psychotropes
- Les antibiotiques
- Les colorants et excipients

II - Toxidermies selon les syndromes

Les exanthèmes et érythrodermies

L'urticaire

L'érythème pigmenté fixe

Les toxidermies bulleuses

La photosensibilité

La pustulose exanthématique aiguë généralisée

Le pseudolymphome et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteux

IIIème PARTIE - HISTOIRE DE LA PHARMACOVIGILANCE

I - Mise en place de la pharmacovigilance

II - Exemple de recherche en pharmacovigilance dermatologique aujourd'hui

INTRODUCTION

La dermatologie s'organise et en 1776 et 1777 grâce à l'écriture des premières classifications du Hongrois Joseph Plenck et du Français Anne-Charles Lorry. La synthèse des connaissances qu'ils réalisent, permet de clarifier cette spécialité de la médecine qui foisonne de dénominations confuses comme les dartres, les herpès, les teignes, les impétigos, les lichens et autres lèpres des Grecs, des Romains ou des Arabes.

A la fin du XVIIIème siècle commence donc la description de dermatoses ordonnées par lésions élémentaires (macule, pustule, vésicule, papule, etc...). En revanche, les auteurs ne trouvent aucune place pour les réactions cutanées aux médicaments, dans ce type de classification. D'autre part, le nombre de remèdes, en particulier utilisés par voie interne, est assez restreint.

Dans la deuxième moitié du XIXème siècle, les médecins commencent à rechercher les causes des maladies. Cela conduit à de nouveaux classements orientés vers l'étiologie. Les toxidermies font ainsi l'objet de publications puis d'ouvrages de synthèse sous l'impulsion d'auteurs tels que Ernest Bazin ou Prince A. Morrow.

Au début du XXème siècle, les progrès dans les connaissances des mécanismes pharmacologiques et immunologiques permettent de mieux appréhender les effets indésirables des médicaments, notamment sur la peau. Dans ce siècle, et surtout après la deuxième guerre mondiale, l'augmentation de la pharmacopée accroît considérablement leur fréquence. C'est le cas par exemple avec les sulfamides, la pénicilline ou les barbituriques... Leur gravité parfois, incite à plus de surveillance.

C'est dans ce contexte qu'apparaît la pharmacovigilance mondiale. Après les Américains, premiers sensibilisés à ce problème, la France va se doter, en 1973, d'un système de pharmacovigilance original et performant.

Nous allons donc développer une chronologie, dans l'apparition et la prise en compte des réactions cutanées aux médicaments.

Nous verrons ensuite leurs caractéristiques, physiopathologiques, cliniques et para-cliniques, établies depuis 150 ans par différents médecins.

Nous exposerons quelques toxidermies qui, historiquement, sont intéressantes par le médicament ou l'aspect clinique qu'elles représentent.

Nous aborderons enfin le sujet plus largement, pour ce qui concerne la pharmacovigilance: son histoire, son rôle aujourd'hui dans les toxidermies.

Première Partie:

**HISTOIRE DES REACTIONS CUTANÉES
AUX MÉDICAMENTS**

I - Découverte des réactions cutanées médicamenteuses. Circonstance de création du concept de toxidermie

Anne Charles Lorry (1726-1783) est le premier dermatologiste qui ait signalé la production d'éruptions médicamenteuses cutanées. Il dit en effet dans son traité intitulé: *Tractatus de morbis cutaneis* (1777): "J'ai eu plusieurs fois l'occasion d'observer dans le cours de ma pratique des éruptions prurigineuses, squameuses, miliaires, accidentelles, déterminées par l'usage de médicaments aromatiques, des sudorifiques, des huiles essentielles." (81)

Joseph Plenck (1735-1807), de Vienne, Robert Willan (1757-1812) et Thomas Bateman (1778-1821) en Grande-Bretagne, son disciple Laurent-Théodore Biett (1781-1840), qui naturalisa la classification de Willan en France, restent presque tous silencieux à cet égard. Jean-Louis Alibert (1768-1837) ne trouva aucune place aux éruptions médicamenteuses dans son "arbre des dermatoses".

Après Whitley Stokes (1763-1845) en 1798, c'est Alley de Dublin, qui publie en 1804 la première description de l'hydrargyrie, évoquant la fièvre, l'érythème et la desquamation profuse faisant suite à l'absorption de mercure, mais n'indiqua aucune autre éruption médicamenteuse.

M. de Montègre, en 1814, ayant administré une potion de Chopart¹, paraît être le premier qui a rapporté l'éruption à sa véritable cause. Puis un grand nombre d'observations pour la plupart recueillies à l'hôpital du Midi, en 1827, ont attiré l'attention du monde médical à ce sujet. Philippe Ricord (1800-1889) surtout, a très bien étudié l'éruption copahique en 1842, s'intéressant aussi aux différents accidents éruptifs dus à l'iodure de potassium.

Desbois de Rochefort témoigne en 1818 de l'influence de l'opium sur "la transpiration cutanée et les congestions qui en résultent." dans son traité de matière médicale.

¹potion de copahu

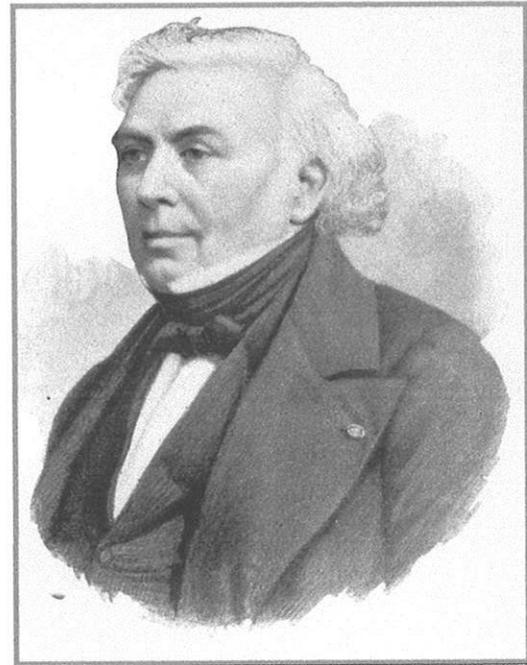


Fig 1 : Anne-Charles LORRY (1726-1783) Fig 2 : Pierre-François-Olive RAYER (1793-1867)

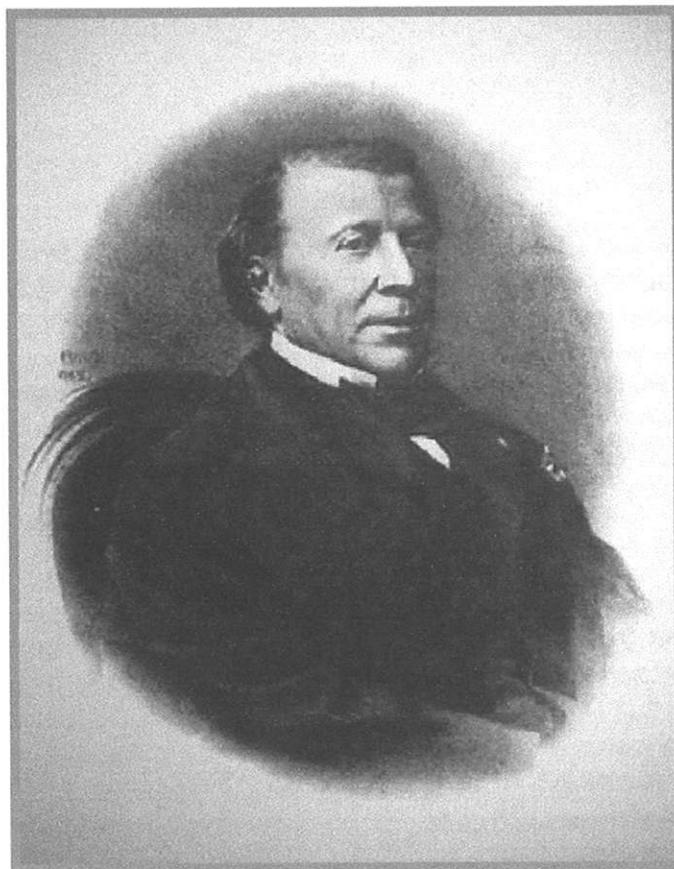


Fig 3 : Philippe RICORD (1800-1878)

Dans son traité théorique et pratique des maladies de la peau, Pierre François Olive Rayer (1793-1867) cite une éruption vésiculeuse analogue à l'eczéma rubrum produite par l'usage interne de poivre cubèbe². Ailleurs, il dépeint l'érythème d'un homme de 46 ans qui, croyant prendre 44 grains de jalap³, ingéra 44 grains de belladone. Il parle aussi d'un cas publié en 1827 où "la face devint d'une couleur rouge écarlate tellement prononcée qu'il assurait n'en avoir jamais vu d'aussi marquée dans la scarlatine". Il s'agissait d'un enfant de deux ans qui avait mangé par erreur des graines de datura stramonium⁴ (92).

Camille Melchior Gibert (1797-1866) fait allusion à la roséole copahique: "Il n'est pas rare", dit-il, "de voir survenir la roséole à la suite de l'administration de copahu, c'est un fait que j'ai eu bien des fois l'occasion d'observer." (62)

Quant à Alphée Cazenave (1795-1877), il ne consacre à ce sujet que quelques mots, se contentant de dire " que l'ingestion de certaines substances, telles que le copahu, la belladone, peut développer des éruptions dont les caractères sont ceux de la roséole et de l'urticaire." (35)

Dans son traité pratique des maladies de peau de 1857, Alphonse Devergie (1798-1879) signale le premier une éruption consécutive à l'absorption d'arsenicaux, ouvrant la voie à l'écriture de la thèse d'Imbert-Gourbeyre sur l'action de l'arsenic sur la peau (1871) (48, 74).

Ferdinand von Hebra (1816-1880) et Isidor Neumann (1831-1909) seront silencieux sur les éruptions médicamenteuses.

Jusqu'à Ernest Bazin (1807-1878), les dermatologistes ont seulement mentionné quelques-unes des éruptions produites par l'ingestion des médicaments ou d'autres substances. Aucun n'a créé une classe spéciale de ces éruptions, aucun n'a indiqué leurs caractères distinctifs. Il ne pouvait en être autrement, la plupart des dermatologistes n'ayant établi qu'une classification basée selon la lésion élémentaire et non selon l'étiologie. Ils avaient donc réuni, dans une même classe, des affections caractérisées par un élément primitif tel que vésicule, pustule..., plaçant ainsi à côté les unes des autres des éruptions disparates et de natures différentes.

²résineux

³purgatif et vermifuge végétal

⁴plante du genre solanée, voisine de la belladone

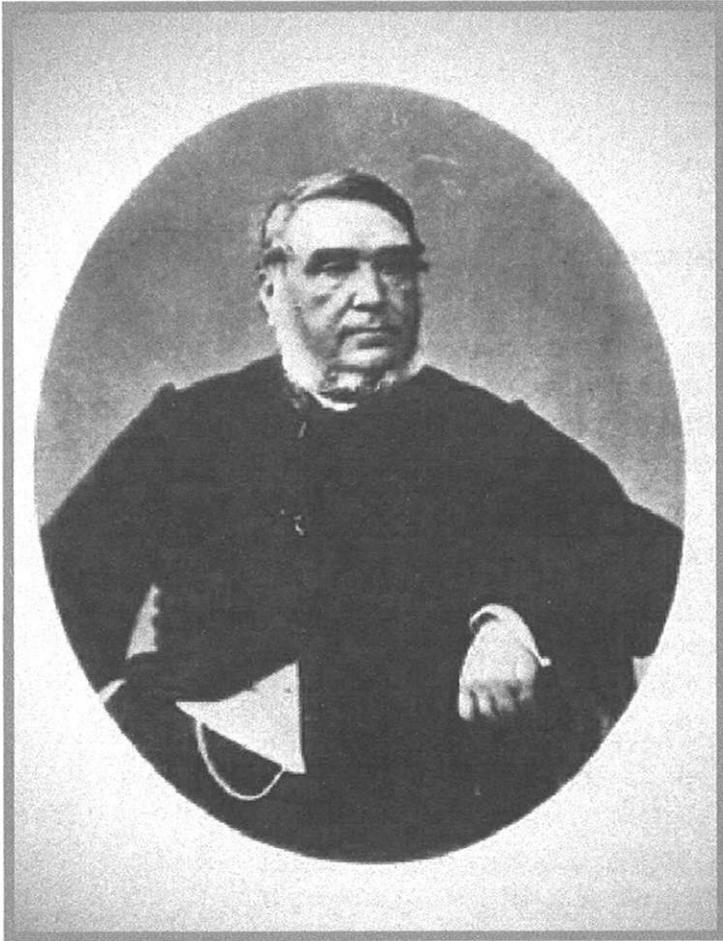


Fig 4 : Pierre-Louis-Alphée CAZENAVE
(1795-1877)



Fig 5 : Alphonse DEVERGIE
(1798-1879)

Dans une telle classification, il ne pouvait être question d'une classe d'affections due à l'ingestion de médicaments, réunies les unes aux autres par un lien de causalité, d'origine commune. Citons Bazin: " On ne trouve rien ou presque rien dans les auteurs, et quand le hasard les met en présence d'une affection provoquée, à peine lui accordent-ils une simple mention".

C'est donc à E. Bazin que l'on doit les premiers chapitres consacrés aux éruptions médicamenteuses sous le terme "d'éruptions pathogénétiques" (9). Il avait établi une distinction entre les affections de cause externe et les affections de cause interne, division qui à l'époque dominait la pathologie cutanée. En 1862, il consacre tout un chapitre sur les éruptions provoquées par l'ingestion des médicaments dans ses *Leçons sur les affections cutanées artificielles*. Le terme "artificiel" concernant les dermatoses fut créé par Rayet, dans son traité des maladies de peau (1835), mais il dissémine les éruptions artificielles à la fin de chacun de ses groupes Willaniques. Bazin expose alors ses théories physiopathologiques, présente des cas cliniques et la courte liste des médicaments réputés provoquer des réactions cutanées. Il étudie en détail les balsamiques, la belladone, les arsenicaux, le mercure et l'iode. Il cite seulement l'opium, le fer, la quinine, l'antimoine, le soufre et l'huile de morue.

Il partage les "affections provoquées" en deux divisions:

* Les affections provoquées directes, c'est-à-dire liées à un stimulus en contact avec la surface cutanée (lumière, chaleur, froid, substances irritantes, produits de sécrétion normale ou anormale déposés sur la peau, parasites animaux et végétaux, inoculation de matières putrides, vénéneuses et virulentes).

* Les affections provoquées indirectes ou pathogénétiques, qui concernent plus particulièrement notre sujet, car elles sont provoquées "par des remèdes internes, des agents toxiques introduits dans l'économie ou des substances dont on veut étudier les effets sur l'homme sain."

E. Bazin constate l'intérêt pratique d'une telle classification mais en reconnaît les limites, car "la lésion cutanée étant susceptible de varier, pour une même substance", il est difficile d'établir la relation médicament-type éruptif.

Ainsi, Bazin a permis d'attirer l'attention sur ce genre d'éruptions, incitant d'autres auteurs à produire plusieurs observations et monographies sur ce sujet.

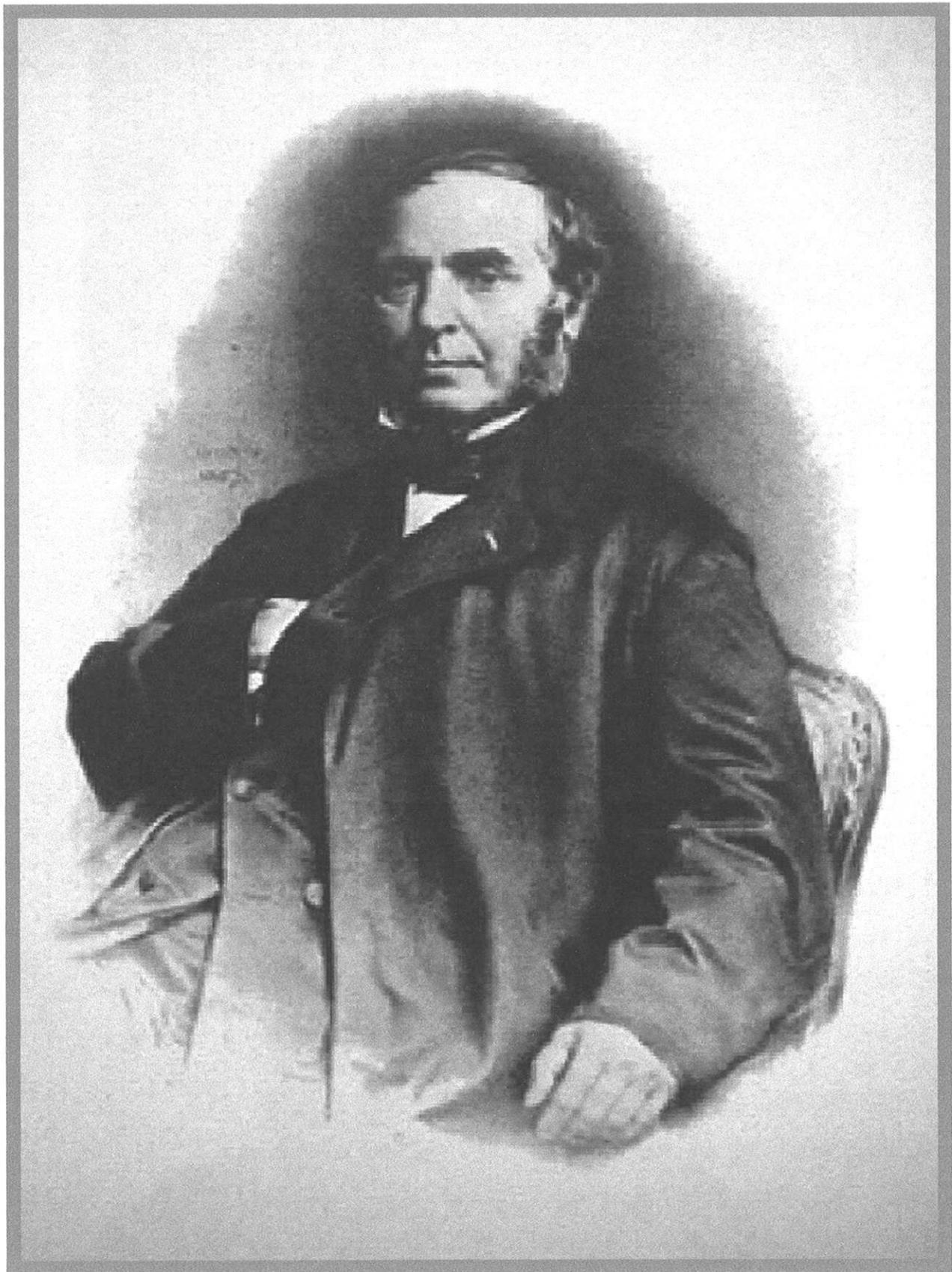


Fig 6 : Ernest BAZIN (1807-1878)

A la même époque, Alfred Hardy (1811-1893) publie un cas de pemphigus aigu consécutif à l'administration de copahu (70). Un peu plus tard, Alfred Fournier (1832-1914) écrit ses observations sur le purpura iodique...

S'en suivent la thèse de médecine de Jean Bérengier en 1874: *Des éruptions provoquées par l'ingestion des médicaments* et celle de Jules Théotime Deschamps en 1878: *Contribution à l'étude des éruptions médicamenteuses*. Ces deux auteurs reprennent globalement les idées de Bazin sur le sujet (13, 47).

En 1879, Robert Farquhason (1837-?) et Jonathan Hutchinson (1828-1913) en Angleterre, travaillent à leur tour sur ce thème. Hutchinson s'intéresse plus particulièrement aux éruptions arsenicales. En Allemagne, Gustav Behrend (1847-1925), Heinrich Koebner (1838-1904) et Louis Lewin (1850-1929) développent ce nouveau concept. Koebner publie en 1877 une étude sur les éruptions quininiques et Behrend crée sa théorie hématogénétique (55, 73, 78).

Ce dernier classe les réactions cutanées aux médicaments (RCM) en deux catégories:

- * celle provoquée par de petites doses de médicament qui apparaît rapidement et se généralise,
- * celle due à son utilisation continue qui entraîne une sorte de "saturation du système" comme avec les iodides ou les bromides.

Au total en 1880, Arthur Van Harlingen (1845-1936) dénombre 160 publications d'éruptions médicamenteuses recensées dans divers journaux médicaux dont 130 sur les dix dernières années et 103 de 1875 à 1880. L'auteur s'efforça de collecter des cas cliniques, les classant d'abord par l'ordre alphabétique du médicament incriminé puis en sous-groupe selon le type de lésion cutanée. Seize médicaments sont passés en revue (106).

L'augmentation de la pharmacopée, la fréquence de ces éruptions, leur gravité parfois les font de plus en plus prendre en considération par la plupart des praticiens. Cependant, la nouveauté du sujet, le manque de bibliographie, la difficulté d'interprétation de cas isolés sont autant d'obstacles à leur évaluation. Vers 1880, le principal écueil est l'absence d'un ouvrage de synthèse et de référence sur les éruptions médicamenteuses. Mais cette lacune allait vite être réparée.

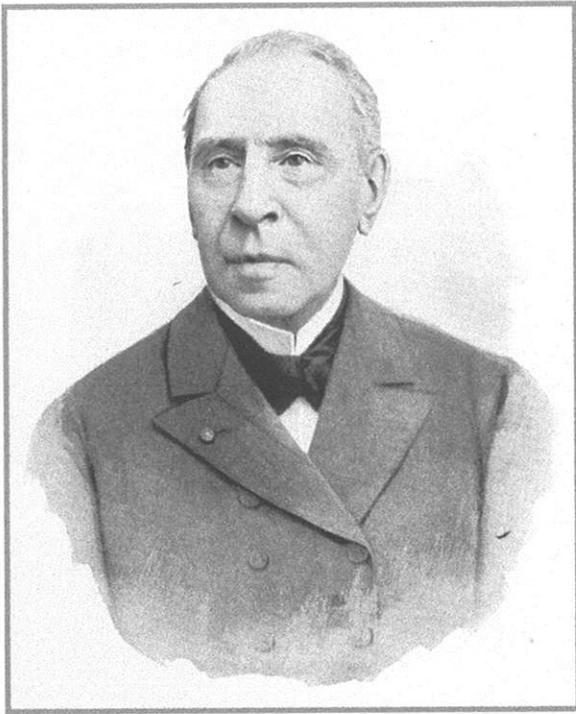


Fig 7 : Louis-Philippe-Alfred HARDY (1811-1893)

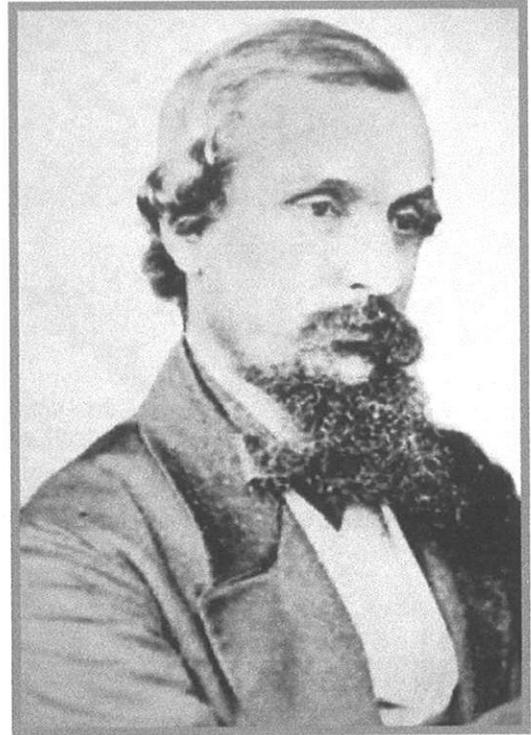


Fig 8 : Jonathan HUTCHINSON (1828-1913)



Fig 9 : Jean-Alfred FOURNIER
(1832-1914)

Prince. A. Morrow (1846-1913) écrivit la première monographie consacrée exclusivement à ce sujet dans un livre intitulé: *Drug Eruptions . A clinical study of the irritant effects of drugs upon the skin*, qui paraît en 1887. Il établit pour la première fois une définition de ces éruptions cutanées médicamenteuses qui font suite à l'administration par voie interne ou externe d'un médicament. L'effet est le même, peu importe le moyen par lequel la substance est entrée dans l'organisme. Il développe aussi le concept déjà connu d'idiosyncrasie et édifie de nouvelles caractéristiques physiopathologiques et cliniques de ces éruptions (88, 89).

Il oppose les réactions obligatoires comme les vésicules aux cantharides ou les pustules à l'antimoine, à d'autres, facultatives comme l'acné dite goudronneuse (maladie du brai). Une certaine proportion d'éruptions médicamenteuses sont l'expression de l'action physiologique du médicament, alors que d'autres sont accidentelles. Morrow classe donc ces éruptions en deux groupes:

- * les éruptions communes spécifiques inhérentes à l'action propre du médicament, à ses propriétés. Ces éruptions sont caractéristiques par leur clinique, leur topographie, leur évolution. Le type même est l'acné iodique.
- * les éruptions anormales, accidentelles, considérées comme une aberration de l'activité normale du médicament du fait de l'individu lui-même.

A cette époque, en revanche, d'autres auteurs estiment que ce terme d'éruption médicamenteuse doit être utilisé uniquement pour traduire les effets secondaires cutanés accidentels des médicaments. Il ne s'applique pas aux effets secondaires quasi obligatoires de certains traitements, tellement fréquents qu'ils font partie de l'efficacité thérapeutique. Ainsi, l'éruption acnéiforme du bromure de potassium est trop fréquente pour être considérée comme éruption médicamenteuse. Un autre exemple des plus anciens est celui du mercure. Voici ce que confie en 1755 Jean Astruc (1684-1766) dans son *Traité des Maladies Vénériennes*:

“Il est certain, par l'expérience, que le Mercure est capable d'extirper la Vérole, toutes les fois qu'il excite une Salivation raisonnable. Ainsi on doit travailler à procurer une Salivation de cette espèce; c'est-à-dire, qui ne soit point subite, tumultueuse, excessive; comme dans les Frictions trop fortes, où les Malades rendent jusqu'à huit, neuf ou dix livres de Baves en vingt-quatre heures.”

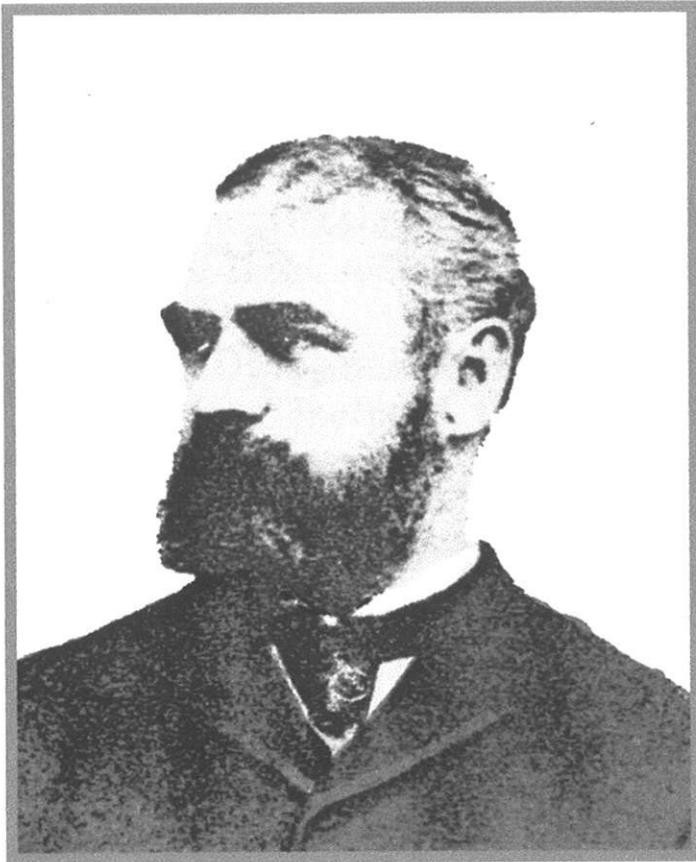
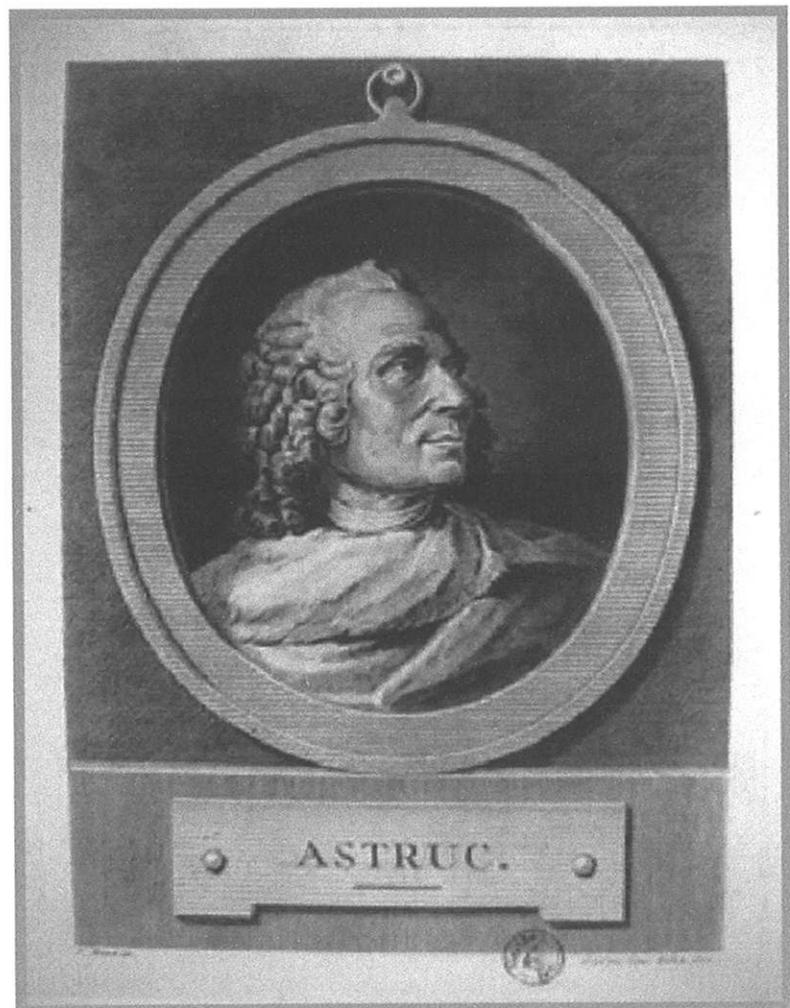


Fig 10 : Prince-A MORROW
(1846-1931)

Fig 11 : Jean ASTRUC
(1684-1766)



La survenue de ces effets secondaires était donc le garant de la réussite thérapeutique. Cette théorie est jugée fantaisiste et anti-scientifique par Morrow.

Il expose ensuite quelques notions de diagnostic positif et la prise en charge thérapeutique. Enfin, il réalise un catalogue de 59 médicaments responsables d'éruptions cutanées, bien documenté par une conséquente bibliographie.

Van Harlingen en 1880, dans son article des *Archives of Dermatology*, puis Morrow dans sa monographie de 1887 usent donc successivement des termes de "medicinal eruptions" et de "Drug Eruptions". La traduction française en "éruptions médicamenteuses" rejoint celle des affections provoquées indirectes de Bazin.

Or, dans la seconde moitié du XIX^{ème} siècle, apparaît un nouveau vocable: toxidermie, ou toxicodermie après l'adjectif toxique qui signifie "qui agit comme un poison" et le nom toxémie (1855) qui veut dire "présence de toxique dans le sang". Utilisé d'abord au sens étymologique du grec *toxikon*: poison et *derma*: peau, le mot toxidermie (ou toxicodermie) signifie dermatose d'origine toxique.

Les érythèmes pathogénétiques de Bazin sont en réalité des toxidermies, nous dit E. Gaucher en 1895, c'est-à-dire des éruptions causées par la prise de substances toxiques, administrées à titre de médicaments (61). Cette définition de dermatose d'origine toxique regroupe en fait un grand nombre de maladies de peau que les dermatologues de la fin du XIX^{ème} siècle tentent de réunir par des caractéristiques identiques. Ainsi, non seulement l'action des médicaments mais aussi de nombreux agents extérieurs entrent dans la définition de toxidermie.

François Henri Hallopeau (1842-1919) et L.E. Leredde en 1900 les classent de la façon suivante (68):

- 1°- Eruptions d'origine médicamenteuse;
- 2°- Eruptions d'origine alimentaire;
- 3°- Eruptions d'origine toxi-infectieuse - Eruptions dues aux diastases ou aux sérums;
- 4°- Eruptions toxiques d'origine indéterminée.

On constate alors un élargissement progressif de la signification du terme de toxidermie. Les éruptions auto-toxiques sont considérées comme des toxidermies. A. Fournier puis Jean Darier (1856-1938) les incluent dans ce chapitre. Ce sont les diabétides, les manifestations cutanées de certains états morbides tels que la goutte, l'urémie ou l'insuffisance hépatique. L'arthritisme ou diathèse arthritique, terme aujourd'hui abandonné, désignait une association de diverses affections à tendance héréditaire telles que goutte, rhumatisme chronique, lithiase biliaire ou urinaire, obésité, diabète. Le tempérament arthritique est ainsi considéré comme terrain favorisant les toxidermies.

Ernest Besnier (1831-1909) et Adrien Doyon (1827-1907) appellent hydrotoxidermies (érythèmes bulleux toxidermiques) les éruptions médicamenteuses qui prennent la forme bulleuse.

Les années qui suivent reprennent les mêmes théories de Bazin et Morrow pour définir les toxidermies, encore appelées éruptions artificielles par Georges Thibierge (1856-1926) ou dermatites toxiques par Louis Brocq (1856-1928).

Thibierge en 1901, englobe dans les éruptions artificielles toutes "les affections provoquées par des agents étrangers à l'économie, qu'ils agissent directement sur le tégument externe par contact immédiat et extérieur ou que, absorbés par les voies digestives ou respiratoires ou par l'hypoderme, ils intéressent le revêtement cutané par voie indirecte" (16).

Ainsi compris, ce groupe représenterait à lui seul presque toute la dermatologie, puisqu'il ne laisserait hors de son domaine que "les difformités cutanées et les éruptions de cause interne". Et puisqu'il faut, par nécessité, établir quelques groupes distincts, les toxidermies seront basées sur des données plus pratiques que scientifiques. Elles seront établies non d'après leurs causes physiques ou chimiques, mais d'après les conditions dans lesquelles elles se produisent.

La classification de Thibierge prend alors cet aspect:

1°- Les éruptions professionnelles

2°- Les éruptions médicamenteuses comprenant:

a- Les éruptions provoquées dans un but thérapeutique.

b- Les éruptions médicamenteuses de cause externe.

c- Les éruptions médicamenteuses de cause interne.

3°- Les éruptions d'origine alimentaire.

4°- Les éruptions simulées.

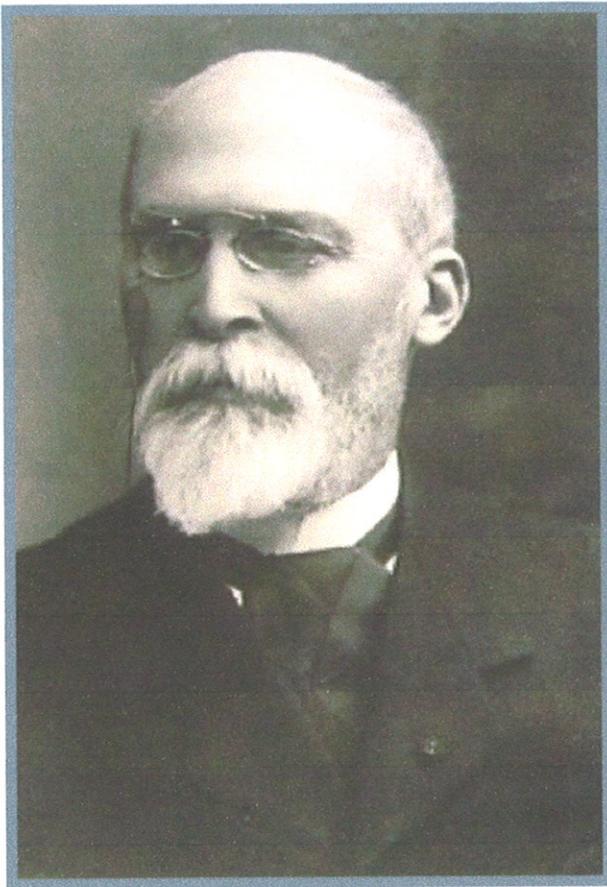


Fig 12 : François-Henri HALLOPEAU
(1842-1919)



Fig 13 : Georges THIBIERGE (1856-1926)

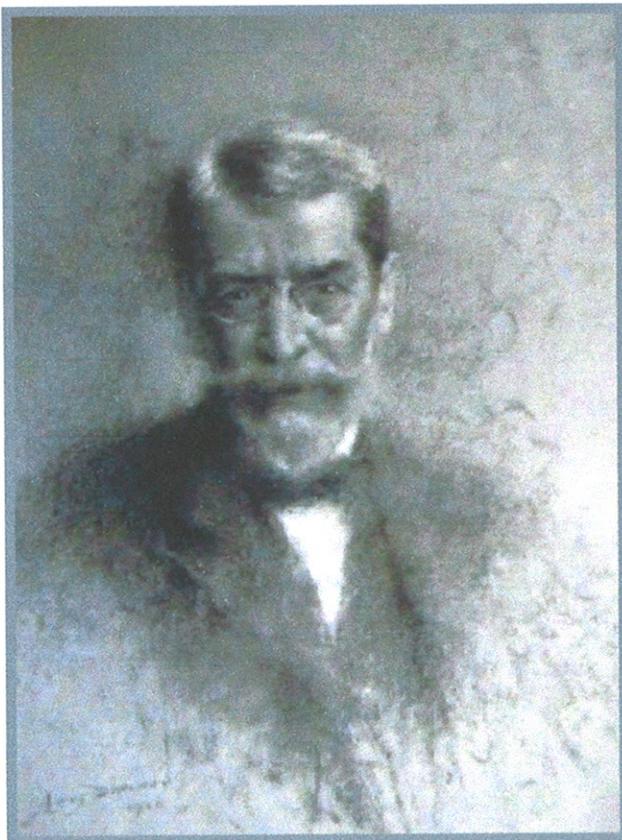


Fig 14 : Ferdinand-Jean DARIER
(1856-1938)

Poursuivant cette volonté de clarification, William Dubreuilh (1857-1935), en 1909 consacre dans son *Précis de dermatologie*, un chapitre sur les toxidermies médicamenteuses en les séparant des autres dermatoses artificielles (50). Il conserve cependant les dénominations de toxidermies externes et toxidermies internes, selon la voie d'administration. Il crée ensuite 3 sous-groupes selon le caractère aigu, subaigu ou chronique des éruptions.

Lorsque Darier en 1918 reprend cette classification, toujours issue de Bazin, il insiste à nouveau sur l'origine interne ou externe de la cause (40):

Toxidermies de cause externe

- a- applications médicamenteuses mal tolérées, éruptions médicamenteuses externes
- b- de l'application de révulsifs ou de caustiques, dermites provoquées
- c- de substances dont le malade use dans son métier, dermites professionnelles
- d- de poisons végétaux ou animaux, dermites vénéneuses
- e- d'applications faites dans un but de simulation, dermites simulées

Toxidermies de cause interne

- a- **éruptions médicamenteuses et toxiques d'origine interne**
- b- éruptions sériques
- c- éruptions alimentaires
- d- éruptions auto-toxiques

Apparaissent ensuite les nouveaux concepts d'anaphylaxie (1902), de maladie sérique (1905) ou d'allergie (1906). L'allergie qui devient à la mode permet d'expliquer bon nombre d'éruptions médicamenteuses, et ce d'autant plus facilement que la physiopathologie de ces réactions était vague. Gaston Milian (1871-1945) émet de nouvelles hypothèses physiopathologiques en 1936: notion d'accidents toxiques, de biotropisme. Dans les années 1930, beaucoup de publications sur les RCM concernent le traitement de la syphilis, en particuliers les arsenicaux. D'après R.I. Sutton l'incidence représente 0,5% des admissions au University Kansas Hospital.

P. Rostaine en 1930, G. Milian en 1936 et à nouveau J. Darier en 1947 conservent les concepts de dermatoses artificielles en séparant les étiologies externes et internes, toujours synonymes de toxidermies, fidèlement à la classification de Bazin. Darier critique cependant le terme de "dermite artificielle médicamenteuse" puisqu'il semble désigner des lésions inflammatoires du derme

et qu'il s'agit en l'occurrence presque toujours de dermo-épidermites où parfois l'aspect inflammatoire, au moins à l'examen clinique, est assez peu net. Il préfère donc le terme qui se généralisera à l'époque de "dermatose artificielle". Le mot artificiel prête lui-même à discussion car il a été appliqué à ces dermatoses pour les opposer à celles qui apparaissent "spontanément" (41, 42, 43).

Mais la spontanéité n'est qu'apparente et l'on se rend compte qu'il n'y a pas d'effet sans cause et l'on conçoit alors qu'il faut se garder d'agrandir indéfiniment le domaine des dermatoses artificielles. Aussi, envisage-t-on à l'époque de réserver le nom d'artificielles à celles qui disparaissent dès que la cause cesse d'agir.

Dans l'approche de Darier sur les toxidermies, les causes externes sont plus souvent abordées, du fait même de l'utilisation plus fréquente des topiques par rapport aux médications systémiques.

Un grand changement s'opère après la 2ème guerre mondiale avec l'augmentation considérable de la pharmacopée et grâce aux nombreuses découvertes pharmacologiques. L'utilisation des principaux antibiotiques avec les sulfamides (1935), la pénicilline ou la streptomycine (1944) sera grande pourvoyeuse de toxidermies.

La photosensibilité devient un problème sérieux de la période 1950-1960. L'utilisation très répandue des rayons-X à partir de 1930 révèlent leurs effets cutanés dans les années 1960. L'accroissement des publications sur les effets secondaires des médicaments et plus particulièrement sur les RCM débute dans les années 1950. La monographie de J. Mayr 1950 *Die Nebenwirkungen der Arzneimittel auf die Haut* est la plus importante de cette époque, mais peu loquace au sujet des antibiotiques.

Le syndrome de Stevens-Johnson que certains ont appelé "maladie du progrès thérapeutique" est comparé à la nécrose épidermique toxique qui vient d'être décrite par Allan Lyell en 1956. Le terme "iatrogénique" apparaît tardivement pendant les années 1960 (64).

De nouvelles appellations voient le jour comme le pseudolymphome médicamenteux qui rejoint le syndrome des anticonvulsivants (1953), le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, ou le syndrome du practolol (1974).

L'importante étude de K. Kauppinen en Finlande entre 1961 et 1970 montre la sévérité des éruptions aux sulfamides et aux autres antibiotiques. Le projet de W. Bruinsma à Amsterdam fait appel à l'attention que portent les praticiens sur la description de nouvelles réactions médicamenteuses qui sont annuellement incluses à partir de 1973 dans son *Guide to Drug Eruptions* (30).

Dans cette deuxième moitié du XXème siècle, les centres de pharmacovigilance nationaux ou de l'OMS constituent des bases de données sur les effets secondaires des médicaments. D'autres banques de données spécialisées apparaissent, l'*Adverse Drug Reaction Reporting System* de l'*American Academy of Dermatology* ou le *Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in dermatologia* par exemple. Leur rôle consiste à collecter les données des rapports volontaires sur les RCM. Certains comme le *Speciality-based Cutaneous Reactions Database* en Angleterre auront une durée de vie courte (1988-1990) faute de réponses.

Lors du XIVème congrès de l'Association des Dermatologistes et Syphiligraphes de Langue Française, en 1973, J. Beurey et P. Jeandidier ont proposé une définition et une liste exhaustive des toxidermies comme "l'ensemble des manifestations dermatologiques dues à l'action nocive d'un agent chimique pénétrant dans l'organisme par voie interne." Les toxidermies sont alors classées en médicamenteuses, professionnelles, accidentelles, alimentaires et autres.

Puis dans les années 1990, le terme de toxidermie, surtout sous l'impulsion des travaux de l'Ecole Dermatologique de Créteil a acquis un sens plus restrictif: dermatose d'origine strictement médicamenteuse.

En France, "toxidermie" concerne aujourd'hui les effets dermatologiques secondaires à l'administration systémique d'un médicament, ce qui exclut les effets secondaires des médicaments topiques. (J. Civatte)

Les Anglophones parlent de "Cutaneous Drug Eruption" ou de "Cutaneous Adverse Drug Reaction" pour désigner plus largement les modifications cutanéomuqueuses dues à une substance chimique simple ou composée ingérée, injectée, inhalée, insérée, instillée ou appliquée localement, donc quel que soit le mode d'administration. La traduction française "réaction cutanée aux médicaments" est de plus en plus utilisée.

II - Evolution physiopathologique

Jusqu'à la fin du XIX^{ème} siècle, le raisonnement scientifique repose sur des constructions intellectuelles, successions d'hypothèses sans preuve. Ce type de démonstration se retrouve dans les premières tentatives pour expliquer les réactions aux médicaments.

Ainsi, lorsque les chimistes individualisent les poisons et en étudient leurs effets, la première idée qui s'impose est celle d'un rapport de cause à effet direct entre le médicament et les accidents qui lui succèdent. Ces accidents sont alors considérés comme une intoxication. Cette interprétation fut longtemps la seule admise et la seule concevable. On ne s'inquiétait ni des doses prises par le malade, ni de l'allure clinique des accidents.

Une explication plausible fut celle de la qualité du médicament: les RCM pouvaient s'expliquer par l'impureté de la médication, par défaut de préparation, ou par l'adjonction accidentelle de molécules toxiques. Une autre conséquence de cet empirisme médical est l'apparition de multiples théories pour expliquer un même phénomène. Nous allons en voir quelques exemples.

En 1861, les découvertes bactériologiques de Louis Pasteur (1822-1895) ouvrent l'ère du raisonnement étiologique. Claude Bernard (1813-1878) écrivit en 1865 dans sa *Médecine expérimentale*: "seule l'expérimentation permet d'apporter la preuve des hypothèses avancées". Il n'y aura plus de certitudes médicales sans preuves apportées par l'expérimentation scientifique.

1- L'idiosyncrasie

La connaissance des phénomènes réactionnels est très ancienne et l'idiosyncrasie d'Hippocrate trouve droit de cité encore aujourd'hui. Ce terme est issu du grec *idios*, propre, et *sunkrasis*, constitution. Il s'agit donc de la susceptibilité innée de chaque individu vis-à-vis de la maladie. Fournier étudiant les accidents du traitement de la syphilis par l'iode, insiste sur le rôle du facteur individuel dans leur pathogénie.

Au XVIII^{ème} siècle, Behrens lui même allergique aux fruits de mer raconte que l'idiosyncrasie est responsable de l'urticaire. Son raisonnement se base sur une simple observation: si plusieurs personnes sont exposées à la même substance, seules quelques unes feront une urticaire.

E. Bazin l'utilise comme seule explication de ses affections pathogénétiques, mais il avoue tout de même trouver le terme un peu vague. En 1887, Morrow en donne une définition qui reflète bien l'insuffisance des connaissances physiologiques de l'époque:

“La prédisposition physiologique, encore appelée idiosyncrasie est un terme intrinsèquement sans signification, l'épouvantail de la thérapeutique reflétant le mystère de l'individu. Pour prendre un exemple familier, l'exposition au froid peut avoir différentes actions morbides selon l'individu: chez certains, il entraîne un mal de gorge, chez un autre une bronchite, encore un autre une pneumonie ou une crise d'asthme. Il peut aussi se manifester sur d'autres tissus, produisant une névralgie ou des rhumatismes. Cette prédisposition permet de considérer ces organes atteints comme les points faibles de l'organisme: *partes minoris resistentiae*”.

Lewin qui en 1899 a établi une importante monographie sur les accidents dus à des médicaments veut démontrer que ces manifestations sont sans rapport avec la toxicité de la drogue mais sont plutôt le fait d'une réaction individuelle. Pour quelle raison, poursuit Lewin “*ignoramus, ignorabimus*”.

Cette conception de prédisposition personnelle continue d'expliquer bon nombre de pathologies, mais les progrès de la physiopathologie finissent par marginaliser ce terme. G. Thibierge en 1900 souligne “qu'il s'agit là d'une expression commode, qui masque l'ignorance de la cause véritable et dispense de toute recherche et de toute explication”.

Un peu plus tard J. Darier reconnaît l'idiosyncrasie comme une prédisposition qu'il scinde en 2 phénomènes:

- * la "sensibilité exaltée" qui fait qu'un sujet réagira à une dose minime de médicament,
- * l' "intolérance idiosyncrasique" où les effets nocifs apparaissent chez un sujet alors qu'ils ne se produiraient à aucune dose sur un individu normal.

"C'est dans les toxidermies, par rapport aux autres dermatoses que l'idiosyncrasie joue le rôle le plus évident", conclut-il. Mais n'aimant pas non plus ce terme, il ajoute: "quand la cause de l'intolérance est absolument mystérieuse, on parle grec, et on use du terme d'idiosyncrasie". Finalement, Darier se demande si l'idiosyncrasie ne serait pas une sorte de "personnalité humorale", de même que les individus se différencient par une personnalité psychique.

Milian en 1930, tente d'expliquer l'idiosyncrasie par une "fragilité neuro-endocrinienne" individuelle. Ainsi, nous dit-il, les arsénobenzols sont des poisons du système vago-sympathique, mais pour qu'une dose thérapeutique et non toxique puisse produire des effets cutanés, cela suppose une altération préalable du système vago-sympathique. Si celui-ci est endommagé "dans ses éléments nutritifs et régulateurs (lésions des glandes surrénales, hypophysaires, thyroïdiennes...), la prédisposition sera créée. C'est d'ailleurs chez les Basedowiens, les Addisoniens, les tabétiques, les paralytiques généraux que l'on voit survenir de préférence de tels accidents". C'est la répétition des doses, déclare Milian, qui engendre progressivement des dégâts endocrino-sympathiques. Le médicament qui libère des produits acides, peut générer des accidents même à dose thérapeutique, car sa toxicité vago-sympathique est augmentée. C'est ce que montre l'expérimentation sur le lapin: "l'administration de soude, en neutralisant l'acidité du produit, y remédie." (41)

Aujourd'hui encore, l'idiosyncrasie sert d'alibi aux phénomènes inexplicables par la pharmacologie ou l'immunologie, mais son champ d'action se restreint de plus en plus grâce aux progrès dans ce domaine.

2- Théorie d'élimination cutanée

“Lorsque ces substances ont été admises à pénétrer dans le torrent circulatoire, elles y manifestent leur présence par une excitation générale (...) et bientôt les diverses sécrétions s'en emparent pour les rejeter dehors. Or, la peau constitue une des principales voies de leur élimination.” E. Bazin nous décrit ainsi comment la peau se débarrasse d'un médicament, tout en provoquant une éruption:

“Cette élimination par la surface cutanée détermine bien souvent une action irritative plus ou moins intense. Il en résulte des troubles de la circulation capillaire, une élévation de température considérable, une diaphorèse abondante (transpiration), et parfois une exagération de la sensibilité. Dans ces conditions, le terrain se trouve merveilleusement préparé pour la formation d'un exanthème et même de saillies circonscrites.”

Cette hypothèse que reprend Farquhason en 1879, est agrémentée par la notion d'accumulation puis de saturation du médicament dans la peau, hypothèse basée sur le fait que le rein ne peut, pour diverses raisons, éliminer le médicament. La peau remplace donc le rein dans ce travail d'épuration et le passage trans-cutané du médicament, à travers les glandes de la peau, provoque son irritation. De plus, ce matériel étranger accumulé dans la peau provoque un effort d'expulsion du médicament de la part des glandes cutanées, responsable de l'éruption. Ainsi, il pourrait y avoir une affinité sélective du médicament pour tel ou tel élément cutané: “il est évident que l'iode et le brome sont attirés par les glandes sébacées.”

Armand Trousseau (1801-1867) estime lui aussi que l'exanthème médicamenteux est provoqué par une modification de la composition de la sueur qui devient irritante. Cependant, il constate une faille dans ce raisonnement car l'existence d'un phénomène de sudation unilatérale ne modifie pas la symétrie des exanthèmes médicamenteux.

Voici le premier écueil à cette théorie qui va recevoir de nombreuses critiques. Morrow n'admet pas la défaillance rénale systématique dans les RCM, de même que l'accumulation du médicament dans la peau, puisque des éruptions peuvent avoir lieu avec de petites doses de médicament. La théorie d'élimination et d'accumulation cutanée du médicament semble ainsi perdre du terrain.

3- Théorie hémato-génétique

G. Behrend en 1879 classe les RCM sous le titre "d'exanthèmes hémato-génétiques". Il se base sur le fait qu'elles sont dues à des modifications qui s'opèrent dans la circulation sanguine. Ce phénomène est indépendant de l'action propre du médicament, mais il est le résultat "de l'agencement d'un matériel étranger, probablement de nature chimique, généré dans la circulation sanguine. Ce matériel étranger est produit par l'action catalytique ou l'association du médicament avec une hypothétique substance". L'ennui est que Behrend ne précise ni la nature des réactions chimiques ni les composés chimiques auxquels il fait allusion. Il constate cependant la marche aiguë ou chronique de ces éruptions et remarque également l'existence inconstante d'une "période d'incubation". Les transformations chimiques dans le sang expliqueraient le délai entre l'absorption du médicament et l'éruption. Peut-être faut-il voir dans ce discours une résurgence de la vieille théorie humorale d'Hippocrate ou bien une approche futuriste de l'immunologie!

4- Théorie neurologique

En 1887, PA. Morrow donne une autre explication des RCM. Son postulat part de diverses analogies. D'abord, les découvertes de Claude Bernard, sur le système nerveux autonome, montrent des similitudes entre les lésions élémentaires des RCM et celles déterminées par la section du sympathique chez le lapin.

Les modifications inflammatoires de la peau ont pour unique cause une origine nerveuse, nous dit Morrow. La stimulation des centres nerveux périphériques ou centraux par le médicament provoque une vasodilatation, donc une congestion et une exsudation au niveau cutané.

Ensuite il cite Erasmus Wilson (1809-1884) pour qui la roséole syphilitique, l'éruption prodromique de la variole, l'exanthème de la rougeole, de la scarlatine, de la fièvre typhoïde... "sont dues à l'action directe du virus sur les centres nerveux qui commandent l'innervation vaso-motrice".

Morrow voit une autre similitude dans l'urticaire alimentaire (*urticaria ab ingestis*) que Besnier considère comme secondaire à la stimulation réflexe des nerfs sensitifs de la muqueuse gastro-intestinale.

Ensuite, Morrow rapproche des exanthèmes médicamenteux les érythèmes psychogènes tels que l'érythème pudique, ou plus généralement des pathologies étiquetées alors neurologiques (septicémies, diabète, ecchymoses tabétiques, éruptions menstruelles...). Toutes ces analogies renforcent Morrow dans sa conviction de relier les éruptions médicamenteuses à des mécanismes neurologiques.

Dans certains cas, poursuit-il, l'action prolongée du médicament est responsable de lésions telles que les iodides ou les bromides. Ici la chronicité provoque en plus de "profonds remaniements nutritionnels et trophiques, toujours par l'intermédiaire des nerfs vaso-moteurs mais aussi des centres nerveux régulateurs de la nutrition", expliquant les lésions cutanées.

L'atteinte du système nerveux central est encore une autre preuve: associés à l'acné, les tremblements, les troubles de l'intelligence et les paresthésies sont des symptômes du bromisme. Morrow pense qu'il serait irrationnel de séparer sur le plan pathogénétique les lésions cutanées de ces autres symptômes. Les réactions aux médicaments peuvent affecter plusieurs organes y compris la peau. L'explication logique se trouve dans les filets nerveux sympathiques qui les lient entre eux.

Enfin, l'ultime argument de Morrow en faveur de cette origine neurologique est la variabilité topographique des RCM, leur symétrie, leur généralisation ou restriction à certaines régions, selon que le médicament affecte le système nerveux central ou un nerf périphérique particulier.

5- Théorie des organes hématopoïétiques

A cette théorie angioneurotique, Leredde en 1900 en oppose une autre, fondée sur la fréquence et l'importance des lésions sanguines au cours des éruptions toxiques. "Un grand nombre de corps toxiques provoqueraient des accidents cutanés en déterminant des réactions des organes hématopoïétiques, doués, chez certains individus d'une sensibilité anormale. Les modifications de l'équilibre leucocytaire et la présence de formes leucocytaires anormales révèlent des altérations du sérum qui sont sans doute la cause directe des réactions cutanées."

La découverte par E. Hoffmann d'une éosinophilie dans l'hydrargyrie, et la même constatation par Leredde dans l'iodisme viennent appuyer cette hypothèse. Le système nerveux ne jouerait plus aucun rôle dans les éruptions toxiques: "le sérum altéré provoquerait directement la paralysie, la contraction des cellules endothéliales des vaisseaux", d'où les lésions élémentaires des éruptions médicamenteuses, que Morrow attribuait à l'action des filets nerveux vaso-moteurs.

Thibierge en 1901, tente une synthèse de toutes les théories précédentes:

"Le poison qui circule dans le sang, que ce soit le médicament lui-même ou les produits de sa réaction avec le sang, peut agir sur le système nerveux central ou périphérique, impressionner les divers étages de l'appareil vaso-moteur, et produire ainsi des dermatoses du type érythémateux ou érythémato-purpurique. Si son action porte sur la paroi des vaisseaux périphériques, il en altère l'endothélium, provoque l'inflammation, laquelle retentit sur les tissus adjacents, d'où les lésions plus profondes de type nodulaire. Enfin, il peut atteindre la peau directement, par contact avec ses éléments qu'il irrite, dont il provoque la défense: ainsi se produisent les éruptions vésiculeuses. Il peut encore agir sur les glandes qu'il traverse et sur lesquelles il laisse des traces de son passage sous forme de folliculites acnéiformes ou anthracoides." Thibierge appelle tous ces phénomènes "chimisme organique".

6- Découverte des mécanismes d'hypersensibilité (91, 103)

Le sérum d'anguille est un poison dont l'action toxique est mortelle pour le chien. Le médecin français Charles Richet (1850-1935) l'avait bien étudié en 1898. En 1902, il est accompagné d'un autre biologiste, Paul Portier (1866-1962) lors d'une croisière océanographique à bord du yacht du Prince Albert 1er de Monaco. Le chien de bord en s'amusant avec une des méduses placée dans une bassine, s'est fait piquer une première fois par les tentacules de la méduse. Plus tard, à l'occasion du même jeu, il est à nouveau piqué et meurt immédiatement.

Les chercheurs se sont donc interrogés sur l'accident dont avait été victime le chien de bord et tentent de renouveler l'expérience. Ils utilisent une toxine extraite des tentacules des physalies et soumettent des chiens à de petites doses croissantes très inférieures à la dose létale. Dans cette expérience, les animaux meurent lors de la deuxième ou troisième injection d'une dose habituellement non létale, et ces accidents ne se produisent qu'après un délai d'incubation de 2 à 3 semaines. Ces accidents manifestés par "une sidération du système nerveux avec abaissement de la pression artérielle" constituent le choc anaphylactique.

Richet conclut que la première injection a suscité dans le sang la formation d'une toxogénine, qui au contact d'une nouvelle dose de son antigène, se combine avec lui pour former un poison, l'apotoxine. Nous appelons "anaphylactique", convient-il, "la propriété dont est doué un venin de diminuer au lieu de renforcer l'immunité lorsqu'il est injecté à doses non mortelles".

Ces travaux seront couronnés par un prix Nobel de physique et de médecine en 1913.

En 1903, les expériences des biologistes suisses Maurice Arthus (1862-1945) et de Théobald Smith (1859-1954) ont montré que ce pouvoir anaphylactisant n'appartient pas seulement aux toxiques, mais que l'injection de sérum sanguin hétérologue produit les mêmes effets. Une deuxième injection au lapin de sérum antitétanique de cheval, substance non toxique et habituellement protectrice, provoque des accidents graves. Ce sont donc l'ensemble des substances albuminoïdes qui sont considérées anaphylactisantes.

En regard de cette anaphylaxie directe et active, Richet a découvert une anaphylaxie passive. On peut sensibiliser un animal en lui injectant le sérum d'un autre anaphylactisé. A quel mécanisme pensait alors Richet? Comme von Pirquet après lui, il pensait à des "anticorps" puisque l'on pouvait "transférer l'anaphylaxie par le sérum d'un organisme qui a déjà fait l'expérience de la maladie en question". Mais de quels anticorps s'agissait-il?

Peut-on alors assimiler l'intolérance médicamenteuse à l'anaphylaxie? Plusieurs raisons vont d'abord s'y opposer. En premier lieu, il n'est pas encore prouvé que les substances non colloïdes puissent entraîner une anaphylaxie.

Ensuite, Achard et Flandin n'ont pas réussi à produire chez le cobaye une anaphylaxie active ou passive avec des médicaments comme l'antipyrine, l'iodoforme ou la quinine. Il faut attendre 1910 lorsque Richet réussit à anaphylactiser des animaux avec des substances cristalloïdes.

En fait, depuis le début de l'immunisation thérapeutique, un certain nombre de faits inquiétants s'étaient produits et avaient même parfois été publiés, mais sans publicité. Ces faits concernaient principalement les deux traitements immunologiques les plus populaires et réputés les plus efficaces, la sérothérapie, et la vaccination contre la rage.

L'utilisation des sérums antitétaniques et antidiphtériques s'est développée à partir de 1894 dans les pays industrialisés: la firme Hoescht joue un grand rôle en Allemagne dans la production des sérums.

En 1890, Emil Adolf Von Behring (1854-1917) développe cette thérapie contre la diphtérie, mais les premiers accidents sont signalés par Wernicke avec le sérum de cheval: douleurs articulaires et urticaire. Les antitoxines sont préparées par l'immunisation de chevaux à la toxine diphtérique, et les réactions constatées, sont d'abord attribuées aux antitoxines. On a reconnu ensuite qu'elles sont dues au véhicule, ordinairement le sérum de cheval, mais un sérum étranger quelconque peut également les provoquer.

En 1894, Lubinski décrit un choc cardio-vasculaire avec ce traitement. La première complication mortelle est officiellement publiée en 1896. Il est vrai qu'il s'agit du propre fils de Langerhans. A son fils en parfaite santé, le père a administré à titre préventif le traitement de pointe de l'époque.

En 1905, les pédiatres viennois Clemens Von Pirquet (1874-1929) et Bela Schick (1877-1967) publient, après une note préliminaire en 1903, une monographie sur "la maladie du sérum" (Serumkrankheit). Les deux cliniciens sont particulièrement déconcertés par ces phénomènes qu'ils attribuent encore à l'inégalité naturelle parmi les hommes, la fameuse idiosyncrasie. Telle fut la base des travaux de Von Pirquet sur l'allergie, concept introduit en 1906.

Fig 20 :
Emile-Adolf Von BEHRING
(1854-1917)



7- Découverte de l'allergie

L'allergie que nous propose von Pirquet en 1906 se définit comme une modification des réponses de l'organisme qui appartiennent au domaine de l'immunologie, mais qui tiennent du paradoxe d'une immunité à la fois protectrice et dangereuse lorsqu'il y a hypersensibilité.

“Nous avons besoin d'un terme qui ne préjuge de rien d'autre qu'un changement chez l'animal après contact avec le poison. Je propose le terme d'allergie pour le concept général de changement dans la réactivité, “*allos*” impliquant une déviation de l'état original, du comportement de l'individu normal. Le terme d'immunité doit être réservé aux cas où l'introduction de la substance étrangère dans l'organisme n'entraîne aucune réaction clinique évidente, c'est-à-dire quand une complète insensibilité existe...”.

Dans les années 1960, R. Good tenta le retour à la terminologie de von Pirquet mais le terme d'allergie, devenu populaire entre-temps, était désormais synonyme de réactions indésirables. Comme le disait plus tard l'immunologiste Gell, les praticiens “l'utilisent comme une étiquette commode,(...) un fourre-tout des maladies comme la maladie du sérum, le rhume des foins et l'asthme, différentes affections dermatologiques et des tests comme le test à la tuberculine”.

Le médecin américain D. Talmage déniait à l'allergie toute spécificité clinique: “Un des caractères les plus frappants de l'allergie humaine est la diversité des symptômes: par exemple sur la peau, purpura, érythème, œdème, vésicules, squames peuvent s'associer... Un mécanisme unique ne peut expliquer de façon satisfaisante cette diversité... Il faut donc éviter d'employer le même terme pour indiquer à la fois le mécanisme de la réaction et sa forme.”

La classification des mécanismes fondamentaux est ainsi apportée en 1963 par les immunologistes britanniques P.G. Gell et R.R. Coombs. Elle fait intervenir un groupe de 3 éléments, la cellule, l'antigène et l'anticorps, offrant 4 cas de figure:

- réaction de type I: antigène contre cellule recouverte d'anticorps
- réaction de type II: anticorps contre cellule recouverte d'antigène
- réaction de type III: complexes antigène-anticorps contre cellules
- réaction de type IV: cellule contre antigène, sans intervention d'anticorps.

Les anticorps incriminés avaient reçu d'A. Coca le nom de "réagines". Mais l'usage imposa le terme de réagines à propos des anticorps décelés dans la syphilis, ce qui contribua à la confusion. Les immunoglobulines A sont les premières décrites par J.F. Heremans en 1959.

La course s'engage alors pour l'identification des anticorps de l'allergie immédiate entre plusieurs équipes: une équipe suédoise et le couple K. et T. Ishizaka à Denver. Finalement, en 1966, Ishizaka nomme cette nouvelle substance immunoglobuline E comme "érythème". En 1968, elle devient pour l'OMS la désignation officielle.

8- Théorie du biotropisme

Faisons une parenthèse pour revenir en 1930 avec Milian qui émet une curieuse hypothèse. Pour ce médecin, il y a trois variétés d'intolérance médicamenteuse:

- les accidents biotropiques
- les accidents toxiques
- les accidents associés, biotropiques et toxiques (rares)

Les accidents biotropiques sont dus au réveil du "microbisme latent", provoqué par l'absorption du médicament. Cela signifie que la prise d'un médicament ranime une véritable maladie infectieuse.

Lorsque l'agent infectieux combattu par la thérapeutique est stimulé, comme le tréponème dans le traitement arsenical, c'est le biotropisme direct. Quand il s'agit de micro-organismes différents, en sommeil dans l'organisme, c'est le biotropisme indirect. L'exemple le plus simple est celui des stomatites mercurielles: ce n'est pas une stomatite toxique mais fuso-spirillaire, nous dit Milian. Elle s'est développée à l'occasion d'une infection gingivale fuso-spirillaire autour d'une dent cariée. Pour cette raison, les nourrissons sans dents ou les vieillards édentés ne font pas de stomatites mercurielles ou bismuthiques. La prophylaxie passe donc par la remise en état de la bouche et le soin des caries dentaires (42).

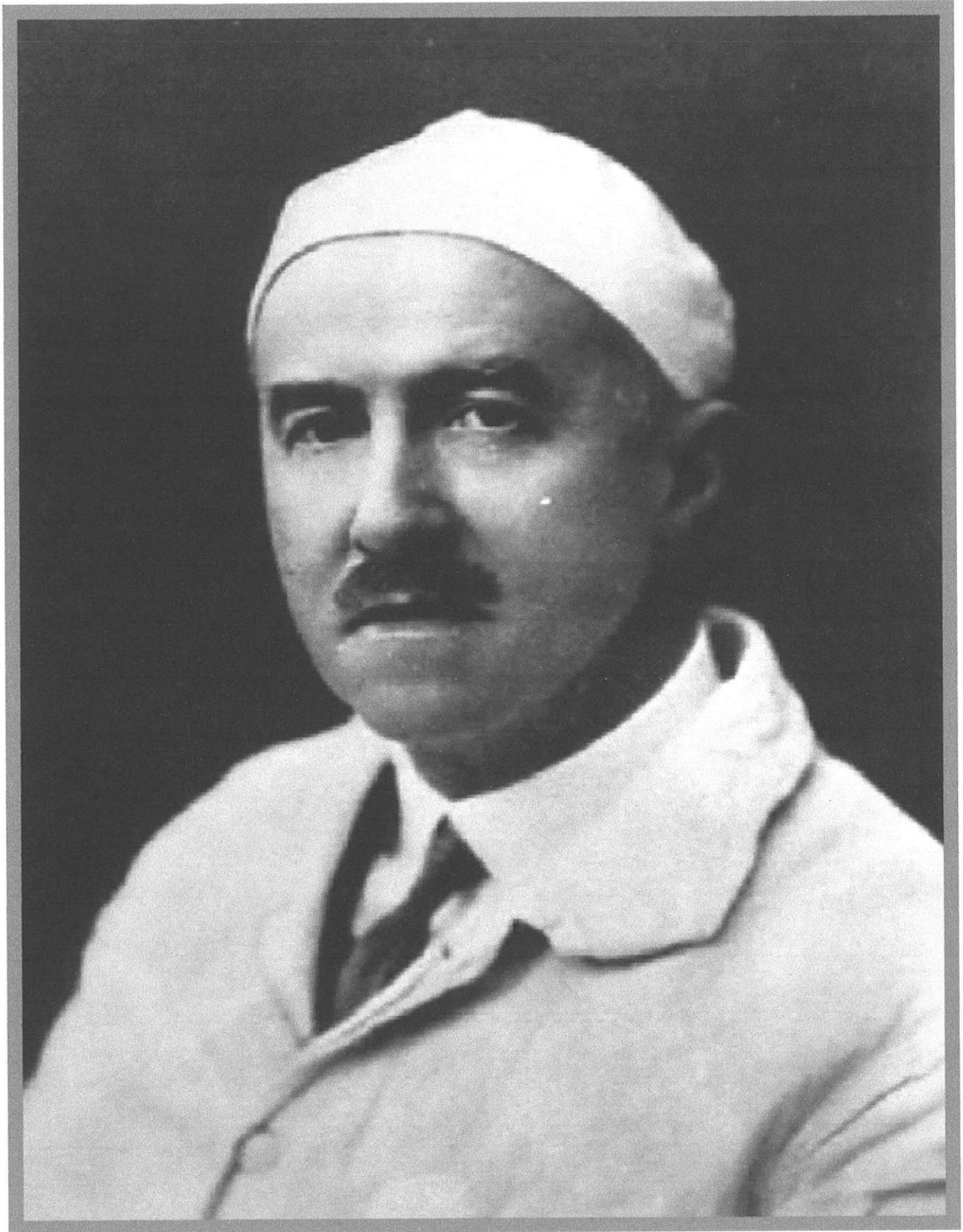


Fig 22 : Gaston MILIAN (1871-1945)

Les érythèmes scarlatiniformes, rubéoliformes ou morbilliformes et qui se développent au neuvième jour du traitement arsenical, ne sont pas des accidents toxiques dus au médicament, mais un réveil des agents infectieux de la scarlatine, de la rubéole, de la rougeole, etc... Ce qui le prouve, nous dit Milian, c'est l'aspect clinique, mais aussi la contagion! On peut citer ici Bazin qui considérait déjà ses *affections pathogénétiques* comme "généralement contagieuses" et pourvues d'une "période d'incubation."

Le principe de biotropisme indirect conduira Milian en 1932 à la description du nouveau syndrome d'érythème du 9ème jour.

Ce terme de biotropisme sera à nouveau employé en 1944 par P. Hauduroy pour désigner la propriété essentielle des virus qui ne peuvent se développer qu'en parasitant une cellule vivante. On trouve aujourd'hui encore ce terme pour désigner l'induction de néoplasie (cyclosporine et carcinome spinocellulaire) ou d'infections (zona et corticoïdes).

9- Découvertes pharmacologiques

La pharmacologie clinique se développe principalement après la deuxième guerre mondiale, avec l'apparition des essais cliniques contrôlés, portant d'abord sur la streptomycine. L'efficacité du traitement de la tuberculose devient indiscutable, même si un faible pourcentage de patients présente des séquelles neurologiques définitives, "le prix à payer" pour guérir d'une maladie fréquente et mortelle.

Le concept de liaison réversible avec un récepteur médicamenteux est introduit par A.J. Clark en 1933 pour expliquer la réponse tissulaire dose-dépendante.

Les biochimistes et pharmacologues élucident sur l'animal ou le volontaire sain, les causes de la mauvaise corrélation entre dosage plasmatique et quantité de médicament administré.

L'étude de l'absorption, la distribution et l'élimination des médicaments est rendue possible par les nouvelles techniques analytiques. La pharmacocinétique apparaît dans deux publications originales de T. Teorrell en 1937 et le premier ouvrage sur ce sujet est écrit par F.H. Dost, *Der Blutspiegel* en 1953 (83).

Les travaux pionniers de T. Williams sur les mécanismes de détoxification datent de 1947. Ils ont permis de déterminer des réactions de phase I, produisant des métabolites actifs ou inactifs des médicaments, ou des réactions de phase II conduisant toujours à des métabolites hydrosolubles inactifs.

D'autres paramètres pharmacocinétiques, tels que le volume de distribution, la protéine-porteuse, le site et la nature du métabolisme ou de l'élimination du médicament ont fait l'objet d'une intense publication entre 1960-1970, couronnée par un important symposium à la *New York Academy of Sciences* en 1970 rapportée dans les *Annals of the New York Academy of Sciences*.

Les différences dans le métabolisme des médicaments sont remarquées entre l'homme et l'animal avec l'arrivée de l'isoniazide ou de la succinyl choline. Harris en 1966 montre à propos de l'INH l'existence d'acétyleurs rapides et d'acétyleurs lents.

Dans le cas de la succinyl choline, certains patients ayant reçu une dose normale comme myorelaxant, avant une intervention chirurgicale, ne pouvaient ensuite récupérer une force musculaire normale, nécessitant alors une ventilation artificielle. Il fut démontré le rôle essentiel de l'absence d'un isoenzyme cholinestérasique, rendant impossible l'hydrolyse de la succinyl choline. Cette carence fut considérée comme l'archétype de maladie pharmacogénétique, c'est-à-dire résultant d'un trouble métabolique génétiquement déterminé.

Le terme pharmacogénétique fut créé par F. Vogel en 1959 et fut le sujet de la monographie de W. Kalow, publiée 3 ans plus tard.

10- Classification actuelle

Aujourd'hui, il existe plusieurs méthodes de classification des RCM. La classification pathogénétique est la plus utilisée: les mécanismes sont pharmacologiques (80%) ou immunologiques (20%)

a- Mécanisme des RCM d'origine pharmacologique

Elles peuvent être classées selon que le mécanisme est prévisible ou non.

RCM prévisibles

-**Le surdosage** correspond à la présence dans l'organisme d'une quantité importante du médicament. Il peut être absolu, lors d'une prise en quantité exagérée, ou relatif lors de variations individuelles d'absorption, de métabolisme, d'excrétion, ou lors d'interactions médicamenteuses.

-**La toxicité cumulative** est due à l'exposition prolongée au médicament pris à dose normale (accumulation dans la peau de l'argent dans l'argyrie).

-**La toxicité retardée** est un effet toxique, dose dépendant, survenant plusieurs mois ou années après l'utilisation du médicament (arsenicisme chronique et kératoses pré-épithéliomateuses).

-**Les effets secondaires** sont les effets toxiques non recherchés mais obligatoirement liés à l'action pharmacologique du médicament pris à dose normale (alopécie des chimiothérapies). On peut en rapprocher ce que Bruinsma appelle "**les effets secondaires cutanés thérapeutiques**" (hypertrichose au minoxidil, activité antiandrogénique de la spironolactone dans l'hirsutisme).

-**Les effets annexes** sont des effets secondaires facultatifs comme la candidose buccale des antibiotiques. **L'exacerbation des dermatoses** est aussi un effet annexe (lithium ou bêta-bloquants et psoriasis). **Le phénomène de Jarish-Herxheimer** (1902) est lié vraisemblablement à la lyse brutale des agents infectieux (tréponème, borrelia, leptospira, onchocercose, strongyloïdose) en début de traitement, mais sa physiopathologie reste inconnue.

-La **tératogénicité** est la production de malformations in utero.

-Les **altérations chromosomiques** concernent toutes sortes d'aberrations étudiées surtout in vitro (antimitotiques, antibiotiques, anticonvulsivants, immunosuppresseurs, contraceptifs oraux).

RCM imprévisibles

-L'**intolérance** est la survenue des signes de surdosage en l'absence de surdosage relatif ou absolu.

-L'**idiosyncrasie** est l'apparition chez certains sujets d'effets inattendus d'après la pharmacologie ou l'expérimentation animale et de mécanisme non immunologique. La cause inconnue, pourrait cependant s'expliquer par des anomalies génétiques dans les voies du métabolisme des médicaments (déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD), porphyries...).

-Les **réactions anaphylactoides** miment le mécanisme allergique de type I, l'anaphylaxie. Certains médicaments sont histamino-libérateurs par action directe sur les mastocytes (opiacés, quinine, caféine...).

D'autres sont capables d'activer directement le complément sans synthèse d'anticorps. Les fractions activées (C3a, C5a) entraînent une dégranulation des mastocytes identique à celle déclenchée par le pontage des IgE.

L'aspirine et les AINS peuvent être à l'origine de réactions anaphylactoides responsable du syndrome de Widal (1922): urticaire, bronchospasme à l'aspirine et polypose nasale avec un mécanisme IgE-indépendant. Ceci est lié à un polymorphisme génétique de la LTC₄ synthétase, enzyme nécessaire à la synthèse de leucotriènes à partir de l'acide arachidonique.

b- Mécanisme des RCM d'origine immuno-allergique

Ces réactions d'hypersensibilité résultent d'une sensibilisation immunologique spécifique à un médicament ou à une substance chimique ayant une réaction croisée avec celui-ci. Le médicament ou ses métabolites se comportent comme un haptène qui se lie aux protéines porteuses pour devenir antigénique.

La classification de Gell et Coombs de 1963, basée sur la vitesse de réaction et du mécanisme impliqué, toujours en vigueur car pratique, est devenue obsolète dans certains aspects physiopathologiques:

-Réaction de type I (immédiate)

Après sensibilisation préalable à l'antigène médicamenteux, cette réaction survient dans les minutes qui suivent sa réintroduction. Les mastocytes sensibilisés par la liaison des IgE avec leurs récepteurs spécifiques et l'agrégation de ces IgE à l'antigène, libèrent des médiateurs de l'inflammation aiguë. Les prostaglandines et les leucotriènes interviennent dans la phase tardive de la réaction.

-Réaction de type II (dépendante des anticorps)

Elle est causée par la liaison des anticorps IgG ou IgM avec des antigènes situés sur la surface cellulaire. Ces anticorps peuvent sensibiliser les cellules cibles à une attaque des cellules K ou à une lyse dépendante du complément.

-Réaction de type III (dépendante des complexes immuns)

Elle est causée par le dépôt de complexes immuns (antigène/anticorps) dans les tissus et les vaisseaux.

-Réaction de type IV (retardée)

Elle survient plus de 24 heures après la rencontre avec l'antigène. Des lymphocytes T (CD4+) sensibilisés par l'antigène, libèrent des cytokines, qui attirent et activent les macrophages.

III - Terrain - facteurs de risque

Si l'explication des facteurs prédisposants aux RCM a beaucoup évolué, certaines notions nées de l'observation clinique ou de l'intuition se vérifient encore aujourd'hui.

1- L'âge

Le nouveau-né, nous dit Bazin, de par sa peau fine et délicate est plus à risque, ce que confirme son disciple Bérenguier: "les éruptions pathogénétiques sont plus fréquentes chez les jeunes sujets, à cause du peu d'épaisseur des téguments." Morrow est d'accord sur le danger qu'encourent les "blond children with fine, delicate, succulent skins.."

Pour Leredde, l'âge intervient dans une certaine mesure: souvent, l'intolérance à un médicament donné n'apparaît que tardivement chez l'adulte. Lorsqu'elle est établie, elle est presque toujours définitive.

Aujourd'hui, si l'enfance ne semble pas un facteur de risque, c'est grâce à une prudente et moindre prescription, ainsi qu'une pharmacopée plus réduite à cet âge. On connaît cependant une plus grande fréquence de réactions de type maladie sérique au céfador. Le nouveau-né, en revanche est plus fragile par l'immaturation de son métabolisme. Les phénomènes de tératogénicité sont mieux connus depuis les années 1960 (21, 27).

Les personnes âgées consomment en moyenne deux fois plus de médicaments que le reste de la population. Par ailleurs les personnes âgées sont polymédicamentées et présentent des modifications pharmacocinétiques qui expliquent aussi le risque accru de RCM (27).

2- Le sexe

La femme, poursuit Bazin, "en raison de la texture plus délicate de sa peau est plus désarmée que l'homme contre les causes d'éruptions provoquées". Cela ne semble cependant pas être la règle car "on rencontre des individus dont la peau est fine, sensible, transparente, à texture délicate, et qui se montrent



Fig 23 : Bromides végétantes chez un nourrisson.
Sa nourrice prenait du bromure de potassium

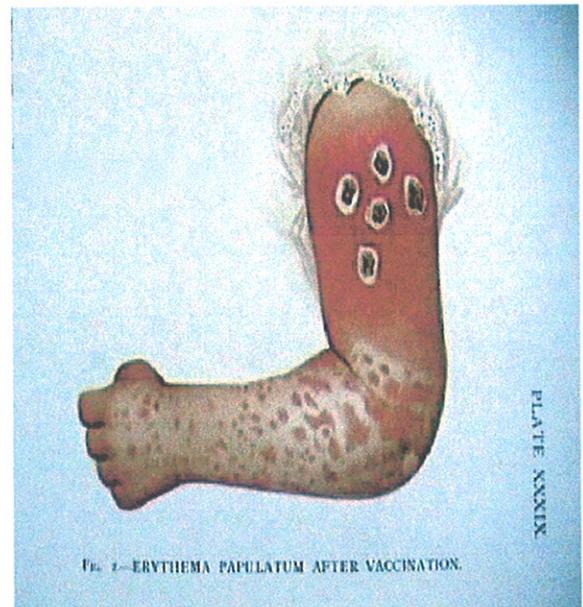
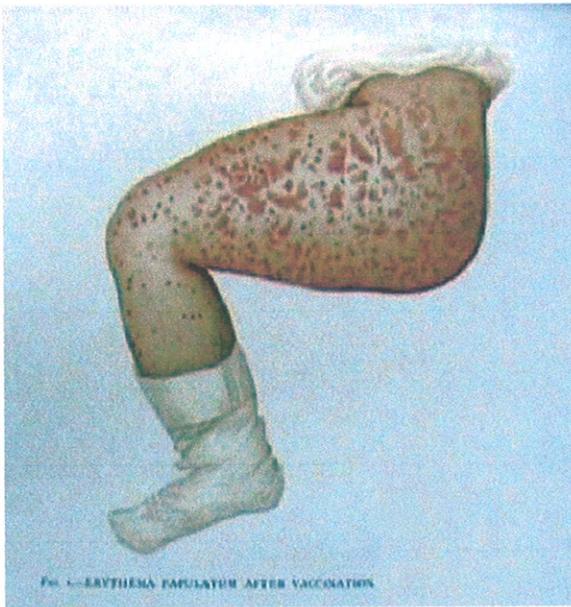
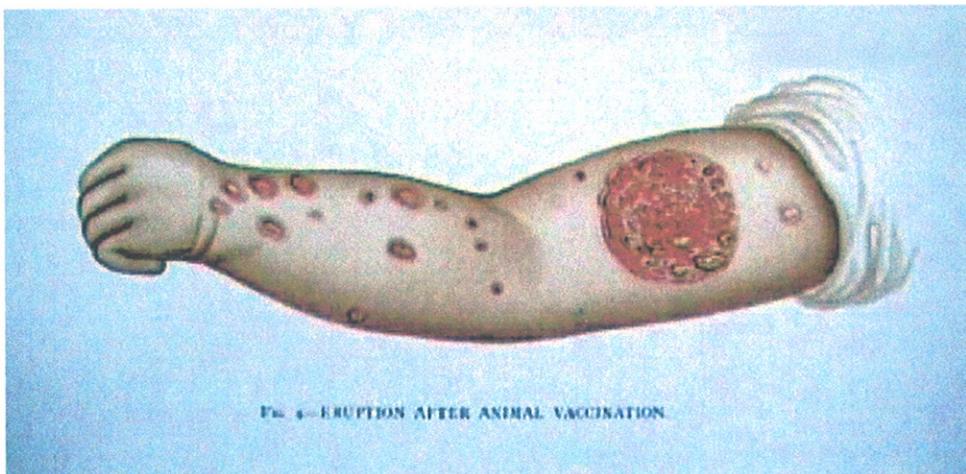


Fig 24, 25, 26 : éruption après vaccination chez l'enfant



réfractaires d'une manière tout à fait inattendue aux agents irritants, tandis que des peaux rudes, épaisses, opaques, sont vivement impressionnées."

Aujourd'hui encore, La femme semble toujours plus à risque que l'homme, peut-être parce qu'elle consomme plus de médicaments (27).

3- Les diathèses - la constitution

"Le tempérament et la constitution jouent un rôle incontestable" poursuit Bazin. "Les sujets lymphatiques et scrofuleux offrent moins de résistance à l'action des agents artificiels que les sujets bilieux et sanguins, et la traduisent différemment; les premiers vous offriront surtout des affections acnéiques, pustuleuses et vésiculeuses, tandis que vous observerez sur les autres des éruptions érythémateuses, papuleuses et tuberculeuses".

Au XIXème siècle, il y a quatre grandes maladies constitutionnelles ou diathèses d'où dérivent la plupart des affections chroniques. Ce sont l'arthritisme, l'herpétisme, la scrofule et la syphilis. Ce concept de l'époque, très cher à Bazin et Hardy est fondé sur la diathèse, c'est-à-dire l'ensemble des éléments pathologiques atteignant un même individu et supposés de nature identique. La diathèse scrofuleuse est considérée ainsi comme favorisant les éruptions médicamenteuses (8, 69).

L'autre état constitutionnel diathésique à risque, confirme Thibierge, est celui des personnes qui entrent dans la description des arthritiques. L'arthritisme est une prédisposition naturelle à la goutte et au rhumatisme ainsi qu'à leurs manifestations variées. On peut avoir une constitution arthritique sans avoir d'accès de goutte ou de rhumatisme, puisque le principe de cette diathèse peut demeurer latent une partie de la vie, en attendant l'occasion de se développer...

Cette notion de terrain constitutionnel est reprise par Morrow dans sa conception neurologique des RCM. "L'irritabilité, l'hystérie, l'irritation spinale et autres névroses, plus communes chez les femmes et globalisées sous le terme de prédispositions névropathiques" modifient l'action des médicaments.

Enfin, Darier parle du surmenage physique ou intellectuel comme facteur de risque de RCM.

Fig 27 :



Scrofule Endémique

Les individus de constitution scrofuleuse ont “la peau blanche, fine, satinée et rosée; ils ont souvent un peu d'embonpoint, des formes arrondies et un certain air de fraîcheur. La mâchoire inférieure est plus large et comme carrée; les ailes du nez et les lèvres sont volumineuses, comme gonflées; les pommettes sont saillantes, les articulations sont plus grosses, la taille est petite ou très élancée; la tête est, comparativement, plus volumineuse. Ces individus sont sujets, dès leur enfance, aux coryzas, aux angines, aux ophtalmies, aux écoulements d'oreilles, à la diarrhée, à des éruptions pustuleuses et vésiculeuses, surtout sur la face, sur le cuir chevelu, et derrière les oreilles; ils ont une faible énergie musculaire, ils sont nonchalants, ils résistent mal à la fatigue; les organes digestifs et génitaux n'ont pas une grande activité; Ces derniers sont généralement retardés dans leur développement. Chez les femmes, la menstruation s'établit plus tard que de coutume, et Lugol a observé, en outre, qu'elles avortaient avec une extrême facilité. Tous les individus qui présentent les caractères de la prédisposition dont nous venons d'esquisser les principaux traits ne deviennent pas cependant scrofuleux, et, d'autre part, on voit la scrofule survenir souvent chez des personnes qui n'y paraissent pas prédisposées par leur constitution. M. Lebert n'a guère rencontré que sur un septième de ses malades l'habitus scrofuleux avec les caractères qui lui sont communément assignés” Scrofule, vient de *scrofa*, truie, de par la ressemblance qu'on a trouvée entre les engorgements des scrofuleux et ceux qui se développent fréquemment chez la truie.

Extrait du Traité de Pathologie Interne. A. Grisolles (1865)

4- Facteurs infectieux

Les éruptions médicamenteuses se développent plus fréquemment au cours de certaines infections ou de maladies générales. Le fait est certain pour les éruptions balsamiques qui, d'après Besnier, surviennent uniquement chez les blénnorragiques.

Pour Darier, les infections microbiennes à pyocoques, les staphylococcies ou l'acné vulgaire prédisposent à l'acné iodique, bromique ou cadique. De la même façon, les caries dentaires et la gingivite facilitent la stomatite mercurielle. Nous voyons la théorie du biotropisme de Milian.

Aujourd'hui, les facteurs infectieux jouent certainement le rôle de cofacteurs. Ils peuvent amplifier les réactions immunitaires indésirables aux médicaments (5). Ils entraînent des perturbations transitoires des systèmes enzymatiques, modifiant le métabolisme des médicaments, favorisant l'accumulation de métabolites immunologiquement réactifs (104). L'apparition d'un exanthème, dans 80 à 100% des mononucléoses infectieuses, lors de la prise d'ampicilline est connu depuis 1967. Le cytomégalovirus est lui aussi impliqué dans ce type de réactions.

Le virus HIV est actuellement un facteur favorisant majeur. Les éruptions médicamenteuses habituelles sont les érythèmes maculo-papuleux (65 à 70% des cas) et l'érythrodermie (22). Le risque de syndrome de Lyell est mille fois plus élevé chez les malades atteints du SIDA. Les patients HIV+ reçoivent de nombreux médicaments, et sont donc déjà, plus exposés. Le risque d'effets secondaires est de l'ordre de 20%. Concernant les sulfamides antibactériens, l'incidence serait multipliée par 10. Le sulfaméthoxazole-thriméthoprime est responsable d'éruptions chez 40 à 60% des patients sidéens traités pour pneumocystose et dans 5 à 10% des prophylaxies primaires et secondaires. Les réactions de type I (anaphylaxie) ne sont en revanche pas plus fréquentes chez les séropositifs au HIV.

Les sulfamides sont les médicaments les plus étudiés dans les RCM du SIDA. Leur métabolisme hépatique repose sur 2 voies:

- la voie de la N-acétyltransférase, prépondérante, est génétiquement déterminée et il existe des acétyleurs lents et des acétyleurs rapides. Il y a plus d'acétyleurs lents parmi les sujets VIH qui ont présenté une réaction cutanée, mais cette propriété pourrait être acquise avec la progression de l'infection VIH.

- L'autre voie métabolique est celle du cytochrome p450 qui conduit à la formation d'un composé toxique l'hydroxylamine, composé détoxifié en partie par le glutathion. Un déficit en glutathion a pu être démontré chez les sujets VIH.

Beaucoup de ces toxidermies semblent doses dépendantes (effet cumulatif) et parfois une désensibilisation peut être envisagée.

5- Altérations organiques

L'existence de troubles des fonctions organiques a été suspectée dès lors qu'on s'est intéressé aux RCM. En 1901, Thibierge souligne la présence habituelle d'altérations organiques favorisant les RCM, et qui rejoignent son idée du chimisme organique:

"On arrive presque toujours à découvrir quelque état pathologique de l'économie, antérieur, contemporain ou consécutif à l'absorption du médicament, portant sur un ou plusieurs des viscères qui interviennent dans son absorption, ses transformations chimiques ou son élimination, ou quelque altération humorale qui favorise des réactions chimiques ou des altérations cellulaires intervenant dans la production de l'éruption."

Les troubles mécaniques de l'appareil digestif, poursuit-il, "entravent la motricité de ses divers segments, y favorisant la stase et les fermentations". L'absorption de ces "produits de fermentation", modifie les réactions chimiques de l'organisme avec le médicament, le rendant responsable des RCM. Féré insiste sur le rôle des troubles gastro-intestinaux dans la pathogénie des éruptions bromuriques et sur l'action préventive de l'antisepsie intestinale. De même, l'administration d'un purgatif, en facilitant l'absorption d'un médicament par la muqueuse intestinale, est quelquefois à l'origine d'éruptions.

E. Bazin prenait en considération les conditions d'intolérance gastro-intestinale qui favorisent ou empêchent l'absorption du médicament. De même, les affections hépatiques qui compromettent la fonction antitoxique du foie, peuvent favoriser l'action des médicaments sur la peau: "c'est ainsi que les sujets atteints de cirrhose alcoolique supportent mal les iodures, et font facilement sous leur influence des éruptions purpuriques".

Alors même que Bazin en 1862 attribue à la peau une fonction d'élimination des médicaments, Gaucher en 1895 conçoit que c'est "principalement le rein qui élimine les substances ingérées à titre de médicament. Il est donc extrêmement important", ajoute-t-il, "avant d'administrer un médicament à un malade, d'examiner ses urines, de voir si elles contiennent de l'albumine, car, s'il en est ainsi, vous devez être très circonspect relativement aux doses que vous prescrirez".

L'insuffisance rénale, conclut Thibierge, "accompagnée ou non d'albuminurie, est la condition d'un grand nombre de toxidermies médicamenteuses. En effet, elle entrave l'élimination du médicament, modifie la constitution chimique du milieu sanguin et le rend plus vulnérable aux réactions chimiques engendrées par le médicament et ses dérivés. Elle intervient sans doute pour une part avec les modifications du plasma sanguin pendant la menstruation, la ménopause, la grossesse et l'allaitement, pour produire une intolérance passagère vis-à-vis d'un certain nombre de médicaments au cours de ces états physiologiques".

Les altérations cardio-vasculaires interviennent plutôt en donnant un caractère oedémateux ou hémorragique aux RCM. Tous ces états pathologiques, suivant qu'ils sont passagers ou permanents expliquent les phases d'intolérance et de tolérance d'un même sujet pour un même médicament.

Voici comment à la fin du XIX^{ème} siècle était perçus et parfois interprétés ce que la physiologie a aujourd'hui élucidé. Les phénomènes d'absorption, de distribution et d'élimination du médicament pressentis par Thibierge seront démontrés par les progrès analytiques du XX^{ème} siècle.

6- Facteurs génétiques, anomalies métaboliques

Des facteurs génétiques prédisposants aux RCM ont été bien démontrés. Des toxidermies familiales ont été rapportées avec l'hydantoïne, la fluoxétine, la terbinafine, la feprazone, le cotrimoxazole (111). Les chinois font plus d'exanthème à l'allopurinol.

tableau n°1: **HLA et RCM** (27, 80b, 111)

pathologie / médicament	HLA
Exanthème maculo-papuleux	DR13, DRw6
syndrome de Lyell	B12
Erythème pigmenté fixe	B22 et Cw1
Pustulose exanthématique aigue généralisée	B51, DR11, DQ3
éruption lichénoïde	B8, A1, DR3
allopurinol	Aw33, B17, Bw58
sels d'or	Bw35, et HLA DRw3, B8
syndrome de Lyell et sulfamides	A29, B12, DR7
syndrome de Lyell et oxicams	A2 et B12
EMP et ampicilline	B46
pemphigus et D-pénicillamine	B15
Lupus érythémateux et hydralazine	DR4

Les anomalies enzymatiques génétiques ont un rôle évident dans les RCM. Les acétyleurs lents, nous l'avons vu, sont plus susceptibles par accumulation de métabolites réactifs qui sont toxiques ou immunogènes. La faible incidence des RCM en Afrique, en Haïti ou chez les noirs-Américains est peut-être le témoin d'une susceptibilité ethnique car il y a moins d'acétyleurs lents chez ces sujets. Certains groupes ethniques tels que les caucasiens, les scandinaves ou les juifs méditerranéens sont des acétyleurs lents et donc plus à risque que les Esquimaux et Japonais, acétyleurs rapides (27).

D'autres anomalies enzymatiques sont parfois révélées par des médicaments comme le déficit en G6PD ou les déficits responsable des porphyries. Le déficit en époxyde hydrolase empêche la détoxification des métabolites des anticonvulsivants de type arene-oxyde. Des signes cutanés ont été également constatés lors d'observations de neurotoxicité au 5- fluorouracile due à un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase.

L'association des RCM au groupe HLA n'apparaît que récemment. Il peut s'agir de liaison d'un groupe HLA avec un médicament, avec une pathologie cutanée ou les deux. M. Breathnach constate une fréquence accrue de RCM chez des patients atteints du syndrome de Gougerot-Sjögren, qui est associé au système HLA DR3. (tableau n°1)

7- Autres Facteurs favorisants

PA. Morrow supposait que les sujets eczémateux étaient particulièrement sensibles aux éruptions médicamenteuses. Aujourd'hui il est reconnu que le terrain atopique n'est pas un facteur de risque. Cela a été démontré pour le syndrome de Stevens-Johnson ou le syndrome de Lyell et pour le choc anaphylactique (104).

Morrow pensait aussi que les éruptions médicamenteuses sont plus fréquentes en été, "lorsque les fonctions cutanées sont au maximum de leur activité". Aujourd'hui, la responsabilité de nombreux médicaments dans la photosensibilité est établie.

Enfin, Morrow constatait que l'utilisation d'alcool, de thé, de boissons chaudes, stimulant le système vasculaire cutané favorise les éruptions médicamenteuses. Aujourd'hui, il est certain que l'alcool joue un rôle délétère par son action hépatotoxique, et il est de rares cas où son action synergique avec le médicament l'a rendu co-imputable dans la RCM (22).

IV - Aspects cliniques généraux

1- Le siège topographique

Si l'on considère les affections pathogénétiques de Bazin, de cause interne mais aussi externe, les parties découvertes sont les plus exposées. En effet, au XIXème siècle, les remèdes utilisés sur la peau sont plus répandus que ceux avalés. Les éruptions pathogénétiques, nous dit Bazin, "se développent surtout à la face, au front ou aux mains".

De même, il compare l'action de médicaments topiques avec l'infestation par des parasites végétaux ou animaux. Cela est d'autant plus facile qu'il les considère comme appartenant au même groupe des affections pathogénétiques. Ainsi, les parties génitales constituent un véritable siège de prédilection, "ce qui s'explique par le transport, au moyen de la main, de l'agent provocateur; la gale vous en fournit un exemple."

Morrow confirme ces observations mais il donne son explication. Ainsi, si certaines régions sont plus susceptibles comme le visage, les parties génitales, c'est parce que "la peau y est fine et délicate et riche en éléments vasculaires et nerveux". Cette allusion va bien dans le sens de sa théorie neurologique.

Morrow a remarqué que certains médicaments qu'il ne cite pas, provoquent des éruptions fixes qui apparaissent et récidivent au même endroit du tégument. Un peu plus tard, en 1894, L. Brocq publiait son érythème pigmenté fixe.



Fig 28 : Acné chlorique : localisation génitale

La généralisation de l'éruption médicamenteuse est bien établie. Il est des cas, nous dit Bazin, "où l'éruption artificielle est généralisée à toutes la surface du corps, mais alors même, elle est surtout prononcée dans les régions que je viens de vous signaler."

2-Le polymorphisme

Le polymorphisme clinique des éruptions médicamenteuses est un élément déterminant du diagnostic étiologique. Cette variabilité s'oppose au monomorphisme des autres dermatoses.

Bazin explique que "les éruptions artificielles prennent les aspects les plus divers, suivant les mille circonstances qui peuvent présider à leur développement" en opposition aux "éruptions constitutionnelles qui ont habituellement une forme qui leur est propre; nummulaire et nettement arrêtée pour les arthritides, sinueuse et figurée en arcs de cercle pour les syphilides, symétrique pour les herpétides". Elles sont ainsi remarquables par la multiplicité des lésions primitives: papules, pustules, vésicule, bulle pemphigoïde...

La lésion cutanée est susceptible de varier pour une même substance, mais pour Bazin, il existe souvent une forme clinique dominante et des variétés accessoires. "L'éruption belladonnée est scarlatiniforme, celle de l'antipyrine, morbilliforme, celle des bromides, papulo-pustuleuses, ceci en général..." Il est vrai que l'iode et le brome donnent plus souvent des pustules ou le copahu, un érythème.

En fait, l'ensemble des auteurs reste unanime au sujet du polymorphisme lésionnel. Morrow va plus loin en soulignant que le même type éruptif peut être le fait de plusieurs médicaments différents ou qu'un même médicament peut produire différentes variétés d'éruptions.

De même, une éruption érythémateuse peut, avec la prolongation du médicament, se transformer en une forme papuleuse, vésiculeuse ou pustuleuse. Elle peut aussi conserver le même mode évolutif malgré la poursuite du médicament. Donc tout peut se voir!

Cette variété s'explique, d'après Thibierge, par la multiplicité des facteurs intervenants, tels que la nature du médicament, la dose, la durée de son emploi, la prédisposition personnelle du sujet atteint, ou les lésions viscérales dont il est porteur. De tous ces facteurs, poursuit-il, le premier a une importance capitale, car il est des médicaments qui produisent des éruptions d'un type très spécialisé, ne pouvant être reproduit par aucune autre substance.

Pour Darier au contraire, un sujet réagit sous la même forme éruptive à plusieurs substances différentes, car c'est le malade qui fait l'éruption, "la substance nocive ne jouant que le rôle de circonstance occasionnelle qui met en lumière, et déclenche une imminence morbide. On a pu comparer son action à celle du doigt sur la détente du fusil chargé."

Si les auteurs s'opposent, c'est à cause justement de la multiplicité des facteurs impliqués qui s'ajoutent aux ignorances physiopathologiques de l'époque. Le polymorphisme lésionnel est déroutant car il bouscule les classifications déjà établies sur la lésion élémentaire.

Les RCM peuvent revêtir des types cliniques si nombreux qu'elles risquent d'être confondues avec presque toutes les dermatoses. Les substances à l'origine des RCM sont elles aussi innombrables, d'un emploi si courant qu'on risque de les méconnaître si on ne songe pas à leur imputabilité. Devant toute dermatose, il faut donc évoquer le rôle d'un médicament dans les hypothèses étiologiques.

3- Types cliniques

Les RCM ont d'abord été classées selon la lésion élémentaire. En 1862 Bazin distingue trois types cliniques essentiels: le type érythémateux, le type vésiculeux, et le type pustuleux observé avec quelques médicaments. Les autres types cliniques, beaucoup plus rares sont l'urticaire, le purpura, le type vésiculeux et bulleux.

Puis à la fin du XIX^{ème} siècle la classification clinique s'étend. Thibierge reconnaît la forme érythémateuse comme la plus communément observée. Elle

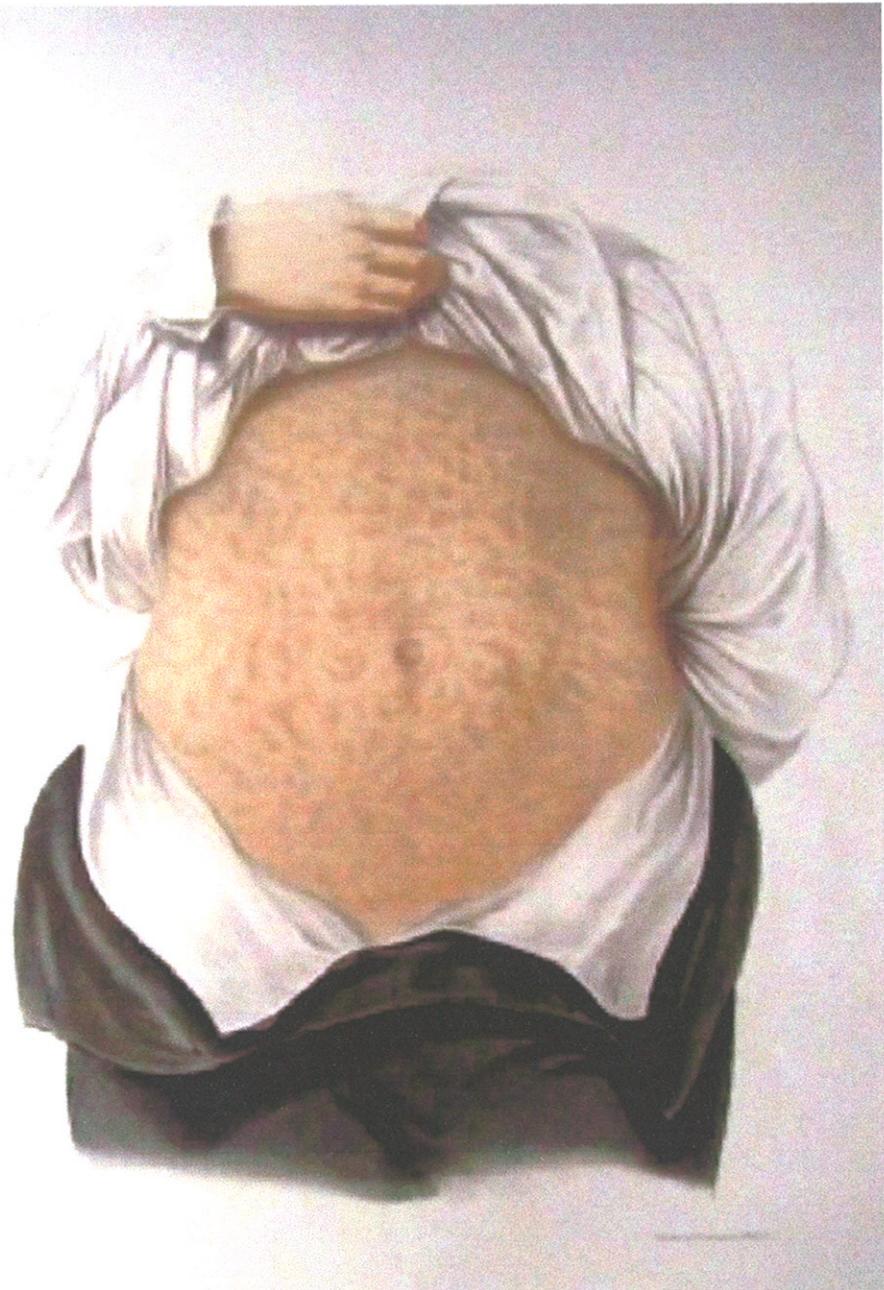


Fig 29 : érythème roséoliforme

affecte la forme de la roséole, mais d'une roséole incomplète, sans fièvre ni atteinte muqueuse, ni catarrhe intestinal et non suivie de desquamation.

Moins fréquemment elle sera scarlatiniforme, poursuit-il. Les éruptions pustuleuses, les gangrènes, les pigmentations et les hyperkératoses font leur apparition dans cette classification. Jeanselme en 1898 décrit l'alopecie survenue après la prise d'acétate de Thallium.

L. Brocq, en 1907 donne la classification clinique suivante:

- 1°- Plaques érythémateuses simples et fugitives
- 2°- Lésions érythémateuses un peu papuleuses, morbilliformes ou à type d'érythème polymorphe
- 3°- Dermatites érythémateuses diffuses, scarlatiniformes
- 4°- Eruptions urticariennes
- 5°- Eruptions purpuriques avec ou sans hémorragies muqueuses
- 6°- Eruptions papuleuses et papulo-pustuleuses acnéiques (iodures et bromures)

Formes plus rares

- 7°- Eruptions squameuses (borax)
- 8°- Eruptions vésiculeuses eczématiformes
- 9°- Eruptions bulleuses ou pemphigoïdes
- 10°- Eruptions bulleuses et papillomateuses (iodisme et bromisme végétant)
- 11°- Eruptions zostériennes (arsenic)
- 12°- Eruptions pustuleuses
- 13°- Eruptions furonculeuses et anthracoïdes (iodures et bromures)
- 14°- Eruptions nodulaires (iodures et bromures)
- 15°- Gangrènes (arsenic, ergot de seigle, iodure)
- 16°- Pigmentations (arsenic, nitrate d'argent, acide picrique, antipyrine)

tableau n° 2: Aspect clinique des RCM (25)

Dermatoses avec un degré d'imputabilité médicamenteuse	
Fort	<ul style="list-style-type: none">- érythème pigmenté fixe- nécrose épidermique toxique- syndrome de Stevens-Johnson- pustulose exanthématique aigue généralisée- syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse- pseudolymphome médicamenteux
Modéré	<ul style="list-style-type: none">- exanthème- prurit- urticaire- photosensibilité- vasculite
Faible	<ul style="list-style-type: none">- acné-érythème polymorphe-psoriasis...

Dubreuilh confirme cette classification et y ajoute un paramètre chronologique:

- 1°- éruptions aiguës qui sont des érythèmes.
- 2°- éruptions subaiguës qui sont des acnés.
- 3°- éruptions chroniques qui concernent les pigmentations et les hyperkératoses.

Darier en 1918 fait apparaître dans cette liste, le prurit sans éruption comme conséquence de la prise de belladone, de morphine, de cocaïne, de noix vomique, d'aconit etc... (40)

Aujourd'hui, il est reconnu que tous les aspects cliniques des dermatoses peuvent être représentés dans le catalogue des RCM. La classification par lésions élémentaires sera remplacée par une classification syndromique qui va s'enrichir de nouvelles descriptions (tableau n°2).

Paradoxalement, l'acné induite très fréquente autrefois avec l'utilisation répandue des médicaments halogénés est devenue plus rare aujourd'hui (11). Actuellement, les 2/3 des RCM sont maculo-papuleux ou urticariens, le dernier 1/3 concerne les autres variétés (111). Les auteurs Anglo-saxons et Scandinaves décrivent plus d'éruptions fixes (1).

4- Signes subjectifs

Les signes accompagnant l'éruption cutanée sont pour Bazin un élément important mais inconstant qui accompagne les éruptions médicamenteuses: Les sensations éprouvées par le malade sont très variables. "Certaines éruptions provoquées sont complètement indolentes; quelques-unes s'accompagnent de démangeaisons fort vives, mais le plus grand nombre détermine, à leur début, de la chaleur, de la cuisson, des élancements douloureux, des troubles digestifs, un malaise, un sentiment de fatigue, phénomènes qui durent peu en général, et auquel succède un prurit plus ou moins intense."

En revanche, pour Morrow, les symptômes associés tels que la fièvre, les céphalées, le malaise général, n'ont rien à voir avec le médicament, car ils sont aspécifiques et s'observent dans d'autres pathologies.

5- Délai, intensité, marche, durée

Ici encore, les auteurs observent de grandes variations selon la nature du médicament, la quantité administrée, ou la sensibilité du sujet. Dans cette fin du XIXème siècle, les connaissances physiopathologiques sont insuffisantes pour comprendre et expliquer les phénomènes qu'ils observent.

La notion de délai, par exemple, entre la prise médicamenteuse et l'éruption n'est pas prise en compte par Bazin ou Morrow. Ils remarquent simplement "une durée d'incubation" qui rappelle les maladies contagieuses.

Leredde en 1900 y fait allusion: "Parfois l'accumulation semble se produire et des accidents apparaissent: c'est ainsi que des éruptions antipyriniques peuvent se développer au bout de huit à douze jours d'absorption."

De plus, nous dit Morrow, "La réaction semble plus rapide à chaque nouvelle exposition au médicament". La découverte des mécanismes d'hypersensibilité allait ensuite expliquer ce délai.

Pour Bazin et Morrow, l'intensité dépend de la force de l'agent, de sa durée d'action et de la sensibilité du sujet à en subir l'influence. L'intensité va de la simple hyperhémie fugitive jusqu'à la plus violente inflammation et parfois le décollement épidermique en larges lambeaux, aboutit à une nécrose tissulaire voire la mort. Tous les niveaux de gravité sont donc bien connus.

En revanche, le mécanisme dose-indépendant de l'allergie l'est beaucoup moins. "Chez quelques individus", nous dit Leredde, "une seule dose, parfois extrêmement faible, peut amener des accidents cutanés. Le plus significatif est peut-être celui du mercure: une injection de sublimé peut provoquer une dermatite exfoliatrice grave."

Inversement, il constate que les médicaments peuvent être absorbés à doses considérables, sans entraîner de lésion cutanée. Ainsi, certains syphilitiques ont pu prendre 8 à 10 grammes d'iodure de potassium, certains psoriasiques 20 à 30 grammes, sans présenter la moindre trace d'acné iodique.

Selon Leredde, les formes érythémateuses ou exsudatives évoluent rapidement. D'autres comme l'acné iodique sont à la fois plus lentes et fonction de la dose ingérée.

La décroissance est rapide quand la cause n'existe plus, "avec guérison prompte et radicale". La durée d'évolution est souvent en rapport avec la

poursuite du médicament.

Bazin, à l'inverse ajoute: "Les éruptions provoquées ont, par elles-mêmes, et indépendamment de la cause, une certaine durée: la peau ne peut revenir brusquement à son état normal, mais cette durée est courte; elle oscille entre trois et vingt-cinq jours."

V- Diagnostic positif - critères d'imputabilité

Pour Bazin, soit la cause est facile à saisir, soit le diagnostic devient aléatoire. En effet, si l'interrogatoire permet d'établir la responsabilité du médicament, le plus dur est fait.

Thibierge le juge souvent laborieux, décevant et cause d'erreurs. "Le malade cherche parfois à dissimuler le traitement qu'il a suivi, ou n'attache aucune importance à un médicament qu'il a pris par hasard ou au contraire dont il est coutumier et qu'il considère comme inoffensif". Ces difficultés rencontrées en 1900 sont encore vraies aujourd'hui.

Les médicaments susceptibles de provoquer des RCM sont si nombreux, les éruptions si variées que l'on peut passer à côté du diagnostic. Aussi, "le médecin avisé se fera une règle, en face de toute dermatose dont le diagnostic n'est pas dès l'abord évident, de songer à la possibilité d'une éruption artificielle et de pousser son enquête dans ce sens". C'est ce que nous suggère Darier.

Les critères d'imputabilité restent cependant très vagues: c'est l'ensemble des caractéristiques de l'éruption tels que son apparition soudaine, son polymorphisme, l'absence habituelle de fièvre ou d'altération de l'état général, la topographie, la rapide décroissance à l'arrêt du médicament supposé responsable.

Certains signes associés peuvent être évocateurs comme la stomatite mercurielle, ou la mydriase atropinique, mais ils sont inconstants nous dit Thibierge.

Enfin, la notion de réintroduction est un élément important du diagnostic. Bazin l'évoquait déjà en 1862: "Exceptionnellement, on pourra, si le malade le demande ou y consent, avoir la preuve expérimentale du diagnostic, en lui faisant absorber une petite dose du médicament supposé nocif."

Récemment, les critères d'imputabilité d'un médicament au cours d'une RCM ont acquis une certaine rigueur scientifique, surtout grâce au système français. La méthode initialement décrite en 1978 et revue en 1985 par B. Bégaud et col. est celle aujourd'hui en vigueur dans la pharmacovigilance française. Elle envisage séparément l'imputabilité intrinsèque concernant la relation de cause à effet du médicament vis-à-vis de l'évènement clinique et l'imputabilité extrinsèque, uniquement bibliographique (4, 12, 66).

L'imputabilité intrinsèque comprend:

- des **critères chronologiques** et évolutifs qui concernent le délai de survenue des symptômes par rapport à l'administration du médicament et le devenir des troubles à l'arrêt du médicament. La réintroduction du médicament est un troisième critère chronologique. Un tableau de décision combinant ces 3 critères permet d'établir une imputation chronologique intermédiaire C notée de 0 à 3:

Administration du médicament	Délai d'apparition de l'évènement						
	très suggestif		compatible		incompatible		
Arrêt du médicament	Réadministration du médicament (R)						
	R+	Ro	R-	R+	Ro	R-	
Evolution suggestive	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
Evolution non concluante	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
Evolution non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

R+: réadministration positive, l'évènement récidive; Ro: non faite ou non évaluable; R-: négative.

C3: chronologie vraisemblable; C2: plausible; C1: douteuse; C0: paraissant exclure le rôle du médicament.

- des **critères sémiologiques** envisagent d'abord des signes cliniques compatibles ou non, un éventuel diagnostic différentiel, l'existence de facteurs favorisants ou d'examen(s) complémentaire(s) fiable(s). Une nouvelle imputation intermédiaire dite sémiologique S est établie à partir de ces 4 nouveaux critères et cotée de 1 à 3:

Sémiologie (clinique et paraclinique)	Evocatrice du rôle de ce médicament			Autres éventualités sémiologiques		
Autre explication non médicamenteuse	Examen complémentaire spécifique fiable (L)					
	L+	Lo	L-	L+	Lo	L-
absente (après bilan approprié)	S3	S3	S1	S3	S2	S1
possible (non recherchée ou présente)	S3	S2	S1	S3	S1	S1

L+: test de laboratoire positif; Lo: test non disponible pour le couple évènement-médicament considéré; L-: test négatif (s'il est sensible).

S3: sémiologie vraisemblable; S2: plausible; S1: douteuse.

Le score d'imputabilité intrinsèque I est coté de 0 à 4. Il est le résultat de la synthèse chronologique et sémiologique:

Chronologie	Sémiologie		
	S1	S2	S3
Co	Io	Io	Io
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

I4: imputabilité intrinsèque très vraisemblable; I3: vraisemblable; I2: plausible; I1: douteuse; I0: exclue.

L'imputabilité extrinsèque est une cotation systématisée des données bibliographiques B.

- B3: effet notoire de ce médicament bien décrit dans des ouvrages de référence.
- B2: effet non notoire de ce médicament, publié moins de 2 fois, ou avec une sémiologie voisine, ou avec un médicament voisin.
- B1: effet non décrit
- B0: effet paraissant tout à fait nouveau et qui devrait faire l'objet d'une publication. B0 devrait être exceptionnellement employé.

L'avantage de la méthode française est de rendre indépendantes l'une de l'autre l'imputabilité intrinsèque et extrinsèque pour un même médicament et un même événement. Elles doivent rester séparées pour permettre un examen objectif de cet événement sans l'influence de la notoriété bibliographique ou à l'inverse permettre la reconnaissance d'effets indésirables nouveaux et inédits.

La pharmacovigilance Anglo-saxonne utilise un système algorithmique comprenant 6 items cliniques et paracliniques.

- L'effet secondaire est bien établi
- D'autres alternatives diagnostiques sont possibles
- La chronologie est compatible
- Les concentrations sériques sont utiles
- La dermatose s'améliore à l'arrêt du traitement
- La réintroduction reproduit l'effet secondaire

La démarche Bayésienne apparaît plus compliquée et plus difficile en pratique habituelle.

VI - Rôle de l'histologie

L'importance de l'histologie dans l'étude des maladies de peau ne s'est imposée que peu à peu. L'utilisation des premiers microscopes permet à Leeuwenhoek et Malpighi au XVIIème siècle quelques observations sur la peau. Elles restent malgré tout grossières à cause du caractère rudimentaire des systèmes optiques. Jean Astruc en 1761 localise l'acné au follicule sébacé.

François-Xavier Bichat (1771-1802) en développant une théorie tissulaire du corps humain fonde l'histologie avec la parution en 1799 de son *Traité des membranes*.

En fait, c'est l'apparition des premières lentilles achromatiques dans les années 1830 qui suscita un intérêt pour une étude plus fine des organes et de la peau en particulier. Elles rendirent possible un grand nombre de travaux sur les structures tissulaires et cellulaires, sous l'impulsion d'hommes tels que Schwann, Virchow, Pacini, Purkinje.

En France, Breschet montre en 1835 que la peau n'est pas "qu'une simple membrane faite de feuillets plus ou moins nombreux mais plutôt un assemblage d'organes à fonctions distinctes, maintenus entre eux par un tissu dense, parcourus de nerfs, de vaisseaux sanguins et lymphatiques".

A cette époque, d'importants ouvrages sur l'histologie cutanée sont publiés par Marie Jean-Pierre Flourens (1843) *Anatomie générale de la peau*, Samuel Plumbe (1847), Gustave Simon (1848) *Maladies de peau éclairées par l'anatomie* ou Friedrich-Wilhelm-Felix von Barendsprung (1848).

Les réels développements de l'anatomopathologie cutanée apparurent dans la deuxième moitié du XIXème siècle et furent la conséquence de l'invention d'un nouveau type de microtome par Wilhelm His en 1866 et surtout de la mise au point de nouvelles techniques de coloration: carmin (1854) par Julius von Gerlach, safran et éosine (1859), hématoxyline (1865), vert de méthyle (1871), bleu de méthylène (1876) par Boehmer, puis les colorants aniliques par Paul Ehrlich en 1877.

Paul-Gerson Unna (1850-1929), élève de Waldeyer et de l'école de Vienne s'installe dans les environs de Hambourg en 1876 pour créer en dehors du circuit universitaire, un centre de formation à l'histopathologie des maladies de peau. A partir de 1886 il développe un enseignement de réputation mondiale et perfectionne les techniques histologiques. La synthèse de ses travaux est présentée dans l'ouvrage *Die Histopathologie der Hautkrankheiten* qu'il publie en 1890.

En cette fin de siècle, les descriptions histopathologiques concernent plutôt les lésions élémentaires ainsi que quelques dermatoses (psoriasis, tumeurs cutanées...). En revanche aucun auteur ne trouve de spécificité histologique aux toxidermies. Morrow évoque des altérations histologiques à type d'inflammation et d'irritation neurologique, mais sans les développer. Bazin n'en fait pas mention.



Fig 30 : Marcello MALPIGHI (1628-1694)



Fig 31 : François-Xavier BICHAT (1771-1802)



Fig 32 : Paul-Gerson UNNA (1850-1929)

En 1930, Darier décrit des lésions inflammatoires non spécifiques et des lésions “destructrices” de l'épiderme dans les RCM. La nécrose kératinocytaire est déjà bien connue avec les caustiques. Il y a peu de différences histologiques, poursuit-il, entre l'acné vulgaire et médicamenteuse, si ce n'est que cette dernière est plus végétante.

En 1943, A. Civatte constate la présence de zones de nécroses dans le corps muqueux qui distinguent l'érythème polymorphe bulleux d'avec la pemphigoïde bulleuse.

En 1947, le cytodiagnostics de Tzanck permet de trouver dans les bulles, des cellules kératinocytaires nécrosées évocatrices d'une origine médicamenteuse.

En 1955, X. Vilanova et F. de Dulanto décrivent la nécrose épidermique responsable de l'érythème pigmenté fixe.

JF. Schamberg en 1928, mettaient en évidence les dépôts d'or dans la peau de patients atteints de chrysocyanose, sous la forme de cristaux réfringents à l'intérieur des macrophages. Les dépôts de mercure, connus depuis plus longtemps, apparaissent dans le derme superficiel grâce à la microscopie électronique en 1960.

En 1973, B. Duperrat recense les principaux signes histologiques d'orientation pour les toxidermies (51, 99):

Principaux signes histologiques orientant vers un processus toxique	
Epiderme	Derme
<ul style="list-style-type: none"> - vacuolisation de la membrane basale - nécroses monocellulaires (corps hyalins, corps de Civatte) - exocytose lymphocytaire - migration pigmentaire 	<ul style="list-style-type: none"> - infiltrats péri-vasculaires mononucléés - oedème en plaques - hyperplasie fibroblastique - nécrose du peloton sudoral

Aujourd'hui la terminologie de toxidermie est contestée dans les comptes-rendus anatomopathologiques. En effet, elle sous entend une étiologie, une cause médicamenteuse qu'il n'est pas possible de “lire” sur une lame histologique.

Contrairement à un dosage biologique, le résultat histologique n'est jamais une simple lecture mais une interprétation. Le rôle de l'anatomopathologiste n'est donc pas de se substituer au clinicien mais de lui fournir, dans la mesure du possible, une aide pour parvenir au bon diagnostic. Une confrontation anatomo-clinique est donc nécessaire (94).

Certains éléments orientent le diagnostic: une nécrose kératinocytaire étagée ou segmentaire, une dermoépidermite jonctionnelle, la présence d'éosinophiles, une leucocytoclasie, une altération fibrinoïde des parois vasculaires.

VII - Examens paracliniques

A l'époque de Bazin, la détection des médicaments absorbés est d'abord empirique. En effet, si la recherche de drogues dans les fluides biologiques est connue de longue date, les dosages sanguins ne seront effectifs en médecine qu'à partir des années 1960. On a donc recours à certaines techniques moins rationnelles. Bazin raconte que l'odeur de térébenthine exhalée par le malade doit faire penser à un accident causé par cette substance.

Si un autre patient a les cheveux verdâtres, on est en présence d'éruptions causées par les préparations de cuivre. Les verts arsenicaux entraîneront des ongles colorés en jaune.

Parfois, le médicament laisse au niveau de l'éruption, des traces révélatrices de son passage. C'est ce que raconte Bazin à propos d'un cas observé à l'hôpital Saint-Louis:

“Nous avons pu reconnaître, il y a quelques années, un pemphigus simulé dont voici en deux mots la singulière histoire: la jeune fille qui fait le sujet de cette observation était restée six mois, à la Pitié, sans qu'on reconnût ou même soupçonnât la supercherie. Assez longtemps nous y fûmes pris nous-même; cependant, étonné de la singularité de cette affection en apparence si bénigne, et pourtant si rebelle, étonné de la rareté des bulles, et de leur retour périodique

tous les deux ou trois jours, au moment des visites, nous redoublâmes d'attention, et nous aperçûmes, un matin, sur une bulle placée dans la région dorsale, une traînée brillante de poudre de cantharides. La prétendue malade fut aussitôt congédiée, malgré ses dénégations; huit jours après, l'interne du service lui rendait visite et la trouvait parfaitement guérie."

Les cantharides sont des insectes de l'ordre des coléoptères, très employés sous forme de poudre vésicante et excitatrices du système génito-urinaire.

Morrow constate lui aussi l'odeur de "turpentine" des urines ou la coloration brun-gris dans l'utilisation prolongée d'arsenic et la teinte gris-ardoisé provoquée par le nitrate d'argent. Il souligne que la présence du médicament dans les urines, la sueur, la salive sont des indices appréciables, surtout lors de la prise du médicament à dose toxique. Néanmoins, les éruptions médicamenteuses peuvent survenir à faible dose et la détection peut alors s'avérer impossible.

La première véritable description d'un test épicutané remonte à 1847. Staedeler, à l'université de Göttingen en Allemagne décrivait une méthode appelée "stückchen löschpapier", littéralement pièce de papier buvard qui lui permettait d'observer les effets cutanés de l'*Anacardium occidentale*. Le papier ainsi imprégné du balsamique était appliqué sur la partie basse du thorax sur une surface d'1 cm² et lue 15 minutes et 3 heures plus tard. Malgré l'absence d'explication physiopathologique, cette observation demeure primordiale par la qualité de sa description et la précision de la chronologie (58, 59, 90).

Auparavant, Les Chinois du VII^e siècle avant J.C. avaient connaissance de la toxicité cutanée de *Rhus vernicifera*. Au 1^{er} siècle de notre ère Pline le jeune connaissait les réactions de contact au bois de pin.

Les premières expériences répertoriées dans la littérature sont celles de Smith entre 1593-1624 avec le *poison ivy* qui juste appliqué sur la peau, provoque rougeurs, prurit et vésicules qui disparaissent ensuite spontanément. Dubley en 1720-21 tente la même expérience avec le *swamp sumach*, puis Fontana en 1781 avec *Rhus toxicodendron*, et Gouan en 1804 avec *Rhus radicans*.

Pour réaliser ces tests, les méthodes d'application vont varier au cours du temps: Smith, Dubley, Fontana et Gouan utilisent le "simple contact" pour produire eczéma ou irritation de contact. Dakin, en 1829 pratique le "frottement" puis Bazin (1862) et Hebra (1869) préparent les produits à tester en onguents.

Josef Jadassohn (1863-1936), en 1895, utilisa un onguent mercuriel habituellement employé dans le traitement de la phtiriase pubienne pour tester les réactions au mercure. L' "Applikationsmethode" de Jadassohn était elle-même inspirée des travaux de Neisser de 1884 sur les dermatoses de contact à l'iodoforme et autres substances.

J.H. Fabre, entomologiste français, utilise en 1897 des carrés de papier buvard imprégnés d'un extrait de poils de chenilles processionnaires, étudiant ainsi leur effet urticant sur la peau. Ce principe, mis au point en 1916 par Cooke est celui du patch-test toujours en vigueur.

Aujourd'hui, le test épicutané à lecture tardive est avant tout utilisé dans l'aide au diagnostic des eczémas médicamenteux. Il est parfois utile dans certaines réactions d'hypersensibilité retardée (éruptions lichéniennes, vasculites...) et l'érythème pigmenté fixe (6,37).

L'intradermo-réaction (IDR) a d'abord été étudiée par Mantoux en 1908 en utilisant la tuberculine. Le prick-test (en Anglais prick = piqûre) est décrit en 1924 par Lewis et Grant, mais n'a été largement utilisé qu'après sa modification par J. Pepys en 1974.

Les prick tests et IDR médicamenteux ont été évalués surtout dans les accidents anaphylactiques et dans l'urticaire induits par les béta-lactamines. Il n'existe pratiquement pas d'études pour évaluer leur place et leur intérêt dans les autres RCM.

Le dosage des IgE spécifiques de certains médicaments peut être réalisé: il s'agit de la pénicilline, l'ampicilline, l'amoxicilline, l'insuline, la chymopapaine... mais leur nombre est en fait très limité. De plus, comme les prick-tests, il ne se conçoit que dans les réactions d'hypersensibilité de type I.

D'autres tests in vitro sont disponibles mais leur sensibilité et spécificité sont trop mauvaises pour être d'emploi courant:

recherche d'immuns complexes circulants
 test d'histaminolibération
 test de dégranulation des basophiles (W. B. Shelley 1962)
 test de lyse plaquettaire dans le purpura médicamenteux (J.F. Ackroyd 1962)
 test de transformation lymphoblastique (1967)
 test de migration leucocytaire
 test d'inhibition des macrophages
 test de cytotoxicité des lymphocytes (anomalies de détoxification)

Pour Bazin puis Morrow et jusqu'à aujourd'hui, un test de réintroduction positif est généralement accepté comme un argument très fort pour impliquer un médicament. Au XIX^{ème} siècle, les auteurs le conseillaient déjà prudemment et avec le consentement du patient à cause du risque de réactions sévères. Pour Kauppinen il s'agit d'une épreuve phare qui consiste à réintroduire moins d'1/10^{ème} de la dose habituelle. La technique pose effectivement des problèmes de non réponse ou de réactions sévères type angio œdème, toxidermies bulleuses graves.

VIII - Traitements

Pour Bazin, le traitement peut-être simple et rapidement efficace en appliquant l'adage "*sublata causa, tollitur effectus*" (supprimer la cause, c'est supprimer l'effet). Il suffit donc le plus souvent "de suspendre l'emploi du médicament qui a provoqué l'éruption; rarement est-il besoin de recourir à quelques bains émollients, dans le but de calmer le prurit ou de favoriser la résolution des taches".

Toutefois, si la suppression du médicament pose problème, “le médecin sagace se contentera de diminuer la dose du médicament ou de suspendre pendant quelques temps l’agent thérapeutique selon les indications”. La notion de réversibilité à l’arrêt du médicament est unanimement reconnue chez tous les auteurs comme élément de diagnostic et de guérison.

Morrow propose d’administrer d’autres médicaments pouvant agir comme “correctifs”. Thibierge les appellent antagonistes. Par exemple l’acide hydrobromique combat les effets indésirables de la quinine. L’arsenic donné en association avec l’iodure de potassium prévient l’éruption acnéiforme. Gaucher en 1895, conseille de guérir et de prévenir le purpura iodique, en faisant prendre aux malades, en même temps que l’iodure, du tannin, sous forme d’extrait de ratanhia⁵.

D’autres médicaments stimulant la fonction rénale sont aussi bénéfiques, permettant une meilleure élimination du médicament incriminé: la prise d’iodure de potassium peut se diluer dans l’eau de Vichy ou le lait, tout comme est recommandée l’utilisation des diurétiques.

Pour en revenir au lait, Thibierge propose dans les toxidermies étendues, un régime lacté intégral, principalement dans les éruptions scarlatiniformes étendues, et en cas d’insuffisance rénale. Il doit être prolongé tant que les troubles urinaires persistent. Lorsqu’on abandonne le régime lacté intégral, on ne doit lui ajouter que progressivement les végétaux puis les viandes blanches. C’est seulement lorsque l’éruption a complètement disparu que l’on peut autoriser les viandes rouges.

De même, il faut éviter “le retour trop rapide aux aliments excitants, aux assaisonnements épicés, aux poissons, à la charcuterie, au vin, aux liqueurs et au café”. D’autres mesures diététiques peuvent être intéressantes. Unna conseille de diminuer l’alcalinité du sang par un acide minéral tel que l’acide chlorhydrique dilué pour prévenir les effets toxiques du pyrogallol⁶, de la chrysarobine⁷, du sulphur.

⁵ racine d’arbuste d’action tonique

⁶ antiseptique externe utilisé dans le psoriasis, le lupus, le phagédénisme.

⁷ extrait de la racine de rhubarbe ou d’un arbre du Brésil, dans le traitement du psoriasis.

Des mesures d'hygiène sont également envisagées. Pour calmer les sensations de brûlure ou le prurit, Morrow prescrit des bains chauds dans lesquels on ajoute du borax (borate de soude), des poudres inertes (talc) et de nombreuses préparations topiques à base de glycérine, de menthol ou de camphre, de solution opiacée à 2%, et de zinc.

Pour les formes sévères pustuleuses et ulcérées, il utilise volontiers la poudre d'iodoforme ou des compresses de vaseline. Dans les lésions furonculeuses l'application d'huile camphrée permet de calmer la douleur et accélère la guérison.

Thibierge se sert des lavages antiseptiques non irritants à l'acide borique associés à la poudre d'amidon, aux solutions antiprurigineuses et aux soins de propreté. Il conseille de s'abstenir de tout pansement humide sauf en cas de croûtes adhérentes.

Darier a recours lui aussi aux boissons abondantes notamment le lait coupé d'eau de Vichy ou de Vals, les grands lavements et les laxatifs mais il bannit les soi-disant antidotes ou les mesures correctives médicamenteuses.

L'adrénaline découverte en 1898, est synthétisée à partir de 1901. Dès les années 1910 Milian la recommande dans le traitement des formes sévères.

Aujourd'hui, le traitement repose avant tout sur la suppression du médicament responsable. Les anti-histaminiques peuvent avoir un intérêt dans l'urticaire. Les corticoïdes ont des indications limitées. Les formes graves avec décollement épidermique nécessitent une prise en charge symptomatique: prévention des désordres hydroélectrolytiques et des surinfections.

Deuxième Partie:

HISTOIRE DE SYNDROMES

Nous allons développer dans cette partie, un certain nombre de médicaments et de dermatoses qui peuvent présenter un intérêt historique pour leurs rapports avec les RCM. Il est bien sûr illusoire de dresser une liste complète sur ce sujet. Le choix s'est donc porté sur certains médicaments qui se distinguent par leur ancienneté ou leur particularité car ils occasionnent des RCM particulières. De même, nous avons sélectionné quelques toxidermies remarquables par leur fréquence ou leur "spécificité".

I - Toxidermies selon les médicaments

Les résineux (copahu, cubèbe, térébenthine, santal, goudrons)

Le copahu, le poivre cubèbe, la térébenthine sont des médicaments résineux (ou balsamiques) très employés au XIXème siècle dans le traitement de la blennorragie.

Le copahu est obtenu au moyen d'incisions faites au tronc du copayer officinal que l'on trouve avant tout au Brésil et aux Antilles. Sa forte odeur âcre et amère exhalée par l'haleine, la sueur et l'urine lui a valu la triple action thérapeutique anti-catarrhale de l'urètre et la vessie, des poumons et bronches, et dans certaines maladies de peau comme le lichen et le psoriasis. Mais son action la plus efficace et spécifique est anti-blennorragique.

On l'utilise dans des capsules de gluten ou de gélatine pour camoufler la désagréable saveur (capsules de Mothès, de Raquin, de Mathey-Caylus). C'est le meilleur mode d'administration et la forme la plus agréable avec les dragées de copahine-Mège et les dragées de Fortin. On le prescrit encore en potion de Chopart, de Delpech, ou en électuaire (forme molle avec du miel ou du sirop). Hardy dans le traitement des blennorragies utilise le copahu par voie orale associé aux injections vaginales d'urine copaiifères.

Le cubèbe est le fruit desséché du poivrier cubèbe, arbrisseau des Indes et d'Amérique méridionale. Sans doute, les Indiens s'en servaient depuis longtemps dans le traitement de leurs gonorrhées, mais son emploi en Europe ne remonte qu'à 1816.

Le santal est un bois que l'on trouve dans les montagnes voisines de la côte de Malabar. Anciennement utilisé, il est reconnu anti-blennorragique par Rumphius vers 1750 puis abandonné. Redécouvert par Henderson en 1865, le santal reste un succédané des autres résineux.

La térébenthine est un suc oléo-résineux extrait de plusieurs arbres conifères. Son action est anti-catarrhale, connue d'Hippocrate et de Galien, mais aussi anti-névralgique, hémostatique et anti-calculuseuse.

Tous ces médicaments balsamiques présentent des analogies dans leur composition. Ils renferment une huile volatile et une résine. On a décrit les manifestations cutanées à ces médicaments sous le nom de roséole balsamique ou érythème des résineux. M de Montègre en 1814, est le premier à décrire les éruptions avec ce médicament. Ricord, en France et Romhild, Grossheim, Kopp, en Allemagne ont ensuite bien étudié ces éruptions copahiques. Ils affirment que l'élimination des résineux passe par les glandes sudoripares et sébacées, d'où l'action irritative sur la peau. Les éruptions cutanées consécutives sont donc habituelles et considérées comme normales et sans inconvénient.

Ricord décrit l'érythème copahique comme une roséole papuleuse de survenue brutale après ingestion, avec parfois une réaction fébrile. Elle apparaît de préférence autour des grosses articulations, surtout les genoux, les coudes, les poignets et les malléoles ainsi que sur la face dorsale des mains et des pieds et la poitrine. Les lésions papuleuses sont rosées, prurigineuses et disparaissent souvent sans exfoliation à l'arrêt du copahu.

Bazin a signalé l'oedème des tissus sous-jacents et l'évolution parfois purpurique ou bulleuse. Pour Bazin, le diagnostic est souvent facile grâce à cette topographie particulière.

Cependant, le principal diagnostic différentiel est celui des roséoles syphilitiques.

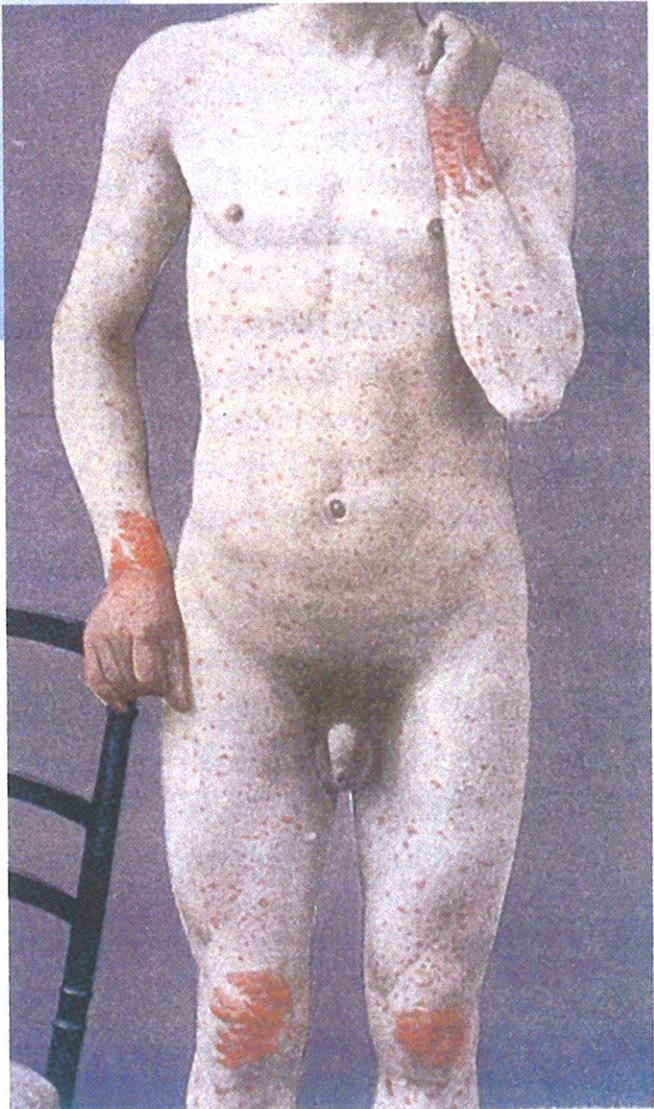


Fig 33, 34 : érythème copahique

La belladone

La belladone ou belle-dame est extraite des racines de l'*Atropa belladona*. Son action est stupéfiante, sédative et antispasmodique. Elle paraît avoir été connue, comme les opiacés, depuis l'Antiquité, du temps d'Homère. Hippocrate et Diagoras en font mention. L'*Atropa mendragora*, du même genre que l'*Atropa belladona* était utilisée par les magiciens de l'Antiquité et les sorciers de toutes origines qui avaient recours à ses vertus surnaturelles pour troubler la raison, et provoquer des hallucinations.

Au XVIIIème siècle, les femmes Italiennes l'utilisent pour dilater la pupille et paraître plus belles, d'où le nom de belle-dame. Les préparations belladonnées se manifestent par des phénomènes auxquels le professeur Gubler a donné le nom d'atropisme.

L'érythème belladonné, encore appelé scarlatine belladonnée, survient d'après Bazin, surtout chez les enfants, parfois à "doses minimales et presque homéopathiques". Cette éruption quoique très connue, n'est que très rarement mentionnée par les médecins, tellement son apparition est devenue banale.

Elle apparaît d'abord sur le visage et le cou puis évolue de façon descendante sous la forme d'un érythème rouge vif ressemblant à la scarlatine. Souvent, l'éruption belladonnée ne s'accompagne pas de démangeaisons et n'est pas suivie d'exfoliation. Les signes accompagnateurs d'intoxication atropinique sont décrits de façon séduisante par M. Gubler (Fig 35).

Voici un cas clinique d'éruption belladonnée que le Dr Jolly appelle en 1828 "scarlatine artificielle":

"M... N..., âgé de 46 ans, avait l'habitude de prendre, dans le cours de chaque année, un purgatif composé de quarante-quatre grains de belle-de-nuit (jalap), délayés dans quatre onces d'eau commune, une once de sirop de limons et un jaune d'oeuf. Craignant de perdre cette formule, qu'il tenait depuis longtemps d'un médecin, il eut l'idée de la copier un jour qu'il voulut la faire exécuter, et, croyant la transcrire en latin, il écrivit belladona pour belle-de-nuit.

La formule fut exécutée ponctuellement, et M... N... la prit en toute assurance vers 6 ou 7 heures du matin. Une heure environ après l'ingestion, il fut pris d'une céphalalgie orbitaire des plus intenses, avec rougeur excessive des yeux et de la face, rougeur qui s'étendit de proche en proche à toute la surface

Fig 35 :
Le Pr
GUBLER



L'intoxication atropinique selon le Pr Gubler :

“L’atropine stimule le vaso-moteur et stupéfie le système cérébro-spinal, fait pâlir les tissus, tari les sécrétions, occasionne la paresse musculaire, donne le délire et les convulsions anémiques ou asthéniques. Mais, quand le poison est détruit ou éliminé, la réaction de l’économie se dessine; le grand sympathique épuisé se relache, et le sang revient dans les capillaires, les sécrétions recommencent. Bientôt la normale est dépassée: la chaleur s’exalte, des congestions sanguines se déterminent vers le cerveau et les autres viscères, le pouls se développe, le cœur se précipite et renforce ses mouvements. Dès lors, le délire revêt le caractère irritatif ou sthénique, la respiration devient oppressée, il survient la phlogose intestinale, annoncée par des épreintes, par de l’exhalation sanguine. On observe de fréquentes émissions d’urine, des sueurs abondantes, l’irritation génitale et des érections fatigantes. Les éruptions cutanées pourraient bien être en partie un phénomène du même ordre, déterminé par la paralysie vaso-motrice secondaire et dépassant les limites d’une réaction modérée et contenue”.

du corps. En quelques minutes, la peau présenta une teinte rouge uniforme, exactement semblable à celle que l'on observe dans la scarlatine; de plus, le malade éprouvait à la gorge une chaleur vive, qui semblait se propager dans tout le trajet du tube digestif. Une circonstance remarquable, c'est que les troubles des voies urinaires et surtout le col de la vessie étaient devenus le siège d'une irritation très douloureuse: le malade, au milieu de son délire loquace, demandait sans cesse le vase de nuit et ne parvenait qu'avec peine à rendre quelques gouttes d'une urine très rouge et sanguinolente.

Le docteur Joly, appelé vers dix heures du matin se rendit chez le pharmacien et apprit ainsi la cause de tous les accidents. Aussitôt, il pratique une large saignée, fit prendre des boissons émulsives en abondance et ordonna des lavements émollients, souvent répétés. Vingt sangsues furent appliquées à l'épigastre, et, au bout de quelques heures, un peu de calme fut éprouvé..."

Le mercure

Le mercure est un métal liquide, blanc argent, tirant sur le bleu, très dense. Cette "substance métallique" telle que le décrit Jean Astruc en 1755 "est très pesante, prenant toujours une figure ronde et s'unissant promptement à l'or". Il y a deux sortes de mercure, l'un naturel, sorti des mines sous forme de mercure coulant est appelé mercure vierge. L'autre, artificiel et extrait par le feu des mines de Cinabre est connu sous le nom de mercure revivifié du Cinabre. On les trouvait en divers endroits de l'Europe, mais les meilleurs venaient d'Espagne et de Hongrie.

Le mercure, connu d'Aristote et de son disciple Théophraste sous le nom d'Argent fondu et par Pline, sous le nom de vif Argent, était considéré comme vénéneux. Dioscoride, Galien et Oribase le considéraient comme "un poison qui avalé, rongait les intestins". Paul d'Egine assure aussi que le vif Argent est un poison et "qu'on ne s'en sert point dans la médecine: mais qu'après l'avoir brûlé, calciné, et mêlé avec d'autres drogues, quelques-uns le donnent intérieurement dans la colique et dans la passion iliaque". Ces auteurs prétendaient que le poids du mercure suffisait à dégager l'intestin.

Les médecins arabes, comme Avicenne ou Serapion, vont par la suite s'en servir en topique, pour traiter les poux, la gale et la grattelle, l'impetigo, le gros phlegme, le phlegme salé, le mal-mort, ou les dartres, c'est-à-dire beaucoup de maladies de peau.

A l'imitation des Arabes, les médecins européens feront le même usage du Mercure. On trouve des onguents mercuriels ordonnés contre les poux, par Roger de Parme vers 1250, par Rolland Capellutus, médecin vers 1268, Théodoric, célèbre médecin vers 1280, par Guillaume Varignana, médecin à Gènes vers 1300, par Bernard Gordon, à Montpellier en 1305 ou Guy de Chauliac, médecin des papes Clément VI et Urbain V, de 1348 à 1363.

Cet Onguent contenant un neuvième de mercure, provoquait des effets secondaires bien connus: "ce liniment fait sortir des superfluités par la bouche, en faisant baver et en faisant suer sous les aisselles". Jean Astruc ajoute que "le mercure nuit aux principaux membres, aux dents et aux gencives". Théodoric et Guy de Chauliac semblent être les deux auteurs les plus anciens ayant décrit la stomatite mercurielle.

L'utilisation du mercure s'est ensuite faite de façon empirique dans le traitement de la syphilis sur les conseils même de Celse qui suggère au médecin "de ne point s'amuser à chercher dans sa tête des remèdes inconnus s'il survient quelque mal qu'il ne connaisse pas; mais d'examiner de quelle maladie il approche le plus, et de tenter des remèdes semblables à ceux qui ont guérit plusieurs fois un mal approchant; ce qui est le moyen de trouver du secours par analogie".

L'utilisation des frictions mercurielles s'est donc répandue, surtout sous l'impulsion de médecins tels que Jean Bérenger de Carpi, dit Jean Carpus, professeur de chirurgie à Pavie, et Jean de Vigo, son contemporain qui vécurent au début de l'épidémie de syphilis (65).

D'abord utilisé à faible doses, puis à fortes doses avec moult effets secondaires (méthode Boerhaave), il fut de ce fait remplacé par le Gaïac⁸, la racine de squine⁹, le sassafras¹⁰, ou la salse-pareille¹¹.

⁸ Saint Bois. Bois originaire des Amériques.

⁹ provenant de Chine.

¹⁰ arbuste de Floride.

¹¹ racine du Pérou ou du Brésil. Tous ces traitements sont proposés dans la syphilis.

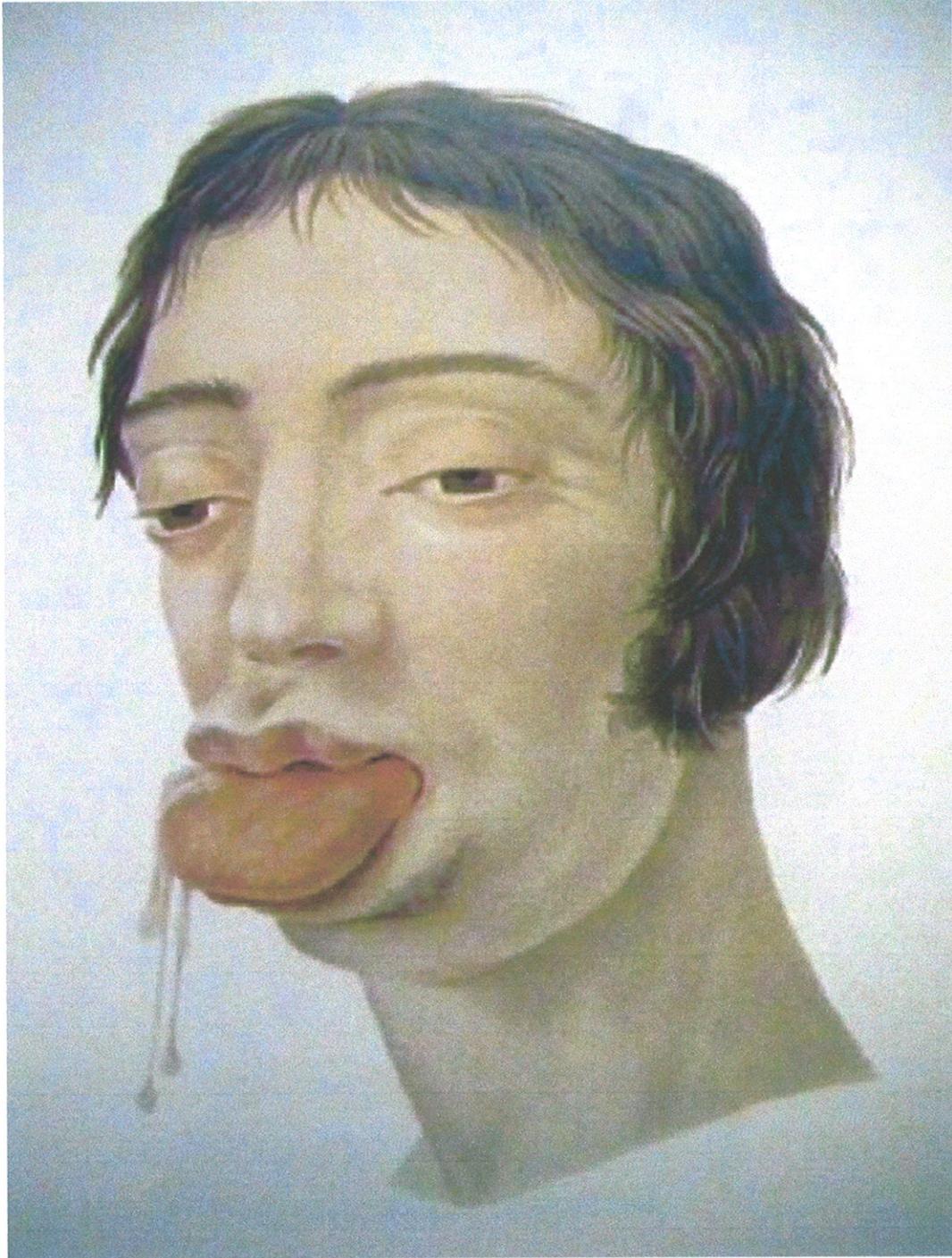


Fig 36 : Stomatite mercurielle

Il y avait quatre moyens d'utiliser le mercure en topique: en Onguent (ou Liniment), en Emplâtre (ou Cerat), en Parfum, en Lavage.

On commença un peu plus tard, à employer le mercure par voie interne. Sans doute l'autorité des Anciens avait freiné cette utilisation, puisqu'ils le considéraient comme un poison. Pierre-André Matthioli est le premier à utiliser pourtant cette voie thérapeutique en 1535. Il se sert du précipité rouge, poudre obtenue à l'époque par chauffage du mercure dissout dans l'eau-forte. Il s'agit d'un bioxyde de mercure qui provoquait l'irritation de tout le tube digestif. Ce traitement ne fut donc pas suivi et même condamné par Jérôme Fracastor en 1546 ou par Gabriel Fallope en 1560.

Au précipité rouge, succéda le mercure crud, aussi appelé pilules mercurielles de Barberousse, ainsi nommées parce que Khayr-al-Din Barberousse, roi d'Alger, capitain-pacha de Turquie, et contemporain de François Ier, s'en était servi.

Outre la syphilis, le mercure a été utilisé pour ses vertus altérantes, c'est-à-dire modifiant peu à peu et d'une manière persistante la nature du sang et des humeurs. Ainsi, à doses minimales et répétées, il finit par améliorer à la longue, les mauvaises constitutions, comme les affections scrofuleuses, dartreuses, syphilitiques ou arthritiques. Les mercuriaux seront ensuite fréquemment employés pour combattre les inflammations des membranes séreuses: péritonites, hydrocéphalie aiguë, rhumatismes chroniques.

L'hydrargyrie, nous dit Bazin, est rare en France, Rayer, au cours de sa longue pratique, n'en a rencontré que 3 cas. Moi-même je n'en ai vu que 2 ou 3 cas, complète-t-il. L'érythème mercuriel réalise un type particulier d'érythème micro-pustuleux.

Alley à Dublin décrit en 1804 les 3 variétés d'hydrargyrie (2).

- l'*hydrargyria mitis*, forme bénigne, se traduit par un léger érythème suivi de petites vésicules, sur les cuisses, l'aîne, le scrotum, et l'abdomen. Le prurit est présent mais il n'y a pas de fièvre.

- l'*hydrargyria febrilis*, succède fréquemment à la première. L'éruption se généralise et l'érythème scarlatiniforme ainsi que le prurit sont plus intenses. Des signes généraux apparaissent avec une tachycardie, la gorge rouge, des nausées et vomissements.

- l'*hydrargyria maligna* est l'exagération de tous les phénomènes constatés dans la forme précédente. La peau, d'un rouge foncé, devient brûlante (42°centigr.) se couvre de vésiculo-bulles confluentes. L'angine, intense, s'accompagne de douleurs très vives, d'un abattement général. La desquamation s'opère à partir du 4ème jour et peut durer pendant 5 mois, si la mort n'est pas survenue (68).

Hallopeau constate une chute des poils et des ongles dans l'hydrargyrisme. Joseph, en 1904 publie un cas d'érythème mercuriel consécutif à un plombage de dent (28). Pour Darier, en 1918 l'hydrargyrie par application externe est fréquente, par ingestion, elle est très rare. Hébra va même jusqu'à dire en 1895 qu'elle n'existe pas.

Fournier décrit lui aussi un cas clinique assez typique où l'on ne peut que constater l'effet de la double réintroduction du médicament:

"Le 16 février 1850, M. Fournier traite un syphilitique, lui fait prendre chaque jour une pilule de protoiodure de 0,05. Le lendemain du jour où la première pilule a été prise, le malade s'aperçoit que ses mains sont gonflées; il se produit une éruption scarlatinoïde.

Le 22, tout le corps est couvert d'une éruption identique à la scarlatine, violacée, confluyente en nappes sur les bras, les cuisses, les jambes, moindre sur le tronc. Les oreilles et le bout du nez sont le siège d'une légère desquamation. Les extrémités sont gonflées.

Le 25, la desquamation est devenue très abondante, elle est furfuracée, farineuse sur les reins, les jambes, les oreilles. L'oedème a disparu.

Le 30, la desquamation continue avec la même abondance, et le même caractère furfuracé sur tout le corps. Quand on ôte la chemise du malade, on voit comme un nuage de son. Cette desquamation est plus abondante que celle d'une scarlatine vulgaire.

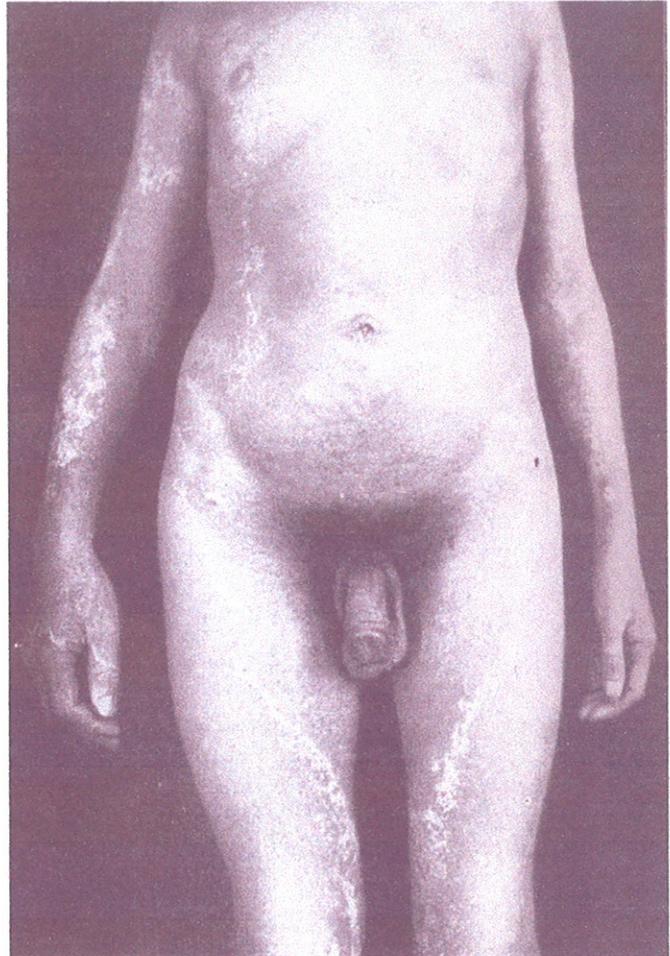
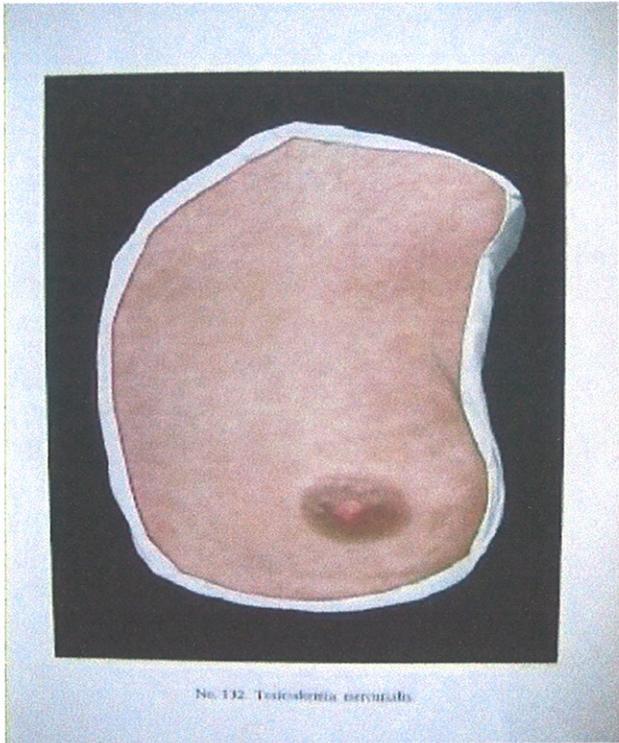


Fig 37, 38, 39 : Toxidermies mercurielles

Elle est achevée le 10 juin. A ce moment, M. Fournier cautérise le malade avec le nitrate acide de mercure. Le lendemain, les mains sont gonflées et rouges; bientôt elles desquament; et au bout de quinze jours, la desquamation n'est pas terminée. Le 25 juillet, on lui administre une pilule de Dupuytren tous les jours puis 2 pilules le 29. Le 8 août, les mains se tuméfient et deviennent rouges..."

L'arsenic

L'histoire de l'arsenic rejoint celle du mercure dans ses propriétés toxiques tant redoutées qui ont parfois été la cause d'empoisonnements volontaires ou inconscients. De même, son utilisation remonte à l'Antiquité avec Celse, Pline, Dioscoride et Galien qui utilisaient le sulfure jaune et le sulfure rouge (sandaraque) dans le traitement de certains états pathologiques assez mal délimités. Ceci contribua à faire oublier les arsenicaux.

Les Arabes du VIII^e au X^e siècle reprirent l'étude de ces agents et furent suivis par Paracelse au XVI^eme, ou Van Helmont entre autres. Mais il faut arriver à la fin XVIII^eme milieu XIX^eme pour retrouver des études complètes tant sur le plan chimique que thérapeutique. Fowler et Pearson en Angleterre, Harles et Plencitz en Allemagne, Bielt, Cazenave, Boudin, Hardy et Germain Sée en France, sont à l'origine de ces travaux. A cette époque, l'arsenic est utilisé comme antiscrofuleux, antiasthmatique et antipsorique.

La notion d'éruptions arsenicales a donné lieu à de vives discussions. Tandis que certains thérapeutes, au nombre desquels il faut citer A. Trousseau et C. Pidoux, les contestaient, les médecins homéopathes tels que C. Hahnemann en inventaient à plaisir. Ces éruptions sont mieux connues à partir de 1857 grâce aux importants travaux du Dr Imbert-Gourbeyre, professeur de médecine à Clermont-Ferrand.

Devergie est le premier à signaler "un phénomène qui se produit au déclin des affections cutanées squameuses traitées par les préparations arsenicales, et notamment le psoriasis: la surface malade prend dans toute son étendue une teinte brune qui ne disparaît qu'après plusieurs mois" (9).

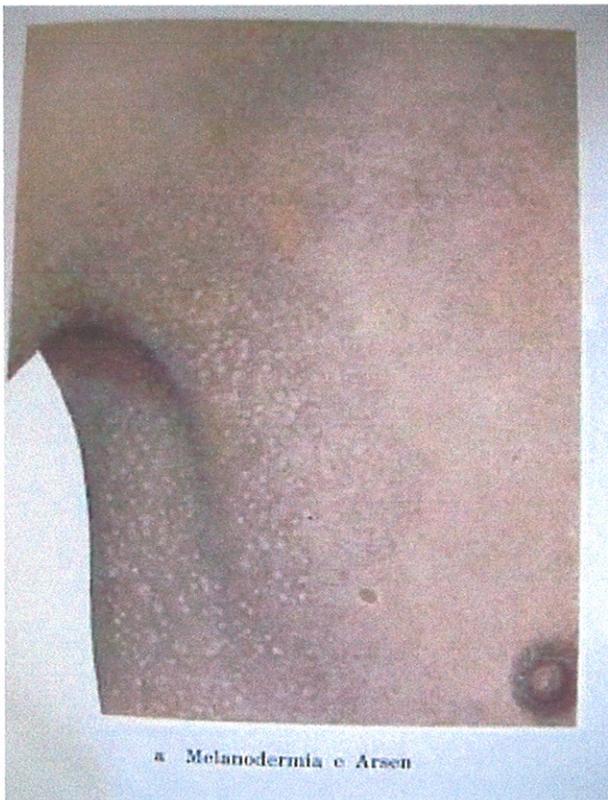
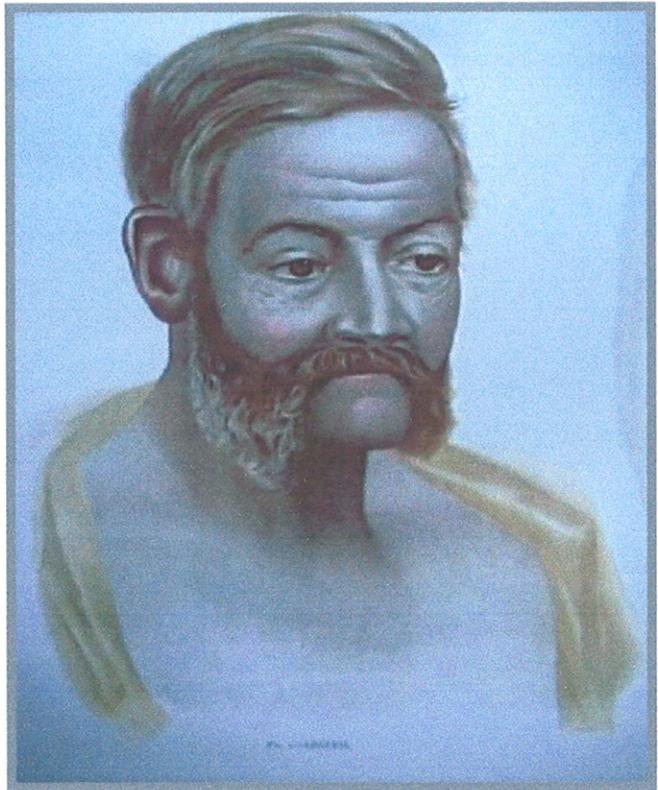
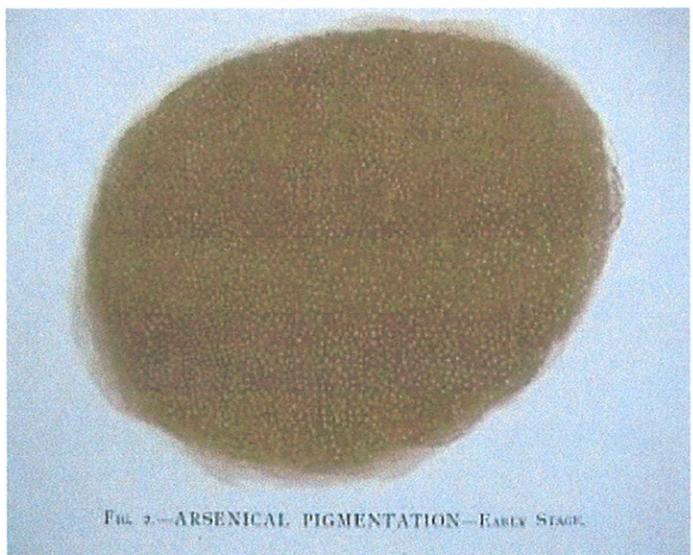


Fig 40, 41, 42 : Mélanodermies arsenicales



La mélanodermie arsenicale post-thérapeutique, poursuit Bazin, est en effet plus souvent révélatrice d'un arsenicisme chronique. L'hyperpigmentation est de teinte brunâtre ou gris fer, prédominant aux parties couvertes, aux plis et aux aréoles. Sur ce fond pigmenté "crasseux" apparaissent des taches plus foncées ou achromiques en "gouttes de pluie", donnant un aspect bigarré très caractéristique.

Hutchinson en 1887 et Besnier en 1888 sont les premiers à décrire la survenue de kératoses et de carcinomes cutanés après ingestion au long cours d'arsenic inorganique. Le second des 4 patients de Hutchinson était le Dr J.H. Whittmore, médecin au Massachusetts General Hospital. Celui-ci atteint de psoriasis depuis l'âge de 20 ans s'était traité par de fortes doses de liqueur de Fowler. Il développa des kératoses palmo-plantaires à l'âge de 34 ans, fut amputé des 2 mains à l'âge de 40 ans pour carcinomes multiples et mourut 18 mois plus tard dans un tableau polymétastatique (73).

Hutchinson mentionne la survenue de zona au cours de traitements arsenicaux prolongés. L'arsenic, ajoute-t-il provoque fréquemment des névrites périphériques (ce qui est vrai) dont le développement peut expliquer l'apparition du zona (ce qui l'est moins).

En 1909, Paul Ehrlich (1854-1915) et Sahachiro Hata (1873-1938) introduisirent les arsphenamines, d'abord l'arsenobenzol, "the magic bullet", commercialisé sous le nom de 606 (606ème expérience d'Ehrlich) ou Salvarsan, dans le traitement de la syphilis et autres tréponématoses.

Celui-ci fut remplacé dès 1912 par le 914 ou néo-Salvarsan (novarsenobenzol), plus facile à préparer. Ce traitement administré par voie intraveineuse, fut responsable de nombreux effets secondaires, acceptés malgré tout devant l'absence d'autres traitements et jusqu'à l'arrivée de la pénicilline (77).

L'érythrodermie vésiculo-oedémateuse arsenicale a été décrite par Milian en 1919. C'est un accident grave de l'arsenothérapie qui a permis à l'auteur d'individualiser un nouveau groupe étiologique de l'érythrodermie: les érythrodermies médicamenteuses qui ne sont pas l'apanage de l'arsenic mais de nombreux autres médicaments répertoriés par la suite par Tzanck (46).

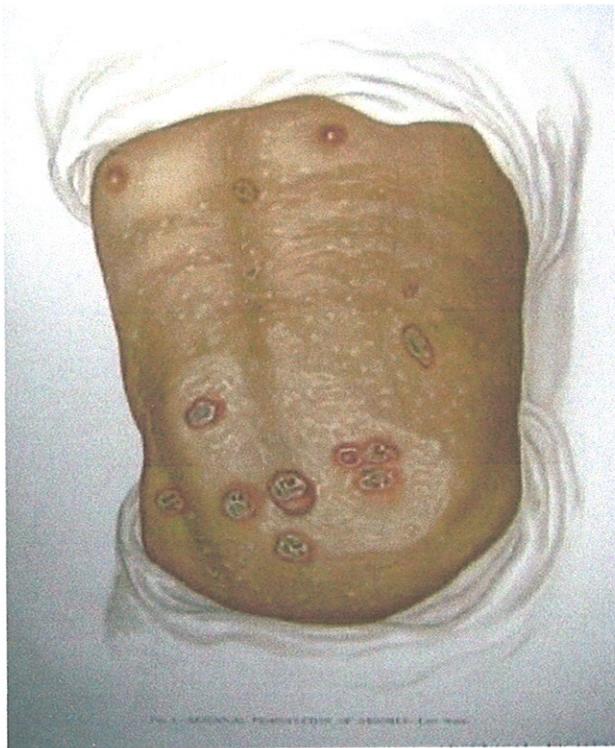
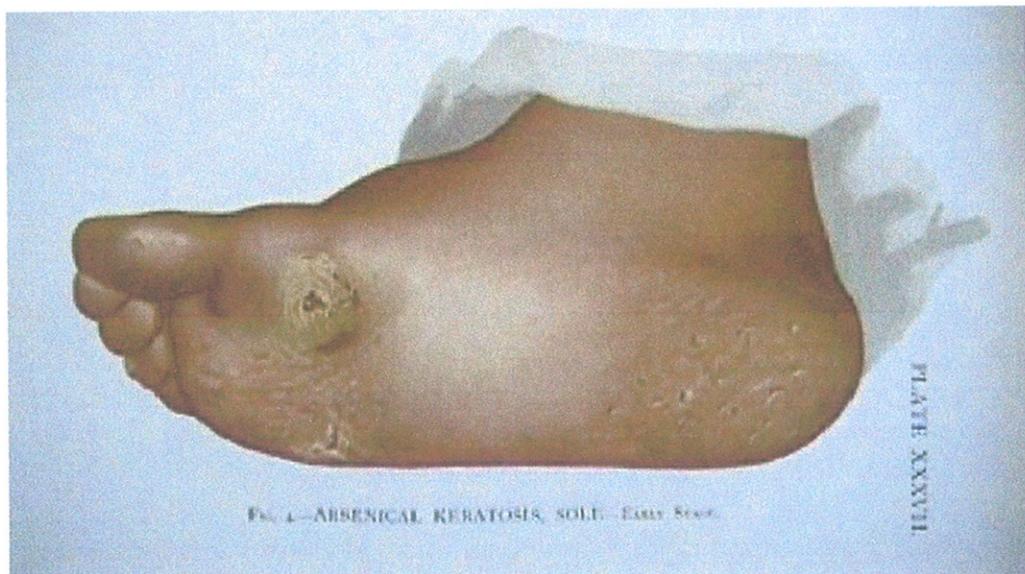


Fig 43, 44, 45 : Kératoses arsenicales



Ubiquiste, l'arsenic est présent sous forme organique peu toxique dans certains poissons et crustacés et sous forme inorganique toxique (trivalent), encore utilisé dans l'industrie métallurgique, celle du verre ou de l'électronique. Autrefois, les viticulteurs étaient fréquemment exposés à l'arsenic avec l'utilisation d'une bouillie bordelaise arsénifiée. H.G. Brooke en 1901 rapporte le même phénomène avec la consommation de bières frelatées à l'arsenic en Angleterre.

En 1939, l'Argentine connut à Quiroga une épidémie de kératodermies arsenicales à cause de l'absorption d'eaux contaminées. Certaines régions du monde, notamment au Chili, au Mexique, en Malaisie, au Japon et à Taïwan sont d'ailleurs encore à forte prévalence d'arsenicisme chronique lié à l'eau potable naturellement riche en arsenic.

En France, les médicaments arséniés comme la liqueur de Fowler dans le traitement du psoriasis, le sirop antiasthmatique de Beurey, les solutions de Pearson ou Donovan ont été retirés de la pharmacopée. Les granions d'arsenic ne sont plus commercialisés depuis 1997. Il n'est présent aujourd'hui que dans quelques spécialités homéopathiques et dans le traitement de leucémies aiguës promyélocytaires (trioxyde d'arsenic).

On trouve encore aujourd'hui en médecine traditionnelle indienne (Ayurvedic) ou Chinoise, des préparations contenant de l'arsenic ou du mercure. Entre 1972 et 1974, et entre 1990 et 1996 respectivement 74 et 14 patients Chinois présentant une maladie de Bowen, des kératoses ou un carcinome épidermoïde ont encore été recensés.

La quinine

En 1811, le médecin portugais Gomès avait extrait la cinchonine de l'écorce du quinquina. Pelletier et Caventou isolent en 1820 la quinine. L'introduction des écorces de quinquina dans la médecine européenne remonte à 1640. Lors de son voyage dans le nouveau continent, Joseph de Jussieu découvre que les habitants d'un village des environs de Loxa utilisent les propriétés fébrifuges de cette plante.

Quelques années plus tard, l'épouse du comte d'El Cinchon, vice-roi du Pérou, ayant été guérie par le quinquina d'une fièvre intermittente, fit apporter en Espagne une grande provision de cette écorce et la distribua au public sous le nom de *poudre de la comtesse*.

Par la suite, les jésuites de Lima en donnèrent à leur tour aux malades et en envoyèrent au cardinal de Lugo à Rome, d'où résultèrent les différentes appellations de *poudre des Jésuites*, *poudre Cardinale*.

Sous ces différentes dénominations, cette poudre jouit pendant quelque temps d'une réputation extraordinaire, à tel point que les écorces manquèrent et que les négociants Péruviens les mêlèrent à d'autres écorces de mauvaise qualité. Il n'en fallut pas plus pour faire tomber cette substance dans le discrédit.

C'est Thomas Sydenham (1624-1689) qui la remit au goût du jour. En 1679, un empirique Anglais du nom de Talbot ayant guéri Louis XIV d'une fièvre intermittente à l'aide d'une teinture vineuse de quinquina, le roi lui acheta son secret 48 000 livres. A dater de ce moment, la quinine reprit un nouvel essor.

La Condamine, Ruiz et Pavon, de Humbolt au XVIIIème, Wedel, Delondre, Howard au XIXème ont fait connaître la botanique des divers quinquinas. Pelletier et Caventou, Bouchardat, Briquet ont révélé leurs propriétés chimiques et physiologiques; Sydenham, Bretonneau, Trousseau, Gubler ont signalé leur importance en thérapeutique (34).

En 1850, le Dr Daubeuf recueillait 5 observations d'éruptions quiniques dans le service du Pr Bouchut à la Pitié. En 1876, le Dr Jeudi de Grissac réunissant ces cas à quelques autres, en fit sa thèse inaugurale. A cette époque ces accidents sont loin d'être rares en Grèce où ce médicament est prescrit à forte dose dans le traitement des fièvres intermittentes (67).

L'aspect clinique principal est érythémateux, si bien que le terme de roséole quinique est généralement adopté. D'autres aspects cliniques sont également décrits comme l'urticaire et le purpura. Certains médecins cherchent une explication à ces éruptions quiniques. Le Dr Guyochin en 1872 assure que la quinine éliminée n'est pas un composé semblable à la quinine absorbée. Le sulfate de quinine, en effet, serait éliminé sous la forme d'un isomère, le sulfate

de quinidine, ce qui pourrait expliquer les éruptions observées. Il faut, d'après le Dr Grellety, administrer la quinine à distance des accès palustres pour éviter ces éruptions quiniques.

La quinacrine (mépacrine, atébrine) introduite en 1932 par Walthier Kikuth (1896-1968) fut utilisée comme anti-paludéen durant la deuxième guerre mondiale. La pénurie de quinine ayant obligé les belligérants à employer ce traitement dans la prophylaxie du paludisme, il a été administré pendant des mois ou des années à des centaines de milliers de soldats.

Deux effets cutanés indésirables inhabituels furent observés vers la fin 1943 par Nisbet, Schmitt, Alpins et Chambers, mais ne seront publiés qu'en 1945. Le premier, assez fréquent, une dermatose lichénoïde a sévit particulièrement dans les armées alliées du Pacifique sud (1945-1947). Par la suite, des observations analogues, provenant du théâtre d'opération du Moyen-Orient et en Inde ont été communiquées aux autorités Britanniques par Grant-Peterkin. Ces lésions lichénoïdes furent incriminées plus tard, en 1978 dans la survenue de carcinomes épidermoïdes.

Le deuxième effet indésirable est une hyperpigmentation bleu noir localisée au palais, au visage, à la région pré-tibiale et sur le lit unguéal. Cette pigmentation survient dans un petit nombre de cas après utilisation prolongée (1 an et plus), et peut disparaître progressivement sur plusieurs mois après l'arrêt. Ces pigmentations localisées ont été observées plus encore avec la chloroquine, l'amodiaquine et l'hydroxychloroquine.

La chloroquine a été synthétisée à partir de 1945. On en connaît les effets secondaires oculaires depuis 1958: séquelles cornéennes réversibles, mais atteinte rétinienne définitive.

L'iode et le brome

L'usage médical des iodiques remonte à Coindet, qui en 1820 administrait ces médicaments dans le goitre et les affections scrofuleuses. Sans doute bien avant cette époque, on traitait les écrouelles par l'éponge calcinée, les cendres de fucus et certaines eaux minérales qui, on le sait maintenant contiennent de l'iode.

C'est à B. Courtois, un fabricant de salpêtre que revient la découverte de l'iode en 1811. Mais c'est J.L. Gay-Lussac qui l'identifie comme élément en 1815. Les propriétés antistrumeuses, fondantes, résolutes, substitutives de cet élément halogéné sont vantées par Biett, Velpeau, Devergie, Trousseau et Ricord. On l'emploie donc dans "le goitre, la scrofule, la phtisie, la syphilis, diverses maladies de peau et l'engorgement des glandes".

A.J. Balard, en France a découvert le brome en 1826 lors de ses expériences sur l'évaporation d'eau des marais salants. Plus tard, Ricord et Puche employèrent le bromure de potassium et publièrent en 1848 quelques résultats heureux à la suite de son administration.

A la fin du XIX^e siècle, les médecins et physiologistes tels que Brown-Sequard, Gubler, Germain Sée, ou Vulpian, l'ont exploité dans une foule de névroses et surtout dans l'épilepsie. La chorée, l'asthme, l'incontinence nocturne infantile, les érections et pertes séminales, les vomissements de la grossesse et la toux quinteuse des phtisiques en sont d'autres indications.

E. Bazin en 1862, décrit 3 formes principales d'éruptions iodiques: une forme érythémateuse, une forme papuleuse, une forme pustuleuse. Cette dernière forme, plus fréquente avec l'iodure de potassium, représente l'aspect le plus caractéristique de réaction à l'iode. C'est une pustule d'acné ou bouton iodique qui sera appelé plus tard acné iodique. Le diagnostic différentiel avec l'acné polymorphe juvénile est difficile car l'aspect clinique et la topographie à la moitié supérieure du tronc sont souvent identiques. L'âge de survenue, la notion de prise d'iode ainsi que l'existence d'autres manifestations d'iodisme peuvent permettre de trancher.

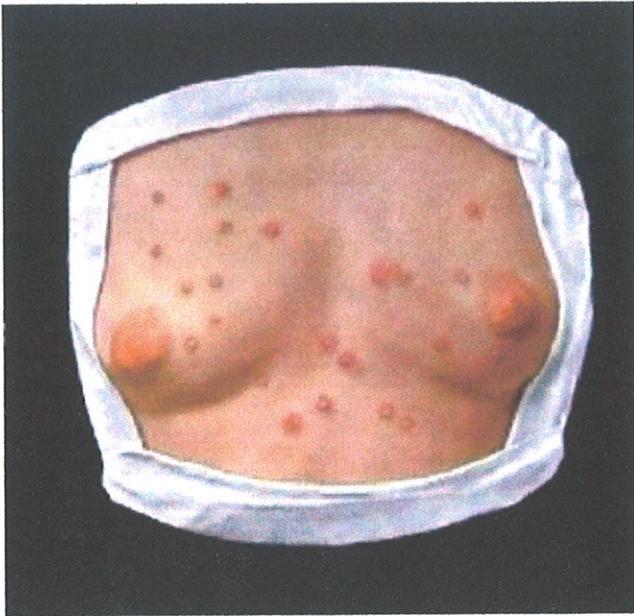


Fig 46, 47 : Acné iodique

Les éruptions bulleuses appelées "pemphigus iodique" ont été signalées en 1871 par O'Reilly. Elles ont été ensuite étudiées par Hyde, Besnier, Hutchinson et Hallopeau, entre autres. Les bulles de type pemphigoïde siègent sur le visage, les plis et la muqueuse buccale.

Les iodides végétantes représentent le dernier aspect typique des réactions cutanées à l'iode. Ce sont, nous dit Besnier, le plus souvent des iodides bulleuses devenues ulcéro-végétantes.

Le brome détermine, avec une fréquence moindre ces mêmes aspects cliniques d'acné bromique, de réactions bulleuses ou de bromides végétantes. Il faut avoir soin, poursuit Besnier, de ne pas confondre les lésions iodiques avec les syphilides. C'est à la suite de telles erreurs de diagnostic qu'on a surtout observé les formes d'iodurides graves.

Le Dr Jacquet en donne une illustration en 1886, observée dans le service de Besnier:

"Un homme de 31 ans, gardien de la paix, d'une constitution vigoureuse, bien musclé, n'ayant eu aucun accident syphilitique antérieur, souffrait depuis plusieurs mois de maux de reins et de céphalalgie. On lui conseilla alors une potion calmante dont il usait depuis une dizaine de jours quand il remarqua au-dessous du mamelon droit, des boutons rouges semblables à des verrues.

Le lendemain, plusieurs boutons apparaissaient avec une sorte de pus. Il cessa alors l'usage de la potion et il fut traité par des applications d'iodoforme, et des cataplasmes. Malgré tout, de nouvelles poussées éruptives survenaient et il entra à l'hôpital Saint-Louis le 10 septembre 1885. Le nombre de lésions était de 82 partout sur le corps, le cuir chevelu, la face et aucun trouble de la santé générale ne survenait.

Le diagnostic était hésitant à cette période, et le malade avoua avoir pris une potion calmante qui était un mélange d'iodure et de bromure de potassium à raison de 0,5 cg. L'éruption évolua rapidement, le pus suintait moins abondamment et l'on pouvait voir le derme rouge vif, saignant à la moindre pression sur ces lésions. Dans les premiers jours d'octobre, parurent à la région dorsale quelques bulles plissées, incomplètement remplies par de la sérosité louche, puis quelques autres à la racine du cou.

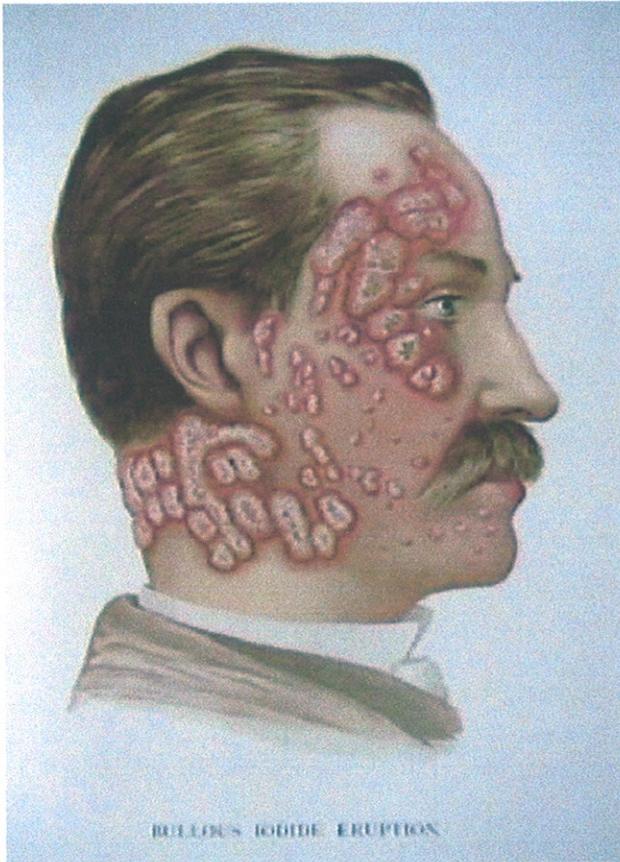


Fig 48 : Iodides bulleuses

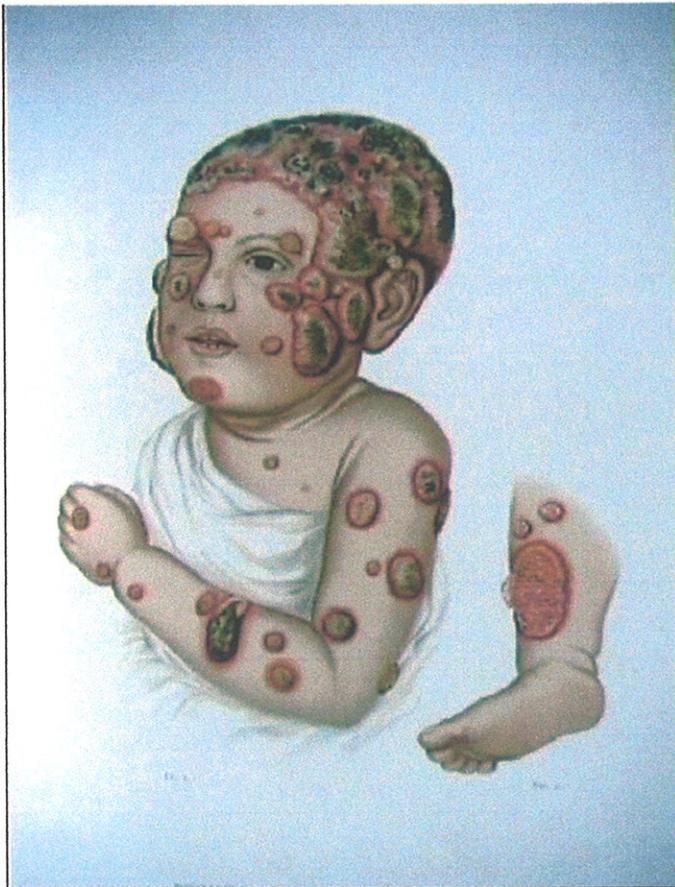


Fig 49, 50 : iodides végétantes

Quoi qu'il en soit, au bout de quelques jours (15 octobre) l'évolution de ces diverses lésions était terminée, et chacune d'elles était remplacée par une macule cicatricielle d'un rouge brunâtre à bords nets, épiderme tendre, très vasculaire et légèrement déprimée. L'état général s'est toujours maintenu excellent, le traitement fut simple: pansement à la vaseline boriquée, puis applications de rondelles d'emplâtre au cinabre, il est bien clair que l'agent principal de la guérison fut la suspension même du médicament coupable.

Cette observation devait avoir un épilogue: un an environ après la sortie de ce malade, son médecin crut le reconnaître à l'hôpital Saint-Louis dans un lit. C'était bien lui, mais il était presque méconnaissable. Il était pâle, cachectisé et avait une collection de points purulents. Le malade apprit au médecin que depuis sa sortie du service de Besnier, on lui avait déclaré, au vu de ses cicatrices, qu'il était syphilitique, que par la suite il avait été obligé de prendre de l'iodure de potassium et que d'ailleurs il avait eu depuis beaucoup d'éruptions, ne laissant aucun doute sur sa syphilis."

Plus globalement, on peut rattacher à ce groupe le granulome glutéal infantile décrit en 1971 par J. Tappeiner et L. Pfelger à propos de 6 nourrissons âgés de 4 à 6 mois présentant des tuméfactions nodulaires violacées du siège. Les deux médecins viennois qui revendiquent cette entité nouvelle, semblent pourtant avoir été précédés par Henri Feulard en 1891 qui décrivait une toxidermie bromo-potassique de localisation glutéale.

Plus tard, M. Kaplan (1962) rapportait un cas similaire de bromides végétantes du nourrisson et A. Bazex (1972) des fluorides végétantes de contact. Toutes ces descriptions cliniques se rejoignent dans un même groupe de granulomes glutéaux provoqués par des composants halogénés, d'où le terme, proposé par Bazex, d'halogénides végétantes infantiles.

Les sels d'or

L'emploi en thérapeutique des préparations à base d'or ne remonte pas à une époque bien reculée. L'Antiquité n'en fait pas mention en thérapeutique et les Arabes les ont à peine essayées. Il faut en arriver à l'époque des alchimistes



Fig 51 : éruption bromopotassique

qui finirent par rendre l'or soluble dans l'eau régale. L'or potable utilisé dans de très nombreuses maladies, devint la panacée. Charlatans et médecins exaltèrent ses vertus médicatrices à tel point que, de l'exagération outrée naquit le mépris.

L'or médicinal sortit de l'oubli vers 1830 grâce à certains médecins comme Niel, Pitcairn, Ucay, Lecoq, Gervais, Legrand et surtout Chrestien, de Montpellier, le plus zélé défenseur de ce traitement dans les affections syphilitiques et scrofuleuses.

Un peu plus tard, en 1890, Koch le propose d'ailleurs dans le traitement de la tuberculose. Depuis 1929, J.M. Forestier le conseille dans la polyarthrite rhumatoïde.

En dermatologie, on utilise l'or dans le traitement du lupus discoïde, mais surtout comme traitement adjuvant du pemphigus et dans le rhumatisme psoriasique.

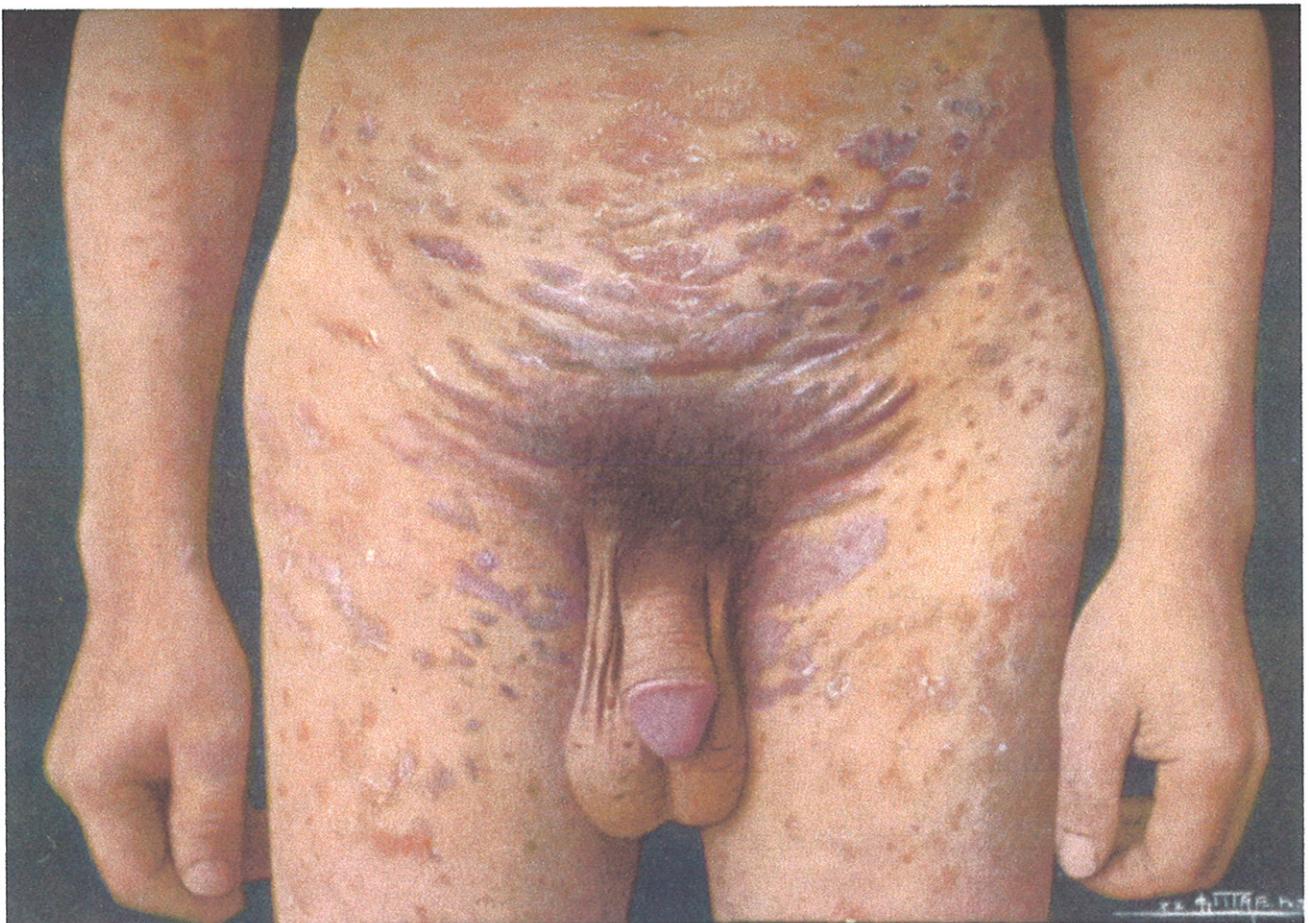
En 1930 Nové-Josserand décrit la chrysocyanose, coloration bleu-violacé, mauve-cendré, pourpre de la peau lors d'utilisation prolongée de sels d'or. Elle prédomine aux zones découvertes, autour des yeux (cerne cyanotique), aux paupières, à la racine du nez, au décolleté, à la sclérotique mais n'atteint pas la muqueuse buccale. La teinte et la localisation de la chrysocyanose sont très comparables à celles de l'amiodarone.

L'érythrodermie aurique est le plus souvent peu sévère, de type érythémato-squameux sec, prédominant aux extrémités. Le pronostic vital est alors favorable, même si le patient reste sensibilisé à l'or. Des formes plus sévères sont possibles, associées à des polyadénopathies et à une hépatite, confinant plutôt au syndrome d'hypersensibilité. La forme associée au lichen prend le nom de lichen post-aurique érythrodermique.

Les éruptions lichénoïdes post-aurique diffèrent du lichen plan par leur topographie plus diffuse et symétrique, des lésions prédominant au tronc et aux extrémités, alors que la face interne des poignets et la région anogénitale sont respectées. Les stries de Wickham sont habituellement absentes, la lésion élémentaire plus large et plus squameuse. L'atteinte lichénienne buccale est plus rare dans le lichen post-aurique même si le caractère érosif d'un lichen buccal est



Fig 52 , 53 : Lichen aurique



évocateur de toxidermie et dans ce cas accompagne plus souvent une forme sévère d'éruption lichénoïde érythrodermique.

Cependant, les effets secondaires muqueux sont coutumiers de la chrysothérapie avec une diminution du goût, un goût métallique, une stomatite banale, une gingivite ou une glossite. L'autre particularité du lichen post-aurique est qu'il persiste souvent longtemps après arrêt de l'or (10 jours à 2 ans).

Le terme global de "gold dermatitis" proposé par N.S. Penneys en 1974 ne semble plus aujourd'hui approprié, au vu des nombreux aspects cliniques d'éruption à l'or (80).

Les fumeurs, les patients HLA Bw35 et peut-être le terrain atopique sont des facteurs favorisant les réactions aux sels d'or. Une réaction au point d'injection est fréquente et souvent sans conséquence. Le prurit et l'exanthème sont classiques, parfois associés à une atteinte viscérale. Le syndrome d'hypersensibilité est rare. Les éruptions pityriasiformes ou eczématiformes, sans gravité ne nécessitent pas systématiquement l'arrêt du traitement.

Les Psychotropes

L'hydrate de chloral

En 1832, Justus von Liebig (1803-1873) découvre un composé solide, à l'odeur d'éther, à la saveur âcre et amère, préparé en dirigeant un courant de chlore sec sur de l'alcool absolu qu'on hydrate ensuite. Ce chloral hydraté ne sera pourtant utilisé en médecine qu'en 1869 par Oscar Liebreich qui étudie ses propriétés hypnotiques et anesthésiques. Celui-ci émet la théorie que, sous l'action des alcalis du sang l'hydrate de chloral se transforme en chloroforme, molécule anesthésiante.

En 1890, Hutchinson s'intéresse aux réactions cutanées dues à l'hydrate de chloral et décrit des réactions érythémateuses fixes avec un caractère particulier: "Au début de l'intoxication chloralique la face est rouge, la respiration est gênée, il y a des bouffées de chaleur. L'érythème est particulier prenant une

teinte rouge, lie-de-vin, rare dans les autres éruptions médicamenteuses". Les lésions envahissent de préférence la face, les membres au niveau des grosses articulations, les mains, les pieds et peuvent se généraliser.

Thibierge constate le déclenchement de l'éruption après la prise de boissons alcoolisées ou de thé. Il a quelquefois observé le purpura chloralique.

Les barbituriques

L'acide barbiturique a d'abord été synthétisé en 1864 par Adolph von Boeyer. Il s'agit d'un dérivé de substitution en 5 de la malonylurée qui résulte de la condensation de l'acide malonique et de l'urée.

La diméthylmalonylurée ou barbital obtenu en 1903 par Fischer et von Mering fut introduit en médecine comme hypnotique en 1903 sous le nom de Véronal, le phénobarbital en 1912. Dès lors, plus de 2500 barbituriques seront synthétisés dont une cinquantaine utilisable en médecine.

Ils ont été tellement prescrits entre 1920 et 1960 que même avec un faible risque, les réactions cutanées restaient fréquentes. Habituellement, il s'agissait d'exanthèmes scarlatiniformes mais des formes graves comme l'érythème polymorphe bulleux, la nécrolyse épidermique apparaissent.

Les hydantoïnes

La diphenylhydantoïne fut introduite en 1938 dans le traitement symptomatique de l'épilepsie par H.H. Meritt et T.J. Putnam. Rapidement sont décrites des éruptions morbiliformes chez 2 à 5% des patients, et plus rarement des toxidermies bulleuses ou un lupus induit.

Dès 1940, elles sont incriminées dans le pseudolymphome, et en 1950 dans les syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse. M. Sparburg en 1963 passe en revue les complications moins connues, hématologiques et métaboliques des hydantoïnes.

Le lithium

En 1949, J.F. Cade découvre l'intérêt du carbonate de lithium dans les accès maniaques, mais le traitement de la PMD par le lithium ne débute qu'en 1960. B.J. Fox et D.K. Goette passent en revue les effets secondaires du lithium en 1984. Ceux-ci surviennent dans 3 à 24% des cas selon les études.

L'apparition d'un psoriasis chez les sujets traités par le lithium, ayant ou non des antécédents de psoriasis est classique. Il s'agit plus souvent de l'aggravation d'un psoriasis déjà connu ou même de la transformation d'un psoriasis en plaques en psoriasis pustuleux généralisé. Cette induction peut survenir quelques semaines à plusieurs années après le début de la prise du lithium.

La chlorpromazine

C'est le chef de file des neuroleptiques. La chlorpromazine révolutionna le traitement des patients psychotiques lors de sa découverte en 1953 par Courvoisier. Avec les autres phénotiazines, elle a permis le soulagement de milliers de schizophréniques et réduisit de moitié la population psychiatrique hospitalière.

La photosensibilité, plus ou moins brutale, survient dans environ 10% des cas. Mais après un traitement prolongé et intensif une dermatose pigmentaire progressive et tenace apparaît sur les parties découvertes amenant à la description de "l'homme pourpre" par les Canadiens d'abord (A.C. Greiner et coll.) en 1964 puis les Américains (A. Satanove et coll.) en 1965. Ces pigmentations anormales apparaissent surtout aux posologies élevées prescrites chez les nord-Américains (2000mg/j) et donnent une teinte rouge pourpre, ou violacée, parfois gris-ardoisé pseudo-argyrique à la peau.

Plus rare en France du fait de posologies moins élevées, elle touche le visage et le cou, parfois le dos des mains et les jambes. Les mêmes dépôts se retrouvent dans les reins, le foie, le myocarde, le cortex cérébral et l'hypophyse, mais aussi sur la cornée et le cristallin. Dès lors, les doses quotidiennes ont été diminuées réduisant ainsi l'incidence de ces pigmentations.

Les antibiotiques

Les sulfamides

Paul Ehrlich (1854-1915) qui en 1905 étudie les propriétés trypanocides des colorants est suivi par Paul Gelmo (1879-?), le premier à préparer des sulfamides en 1908. Gerhard Domagk (1895-1964), en Allemagne traite par Prontosil (colorant rouge) des affections streptococciques en 1932.

A l'institut Pasteur de Paris, J. et M.T. Tréfouël montrent en 1936 que le véritable agent actif in vivo est un métabolite, le sulfanilamide. Alors commence l'ère des sulfamides qui, pendant plus de 10 ans seront la principale thérapeutique anti-infectieuse avant l'utilisation de la pénicilline.

L'érythème noueux par sulfamides thiazolés à été fréquent lorsqu'ils étaient d'usage courant (Thiazomide). A. Tzanck rapporte deux cas cliniques curieux, qu'un chirurgien lui a confiés avec le diagnostic d'érythème noueux tuberculeux. L'enquête a finalement montré que la tuberculose n'y était pour rien et qu'il fallait assimiler les lésions cutanées au saupoudrage de la cavité péritonéale par la poudre de sulfathiazol, lors de l'intervention.

Les autres effets indésirables cutanés sont très nombreux avec les sulfamides.

La pénicilline

En 1897, à Lyon, un jeune médecin militaire, Ernest Duchesne soutien sa thèse sur un sujet qui passe inaperçu: l'antagonisme entre les bactéries et les moisissures, notamment le *Penicillium glaucum*.

Auparavant, Pasteur et Joubert avaient observé ce phénomène d'antagonisme. Duchesne inocule des bacilles d'Eberth à des cobayes qui meurent en 24 heures. D'autres cochons d'Inde reçoivent une culture de *Penicillium* ainsi que les germes pathogènes et survivent. La première expérience de pénicillothérapie vient d'être réalisée.

Depuis 1922, Alexander Flemming (1881-1955) étudie les propriétés bactériolytiques du lysozyme, lorsqu'il constate, en 1928 qu'une moisissure tombée accidentellement dans une culture de staphylocoques sur gélatine, inhibe



Fig 54 : Paul EHRLICH (1854-1915)

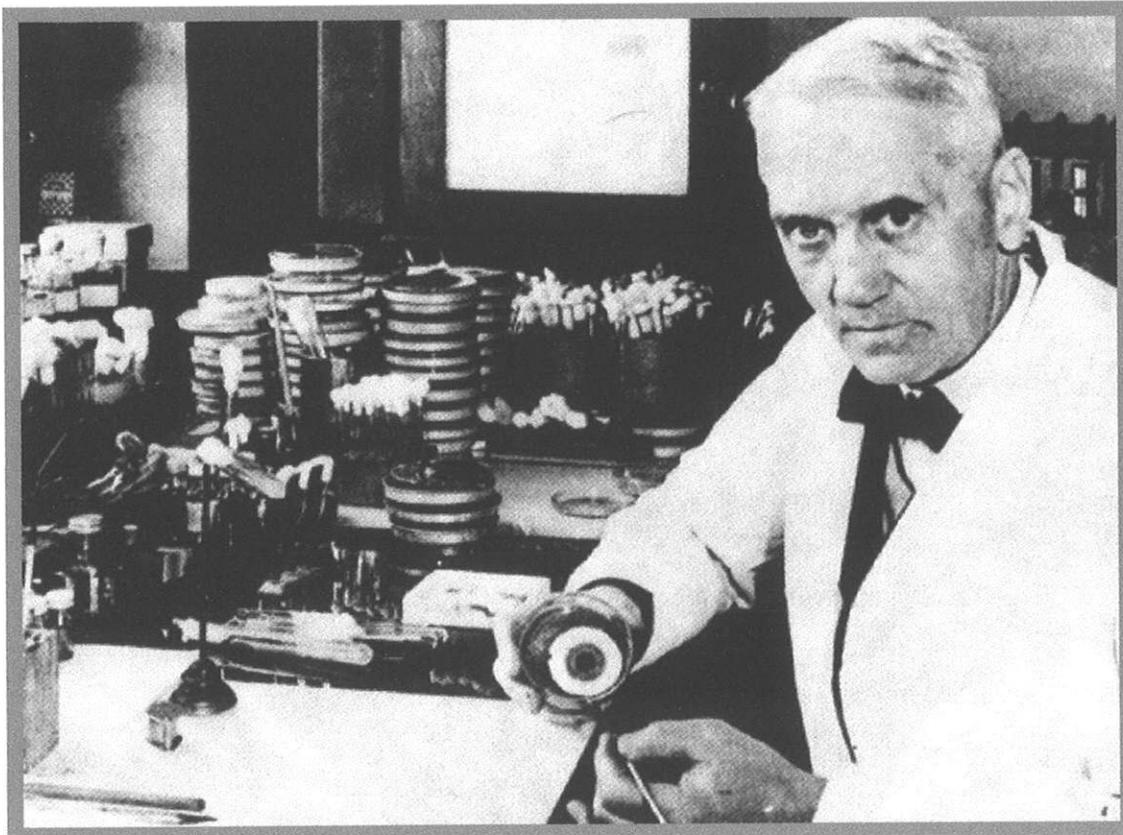


Fig 55 : Alexander FLEMMING (1881-1955)

la croissance des bactéries. En juin 1929, dans le *British Journal of Experimental Pathology*, il publie son article *On the antibacterial action of cultures of penicillium* et propose son emploi comme antiseptique externe. Le rôle du chercheur écossais s'arrête là.

En août 1940, à Oxford, le médecin australien Howard-Walter Florey et le biochimiste germano-russe Ernest-Boris Chain annoncent dans *The Lancet* la découverte du principe actif du penicillium et son efficacité sur les souris infectées à streptocoques.

A partir de 1941 la prescription de ce "médicament miraculeux" va devenir exponentielle et l'on parle alors de "fureur thérapeutique", de "pénicillinisation des populations", mais aussi de "surmortalité antibiotique". La gravité des réactions à la pénicilline est estimée entre 100 et 300 cas mortels par an aux USA par S.M. Feinberg en 1961. Elle a été réévaluée ensuite autour de 4 à 12 accidents graves et 3 mortels pour 10 millions. Feinberg et Stewart qui en 1967 trouvent les déterminants hapténiques de la pénicilline permettent de mieux comprendre l'allergie à ce médicament.

Les risques cutanés de la pénicilline sont en effet essentiellement l'hypersensibilité de type I (urticaire, angio-oedème et anaphylaxie) ou parfois une symptomatologie de maladie sérique (type III).

Les tétracyclines (15, 77)

Les tétracyclines ont été découvertes en faisant l'analyse et l'étude de la production d'antibiotiques par des micro-organismes du sol de divers continents. En 1948 la chlortétracycline est isolée du *Streptomyces aureofaciens* et en 1950 l'oxytétracycline est extraite du *Streptomyces rimosus*. La tétracycline est obtenue en 1953.

Leur utilisation intensive et au long cours a fait l'objet, 20 ans plus tard de la constatation de coloration grise, jaune ou brune des dents. La prise de tétracycline chez la femme enceinte provoque cette coloration sur les dents de lait mais la prise chez l'enfant avant 8 ans occasionne une coloration des dents définitives.

La déméthylchlortétracycline est extraite d'une espèce mutante du *Streptomyces aureofaciens*. Elle est employée à partir de 1959 et sa biodisponibilité semble meilleure.

En 1961, Orentreich et col. décrivent 27 observations de photosensibilité parmi 108 patients traitées avec cette molécule pour une acné. Sept d'entre eux avaient aussi une photo-onycholyse.

Des dérivés hémisynthétiques, issus de la chlortétracycline, on fait ensuite leur apparition. Puis sont arrivées les nouvelles cyclines, dites de 2ème génération, la doxycycline en 1966 et la minocycline en 1967 (Martel et Boothe).

Depuis 1970, d'autres effets secondaires ont été recensés: lupus induit, réactions d'hypersensibilité, de type pseudo-maladie sérique...

Les colorants et excipients

Dès les temps anciens, certaines épices étaient utilisées pour donner aux aliments des couleurs vives et agréables à l'oeil. Jusqu'au milieu du XIXème siècle, tous les colorants ajoutés étaient d'origine naturelle: safran, orseille, cochenille, caramel, curcuma, rouge de betterave. Ils sont d'ailleurs toujours employés.

En 1856, sir William Perkins, en Angleterre, synthétise une substance violacée soluble dans l'eau et l'alcool: la mauvéine. Dès lors commence la fabrication de "colorants dérivés de la houille" terme utilisé pour rappeler leur origine synthétique (85, 108).

La plupart des colorants alimentaires ou pharmaceutiques autorisés sont des substances également utilisées par d'autres industries à gros tonnages, notamment la teinturerie, le textile, la papeterie et l'imprimerie. Si ces industries ne requièrent pas une grande pureté dans leurs colorants, ce n'est pas le cas dans les produits alimentaires ou pharmaceutiques. Il faut éviter en effet qu'ils ne contiennent, même en faible quantité, des matières toxiques minérales ou des traces de colorants accessoires.

Vers 1900 aux USA, 80 colorants alimentaires étaient déjà utilisés. La première réglementation date de 1906 et retient 7 couleurs. Puis viennent s'ajouter la tartrazine en 1916, le jaune soleil en 1929... Le *Food, Drug and Cosmetic Act* de 1938 concerne aussi les colorants et additifs alimentaires ou pharmaceutiques.

En France, le législateur se préoccupe de réprimer l'emploi abusifs d'additifs en 1905 (loi du 1er août 1905). En 1909, Roux se propose de constituer une liste "positive" permettant l'emploi de substances ayant fait la preuve de leur innocuité. En 1912, un décret établit la consultation obligatoire du Conseil supérieur de l'Hygiène et de l'Académie de Médecine. Celui-ci avalisera la venue d'un bon nombre de nouveaux colorants, 22 en 1912, 36 en 1964.

La première alerte survient en 1950 aux USA: l'apparition de diarrhées infantiles après ingestion de pop-corn coloré, amènent l'éviction de 3 substances. En 1960, la clause Delaney entre dans la loi et élimine tout colorant ou excipient pour lequel un risque carcinogène serait établi chez l'homme ou l'animal.

La majeure partie des études pharmacologiques débutent à partir de 1957, sous l'égide de la FDA, puis avec l'OMS de 1963 à 1970. Deux études soviétiques paraissent en 1970 sur l'embryotoxicité, risque alors envisagé pour la première fois.

L'amarante utilisée au long cours est responsable de carcinomes cutanés chez le rat. Elle sera donc retirée des compositions pharmaceutiques par les USA, l'URSS puis la France en 1978. L'indigotine, et de façon plus générale les dérivés du triphénylméthane provoquent des fibrosarcomes au point d'injection, ainsi que des exanthèmes cutanés. En revanche, ils n'ont pas montré d'effet carcinogène lorsqu'ils sont administrés par voie orale. Ils n'ont donc pas été interdits. L'érythrosine qui contient 4 atomes d'iode est contre-indiquée en cas de sensibilisation à l'iode.

II - Toxidermies selon les syndromes

Les exanthèmes et érythrodermies

Les exanthèmes

L'exanthème maculo-papuleux a été de tout temps la forme clinique la plus fréquente d'éruption médicamenteuse. En effet, Bazin confirmait en 1862: "Les éruptions pathogénétiques revêtent, le plus souvent, la forme exanthématique".

L'exanthème est un terme métaphorique créé par Hippocrate pour désigner la "floraison, l'efflorescence". Dès lors, il concerne un grand nombre d'éruptions cutanées et en particulier les exanthèmes fébriles.

Cette notion demeure dans les premières classifications dermatologiques. Alibert en 1835 réunit sous le nom de dermatoses exanthémateuses, les fièvres éruptives, qui ont pour caractère commun la contagion. A ce groupe il rattache la variole, la vaccine, la varicelle, qui ont pourtant une sémiologie vésiculo-pustuleuse avec la roséole, la rougeole, le nirle (rougeole boutonneuse), la scarlatine et la miliaire.

L'exanthemata (exanthème) de Willan comporte la rubéole, la scarlatine, l'urticaire, la roséole, le purpura et l'érythème.

A cette époque, l'érythème est en effet considéré comme maladie à part entière et non comme symptôme. Hippocrate l'utilisait pour exprimer une rougeur de la peau s'effaçant à la pression du doigt.

Alibert range l'érythème dans les *Affections Eczémateuses* alors que Cazenave en 1848 le classe dans ses *Inflammations* comme un exanthème non contagieux. La notion reste donc vague et englobe des érythèmes simples, papuleux, noueux, des variantes topographiques, évolutives, fébriles ou non qui procurent autant de confusion. Les causes sont aussi très nombreuses, sous l'action du froid, du chaud, de matières irritantes ou de troubles internes.

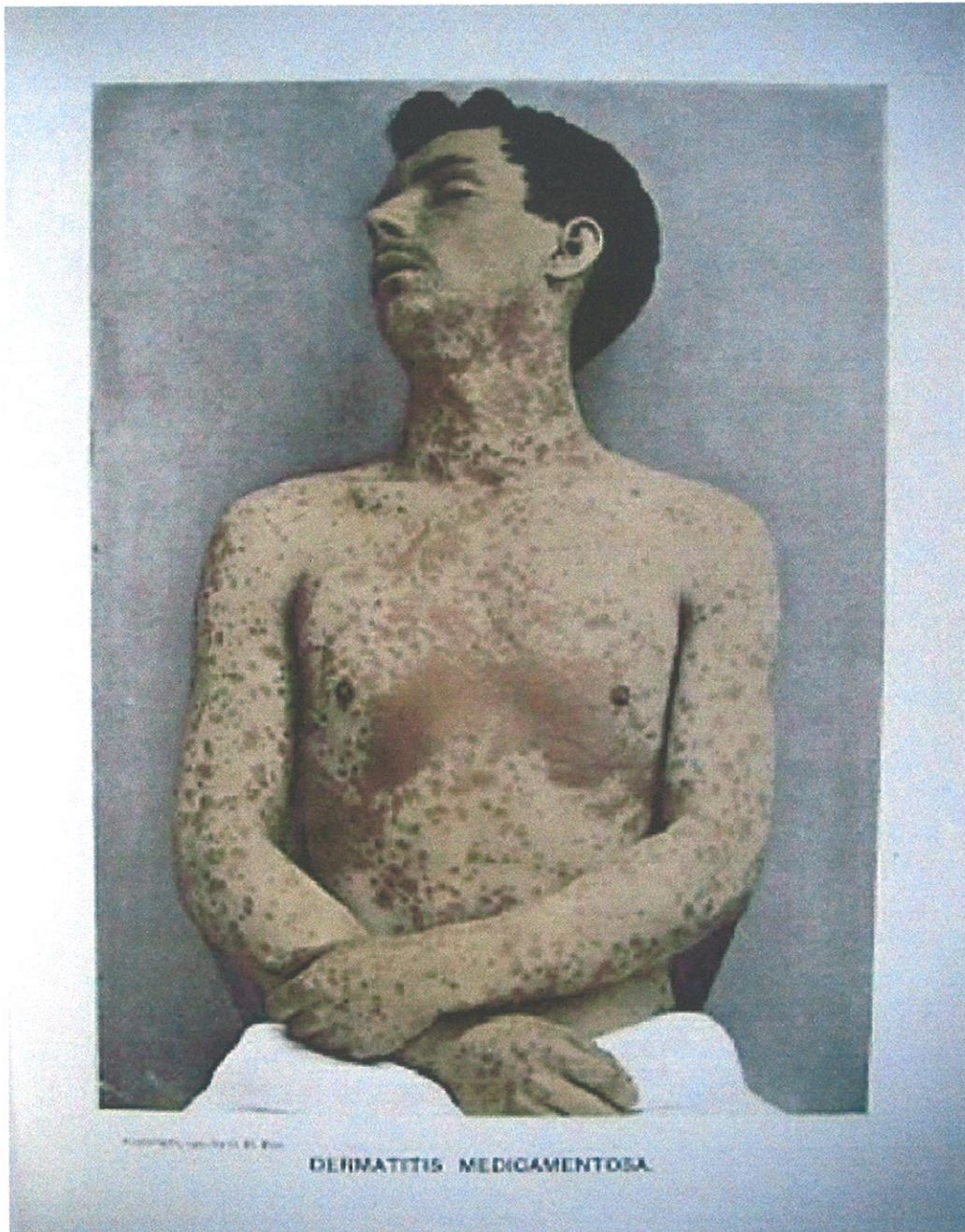


Fig 56 : Dermatitis medicamentosa (exanthème maculo-papuleux)

Les causes médicamenteuses s'imposent progressivement, mais il demeure toujours un amalgame avec les fièvres éruptives d'où les noms de roséole du copahu, de scarlatine belladonnée, de roséole quinique. Bazin en 1862 tente d'unifier ce sujet, d'abord en parlant d'affections érythémateuses pathogénétiques (érythème des résineux, érythème belladonné) puis en les séparant des autres érythèmes.

Ces érythèmes prennent l'aspect morbilliforme, scarlatiniforme ou roséoliforme mais déjà l'auteur différencie certains caractères spécifiques de l'étiologie médicamenteuse: l'absence de fièvre, de signes généraux ou d'érythème, l'existence d'un prurit et l'association à d'autres lésions cutanées (polymorphisme) telles que l'urticaire, sont des éléments importants.

Pourtant la distinction entre exanthème médicamenteux et exanthème infectieux semble à nouveau se réduire dans la théorie du biotropisme. C'est l'oeuvre de Milian en 1932 qui utilise ce principe pour décrire les érythèmes du 9ème jour (ou Syndrome de Milian).

"Parmi les accidents biotropiques indirects, écrit-il, on observe en clinique des érythèmes de formes diverses, que la plupart des médicaments sont capables de produire et qui se développent autour du neuvième jour".

C'est à l'occasion de traitements par les arsénobenzols que Milian démontre l'origine infectieuse et non toxique de ces érythèmes. Ses arguments sont les suivants.

D'abord ils ne reproduisent pas la symptomatologie des accidents présentés par les animaux lorsqu'on leur administre des doses réellement toxiques.

Ensuite, les érythèmes du 9ème jour sont produits par une foule de médicaments. Il n'y a donc aucune spécificité médicamenteuse.

Enfin, la multiplicité des types éruptifs avec un même médicament va à l'encontre de la toxicité. Milian donne un exemple avec l'éruption chrysarobinique qu'il juge toujours du même type.

Les érythèmes du 9ème jour reproduisent donc la symptomatologie normale ou atténuée de la maladie infectieuse correspondante.



Fig 57 : Roséole arsénobenzolique

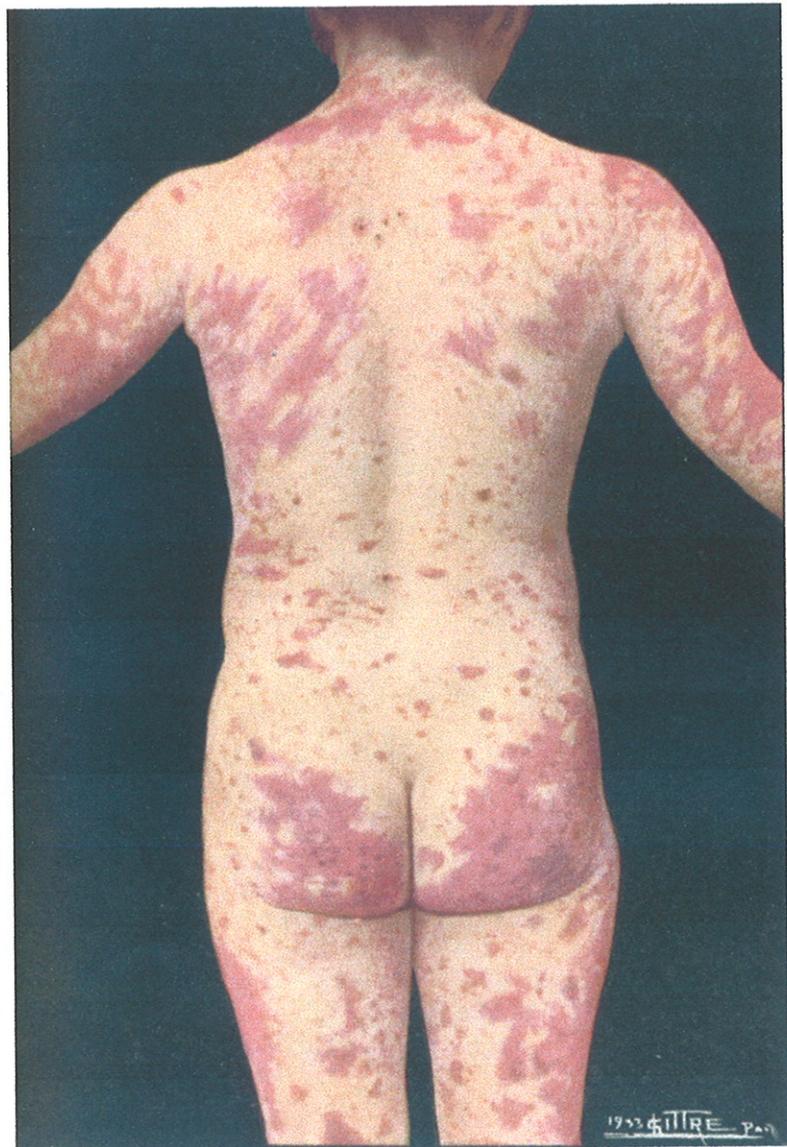


Fig 58, 59 : érythème du 9^{ème} jour au 914

La contagiosité existe, poursuit-il, même si elle est rarement observée. Mais cela s'explique par leur symptomatologie moins marquée ou plus courte, d'où une moindre contagiosité. D'autre part, les conditions de contagiosité sont peu favorables en milieu hospitalier où la plupart des adultes sont déjà immunisés contre les fièvres éruptives.

Je me rappelle, ajoute Milian, "l'observation d'une femme de mon service, ayant présenté un érythème morbiliforme interthérapeutique, qui contagiona dans la salle où elle était hospitalisée, d'une part deux nourrissons, d'une rougeole typique; et deux adultes, traités par le 914, l'un pour syphilis, l'autre pour maladie de Duhring, d'un érythème du 9ème jour".

Celui-ci prend parfois une allure épidémique, nous dit Milian. Ainsi, il a observé une véritable épidémie d'érythèmes morbiliformes du 9ème jour dans la salle des femmes, malheureusement en pleine période d'épidémie de rougeole à Paris...!

Cette notion de biotropisme a des conséquences pratiques: elle permet, avec précautions, de continuer le médicament en cause et d'innocenter un produit qui pourrait être rendu responsable d'accidents qui ne relèvent nullement de sa toxicité. Elle montre la fréquence du "microbisme latent" dans l'organisme humain, et sa stimulation par divers médicaments. Les moyens thérapeutiques s'y adaptent en luttant avec des anti-infectieux, et non des antidotes mais sans arrêter forcément le médicament déclencheur.

Aujourd'hui, la physiopathologie de l'exanthème maculo-papuleux (EMP) reste largement spéculative. Représentant 2/3 des RCM, il est probable qu'ils soient une des manifestations d'hypersensibilité à médiation cellulaire.

Les érythrodermies

C'est sous la dénomination commune de *pityriasis rubra*, littéralement fines squames rouges, que Willan et Bateman définissent toutes les dermatoses rouges et squameuses généralisées.

En 1862, Hebra n'attribue plus le terme pityriasis rubra qu'à une dermatose généralisée à fines squames, d'évolution lente mais fatale, d'étiologie probablement tuberculeuse ou leucémique.

Le terme *dermatitis exfoliativa* créé par Erasmus Wilson en 1867 pour déterminer une forme du pityriasis rubra de Willan, sera traduit en français par *dermatite exfoliatrice* ou *érythrodermie*. La distinction entre le pityriasis rubra de Hebra et la dermatite exfoliatrice est définitivement confirmée en 1882 par la thèse de L. Brocq. L'érythrodermie concerne alors des dermatoses caractérisées par "une rougeur inflammatoire et une desquamation furfuracée ou lamelleuse, très étendue ou entièrement généralisée" (A. Civatte 1930).

Pour Nanta et l'école française des années 1930, puis pour Degos et les auteurs de publications antérieures à 1965, l'érythrodermie est un état d'évolution prolongée mais le délai reste flou, allant de quelques semaines à plusieurs mois. La définition actuelle synthétise ces notions: caractère généralisé (plus de 90% de surface corporelle), gravité et évolution prolongée.

Caractérisée de primitive si elle survient sur tégument sain, ou secondaire si elle apparaît au décours d'une dermatose préexistante, cette notion reste en vigueur mais a perdu de son intérêt depuis le démembrement étiologique des érythrodermies.

Historiquement, on définit pourtant plusieurs formes cliniques d'érythrodermies qui peuvent avoir une origine médicamenteuse:

* L'*érythrodermie primitive aiguë (érythème scarlatiniforme desquamatif de Ferréol-Besnier ou dermatite exfoliante aiguë bénigne de Brocq)* n'a plus d'individualité nosologique.

Il s'agit en effet d'un érythème scarlatiniforme classique, souvent médicamenteux (mercure, quinine, belladone, chloral, salicylate de soude, arsenic...), parfois infectieux. Mais contrairement à la scarlatine, les lésions sont plus étendues, l'état général est conservé, et la desquamation est plus précoce, débutant pendant l'érythème. C'est une forme d'évolution bénigne.

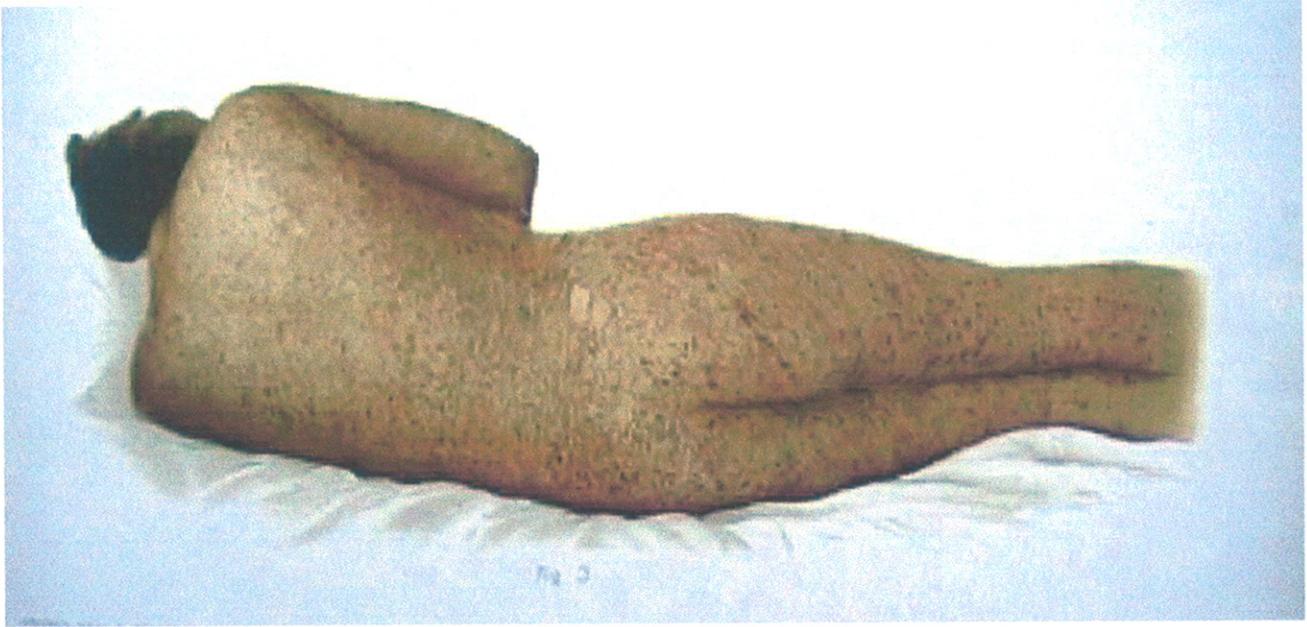


Fig 60 : Dermatitis exfoliativa

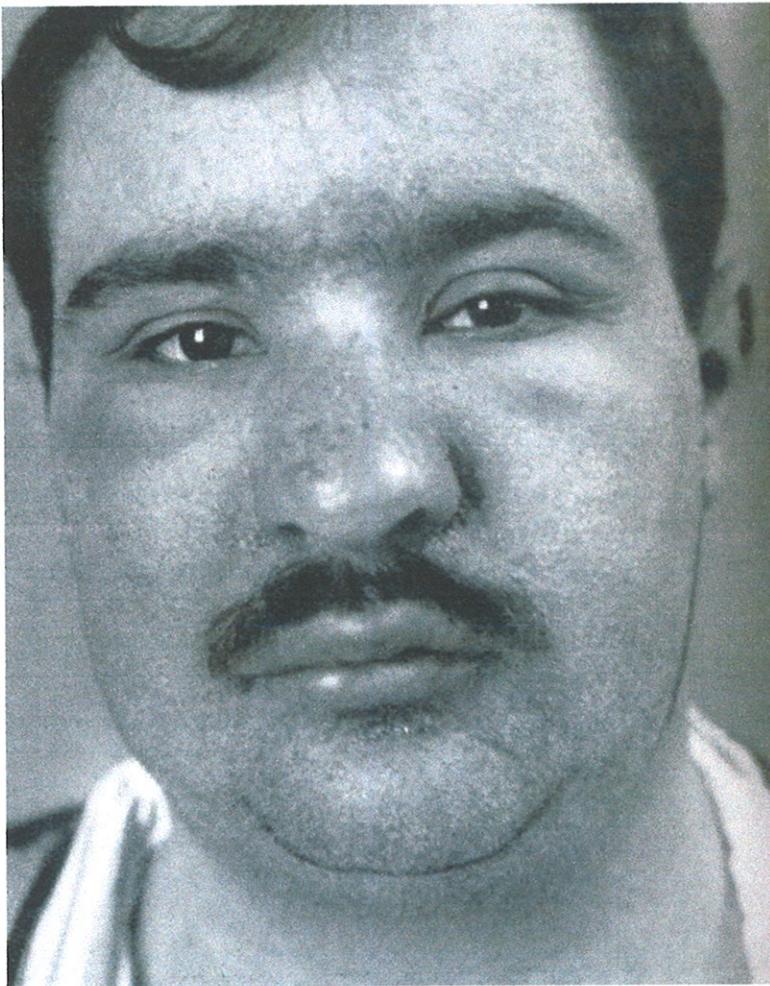


Fig 61, 62 : érythrodermie vésiculo-œdémateuse de Milian

* La *dermatite exfoliative généralisée subaiguë ou chronique de Wilson-Brocq*, considérée comme affection autonome en 1883 correspond aussi à une érythrodermie, dite primitive à l'époque, mais dont l'appellation est devenue obsolète depuis la découverte de diverses étiologies.

C'est une forme clinique plus sévère, accompagnée de fièvre et d'adénopathies, pouvant conduire à la mort par cachexie ou complications viscérales.

* L'*érythrodermie vésiculo-oedémateuse* est un accident grave de l'arsénothérapie. Milian en 1919 en fait la description et individualise ainsi un nouveau groupe d'érythrodermies d'origine médicamenteuse. Un prurit précède les premiers signes cutanés qui sont un érythème en pointillé, d'abord maculo-papuleux puis vésiculeux réalisant un "eczéma arsenical". L'oedème est important, la desquamation intense à partir du 8ème jour. L'état général est altéré et le pronostic réservé.

* La *papulo-érythrodermie de type Ofuji* est une affection rare, initialement individualisée au Japon en 1984 qui touche les sujets de plus de 60 ans avec une prépondérance masculine. Sa particularité clinique est le respect des plis tels que le pli abdominal transverse ou les zones de pression comme le dos (signe de la chaise longue). On peut noter des adénopathies superficielles et une hyperéosinophilie. Tous ces signes font discuter aujourd'hui son autonomie. En effet, elle s'apparente fortement aux pseudolymphomes médicamenteux.

Aujourd'hui ces différents aspects cliniques n'ont plus de véritable intérêt étiologique. De très nombreux médicaments peuvent être responsables d'érythrodermie.

L'urticaire

Dès la prise en considération des réactions cutanées aux médicaments, au milieu du XIX^e siècle, l'urticaire figure en deuxième position de fréquence, après les exanthèmes (10, 36, 72).

Les premiers écrits concernant les réactions urticariennes apparaissent dans le *Corpus Hippocraticum*. Au 4^{ème} siècle avant J.C, Hippocrate note des similitudes entre l'urticaire et les piqûres d'orties ou de certains insectes. Il constate aussi des relations avec le tractus digestif. On retrouve aussi l'affection dans les *aspritudo* de Celse. Les Romains se polarisent sur la sensation de brûlure (urere) qui accompagne l'urticaire, ainsi Pline au 1^{er} siècle introduit le terme *uredo*.

Au X^{ème} siècle, les Arabes avec Hali Ben Abbas utilisent le terme *essera* qui signifie l'élévation des montagnes (sora), allusion aux papules d'urticaire.

Au Moyen-Age, l'urticaire factice fut la cause de décapitations ou de mort sur le bûcher de par ses liens supposés avec le démon.

En 1586, Marcello Donati (1538-1602) décrit l'association angio-oedème et urticaire après consommation d'oeufs. Toujours au XVI^{ème} siècle, Libavius réalise une bonne description clinique de l'urticaire, indiquant sa soudaineté, les papules, la rougeur, et le prurit ainsi que son caractère fugace: "cessante per aliquot dies".

En 1703, Chemniz adapte la théorie humorale d'Hippocrate pour expliquer l'aspect pâle et cireux des papules d'urticaire: l'inhibition du flux des humeurs provoque une stase de celles-ci au niveau de la peau. La théorie sympathique permet de rapprocher l'estomac (ingestion de la substance) avec la peau (urtication).

William Heberden (1710-1801) à Londres, fait la première description du dermatographisme en 1767. Il consacre un chapitre sur *Essera or Nettle Rash* dans son *Commentaire sur l'histoire et le traitement des maladies*. Il écrit: "les petites élevures de l'éruption ortiée apparaissent souvent instantanément, et restent rarement plusieurs heures au même endroit, le plus souvent seulement quelques minutes. Toutes les parties du corps peuvent être atteintes".

William Gull (1816-1890), un autre médecin Londonien, est le premier à utiliser le terme d'urticaire factice. Un siècle après Heberden, il décrit le dermatographisme ainsi: "en 40 secondes apparaît une petite ligne rouge, en 60 secondes, cette raie devient palpable et indurée, en 90 secondes il y a une papule manifeste".

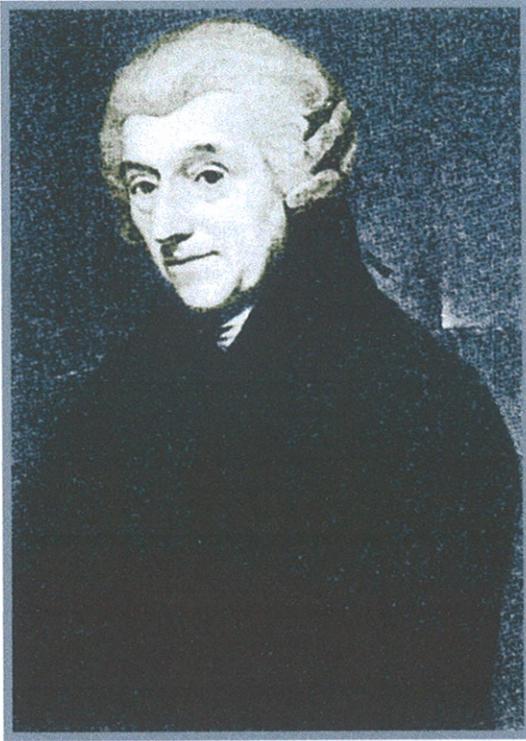


Fig 63 : William HEBERDEN (1710-1802)

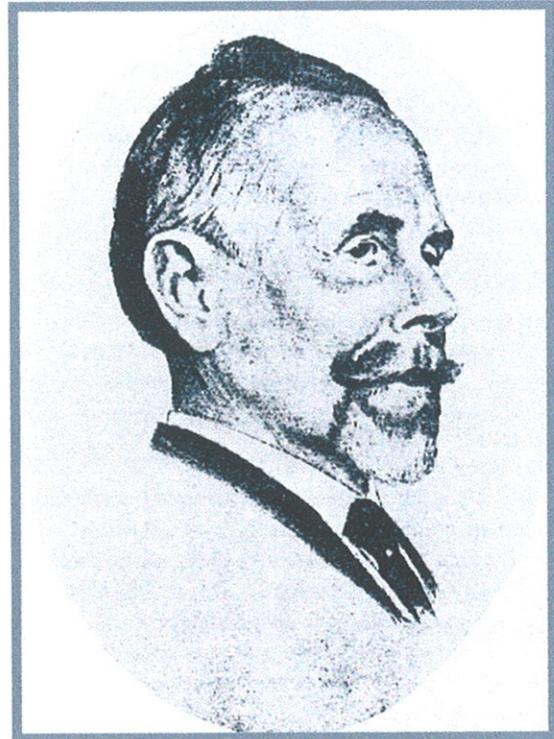


Fig 64 : Heinrich-Irenaeus QUINCKE (1842-1922)

Dénominations de l'urticaire depuis 2000 ans

Uredo	Pline (1er siècle)
Essera (élevure en arabe)	Hali Ben Abbas, (Xème siècle)
Nettle rash	Hartford (1740)
Nesselsucht (nettle rash en allemand)	Valentini (1670)
Urticatio (du latin urere, brûler)	Zelder (1740)
Randados (orties en espagnol)	Cleghorn (1751)
Purpura urticata	Junker
Febris urticata	Vogel
Morbus porcellaneus	Lieutaud
Morbus porcinus	Astruc (1759)
Scarlatina urticaria	Boissier de Sauvages (1763)
Urticaria	Franck (1792)
Cnidosis (du grec Knide, ortie)	Alibert (1833)

William Cullen (1712-1790), Professeur de médecine à Edimbourg, est le premier à utiliser le terme d'urticaire dans son ouvrage de 1769 intitulé *Synopsia Nosologiae Methodicae*. En revanche, il la classe dans les exanthèmes fébriles, à la manière Sydenham qui la rangeait dans les érysipèles, la distinguant ainsi du "nettle rash". Ce classement de l'urticaire dans les exanthèmes fébriles est repris par Willan et Biett, et jusqu'au milieu du XIXème siècle. C'est Johann Peter Franck (1745-1821) qui sera le premier en 1792 à l'utiliser dans son sens actuel. Il signale l'urticaire après usage de valériane ou d'eau de Seltz.

Le XVIIIème siècle fut riche en dénominations pour décrire l'urticaire: *urticatio* de Zelder (1740), *randados* (orties en espagnol) de Cleghorn (1751), *purpura urticata* de Junker, *febris urticata* de R. Vogel (1724-1774), *scarlatina urticata* de Sauvages (1763). Une dénomination curieuse est celle de *porcellana* ou *morbis porcellaneus* de J. Lieutaud à cause de la couleur blanche de la papule centrale, transformé par erreur de traduction en *morbis porcinus* (maladie du porc) par Jean Astruc (1759) ou *Schweinssucht* par certains auteurs Allemands. Plus tard, Alibert parle de *cnidosis* (1833) et Willan d'*urticaria*.

Biett décrit l'urticaire copahique en 1833 (19).

Robert Graves en 1843, puis Milton en 1876, firent deux descriptions d'angio-oedème qu'ils appelèrent *urticaire géante*. Ainsi, en 1882, 400 ans après Donati, Heinrich Quincke (1842-1922), alors professeur à l'université de Kiel retrace avec son élève Eugen Dinckelacker les caractéristiques cliniques de l'angio-oedème.

En 1879 Paul Ehrlich (1854-1913) découvre les cellules mastocytaires. Elève de Waldeyer à l'université de Strasbourg, il observe ces cellules lors de ses expériences sur les colorations par l'aniline.

L'érythème marginé aberrant de Marfan décrit en 1896 est une variété symptomatique d'urticaire, à disposition circinée et d'évolution centrifuge, habituellement médicamenteuse comme les salicylates, les sérums...

L'urticaire hémorragique pigmentée de Kaposi (1837-1902), plutôt rare, laisse persister des macules pigmentées par extravasation d'hématies. Il a été

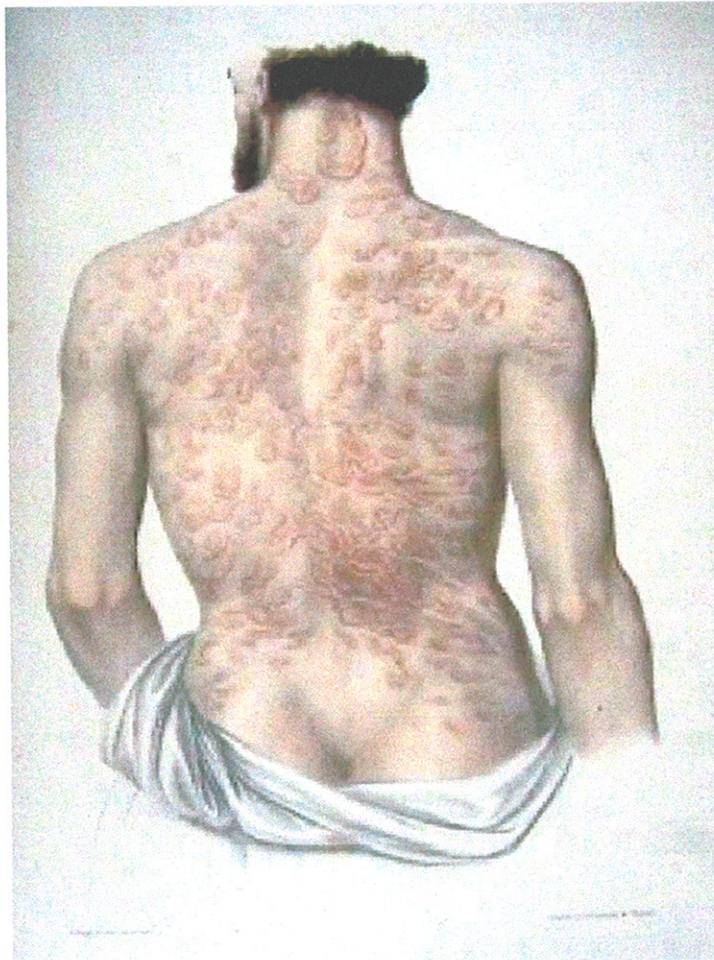
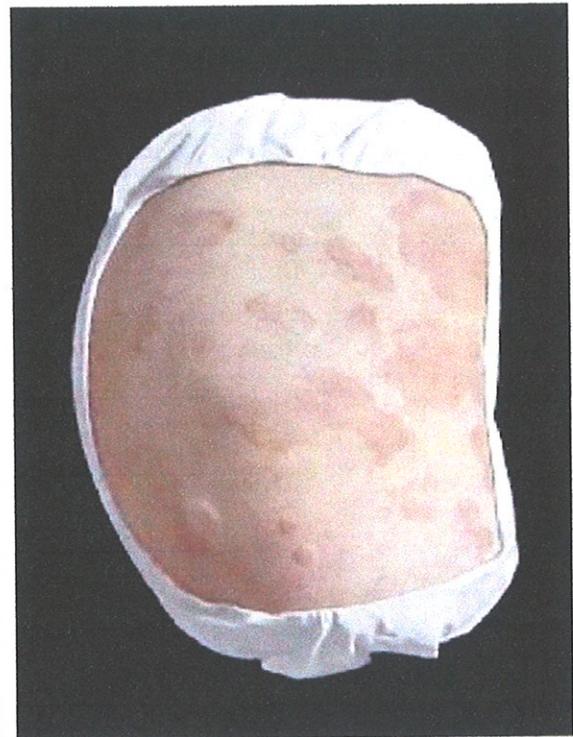
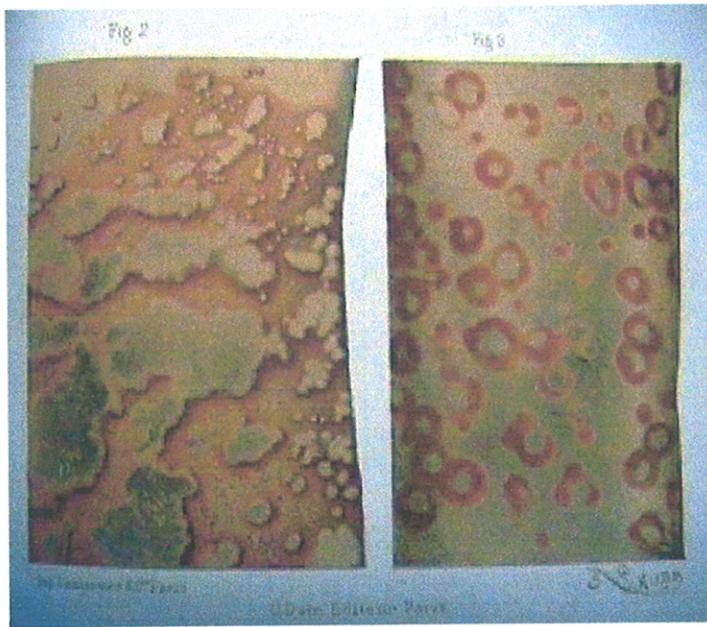


Fig 65, 66, 67 : Urticaires

décrit avec le chloramphénicol, les sulfamides, la quinine, la phénylbutazone, l'amidopyrine... Le diagnostic différentiel doit se faire avec l'urticaire pigmentaire des mastocytoses.

Au XXème siècle, la liste des médicaments responsables d'urticaire s'est considérablement allongée avec l'accroissement de la pharmacopée.

En 1927, Lewis décrit la triade survenant après injection intradermique d'histamine: apparition d'une zone blanc-bleuté, puis d'une auréole érythémateuse périphérique, enfin d'une papule urticarienne circulaire.

En 1928, A. Windaus et W. Vogt ont reçu le prix Nobel de chimie pour la synthèse de l'histamine en 1907 et la démonstration de son pouvoir urticant. Les premiers antihistaminiques sont élaborés en 1937 par l'équipe de Daniel Bovet (prix Nobel de physiologie et médecine). Plus récemment ont été décrits des médiateurs de l'inflammation autres que l'histamine (kinines, leucotriènes, acétylcholine, platelet activating factor...) dans le déclenchement de l'urticaire.

Aujourd'hui nous savons que l'urticaire est une réaction cutanée inflammatoire due à la libération d'histamine ou d'autres médiateurs et faisant intervenir un mécanisme immunologique ou non immunologique. Les urticaires d'origine allergique sont beaucoup plus rares que les non allergiques. Elles représentent moins de 10% des urticaires.

L'Erythème Pigmenté Fixe

La première description d'Erythème Pigmenté Fixe (EPF) qui paraît en 1894 dans les *Annales de Dermatologie et Syphyligraphie* est attribuée à Louis Brocq. Il s'agissait d'une "éruption érythémato-pigmentée fixe due à l'antipyrine" découverte en 1891 chez une jeune femme de 25 ans. La patiente présentait une plaque ovoïde au poignet gauche récidivante au moment de ses règles, et qui laissait une "marque brune" dans l'intervalle des poussées. Après diverses errances, la découverte de prise d'antipyrine pour des migraines permit d'établir l'étiologie (29).

Par la suite, L. Brocq constate ce phénomène chez plusieurs patients, toujours après la prise d'antipyrine, lui donnant ainsi les noms spécifiques d'éruption à l'antipyrine ou antipyrinide de Brocq.

L'auteur s'est ensuite demandé si l'EPF ne pouvait pas survenir après la prise d'autres médicaments tels que la quinine, les arsenicaux.

Les plaques sont bien limitées, rarement uniques mais peu nombreuses, arrondies ou ovoïdes, de 6 à 8 cm parfois, siégeant sur n'importe quelle partie du corps. Elles sont érythémateuses au début, accompagnées d'oedème, parfois de bulle, puis prennent une couleur rouge foncé et s'accompagnent de sensation de cuisson ou de prurit.

Alors que les phénomènes subjectifs se calment, il apparaît une pigmentation brune sur les plaques, parfois noirâtre et toujours plus sombre au centre. Si le malade absorbe à nouveau le médicament, les symptômes réapparaissent toujours aux mêmes endroits. L. Brocq signale le siège habituel aux points de pression par la ceinture, le corset, le col. Les régions génitales, péri buccales, les mains et les pieds sont également des zones de prédilection. Fournier constate que les lésions de la verge peuvent prendre une couleur absolument noire et persistante. Morel Lavallée a vu l'EPF persister pendant six ans après l'antipyrine.

Dès sa description originale, en 1894, L. Brocq insiste sur les 3 aspects indissociables de sa dermatose: la plaque érythémateuse, la pigmentation et la fixité. Cette dernière, ajoute-t-il, peut se voir dans d'autres dermatoses mais en des régions particulières telles que les oreilles, les paupières, les organes génitaux, les grands plis articulaires. "Ici au contraire, c'est en des points quelconques du corps que se font ces localisations".

L'EPF devient rapidement pour les auteurs pathognomonique, d'abord de l'antipyrine puis des médicaments en général. Plus tard on le décrit avec des produits alimentaires (agents conservateurs, colorants).

En 1961 L.Ashton et M.S. Welsh écrivent la première monographie exhaustive à ce sujet. L'ouvrage "The Fixed Eruptions" se termine par une conséquente bibliographie (3).

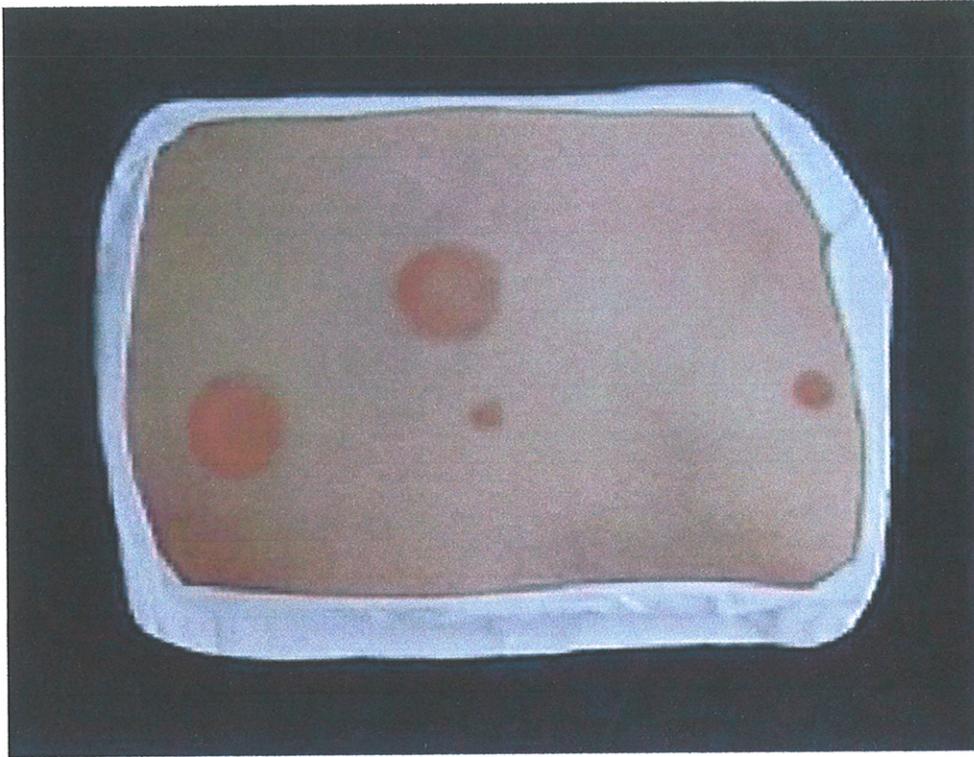


Fig 68, 69 : érythème pigmenté fixe à l'antipyrine



Les toxidermies bulleuses

Les dermatoses bulleuses sont connues d'Hippocrate qui use des termes tels que pemphix, pompholyx, phlyctaina et phyzakion. Les auteurs Romains se servent du vocable générique de pemphigus. On croyait que les lésions étaient provoquées par "exsufflation" d'air à travers la peau et responsable des bulles. L'ancien testament parle de ababu'oth' (bu'ah). Le Moyen-Age conservera le concept de l'école de Cos (45).

Galien n'en parle que pour définir des vésicules péri-buccales, probablement herpétiques.

Rhazès constate des bulles semblables aux brûlures, précédées d'un érythème et d'un prurit. La plupart de ces lésions sont aiguës et pourraient aujourd'hui être interprétées comme dermites de contact ou éruptions infectieuses. Les autres médecins Arabes utilisent à la manière des Grecs plusieurs synonymes comme nuffakha, nuffata ou nafta.

F Boissier de Sauvages en 1730 parle du pemphigus, mais là encore il s'agit de lésions aiguës, peut-être à type d'érythème polymorphe, la description n'étant pas claire.

Gilibert écrit en 1813 la première monographie sur les dermatoses bulleuses isolant une forme chronique qui correspond mieux à la définition actuelle du pemphigus (63).

C'est surtout Duhring qui du groupe confus des pemphigus isole en 1884 un type particulier qu'il appelle dermatite herpétiforme, l'opposant à l'érythème polymorphe bulleux. Ainsi s'autonomisent plusieurs dermatoses au sein du concept initial de pemphigus.

Ce sont les iodures qui ont d'abord la réputation de provoquer des toxidermies bulleuses. O' Reilly nous l'indique en 1871 avec son pemphigus iodique. Un peu plus tard, L. Brocq va distinguer une forme bulleuse de l'EPF à l'antypirine.

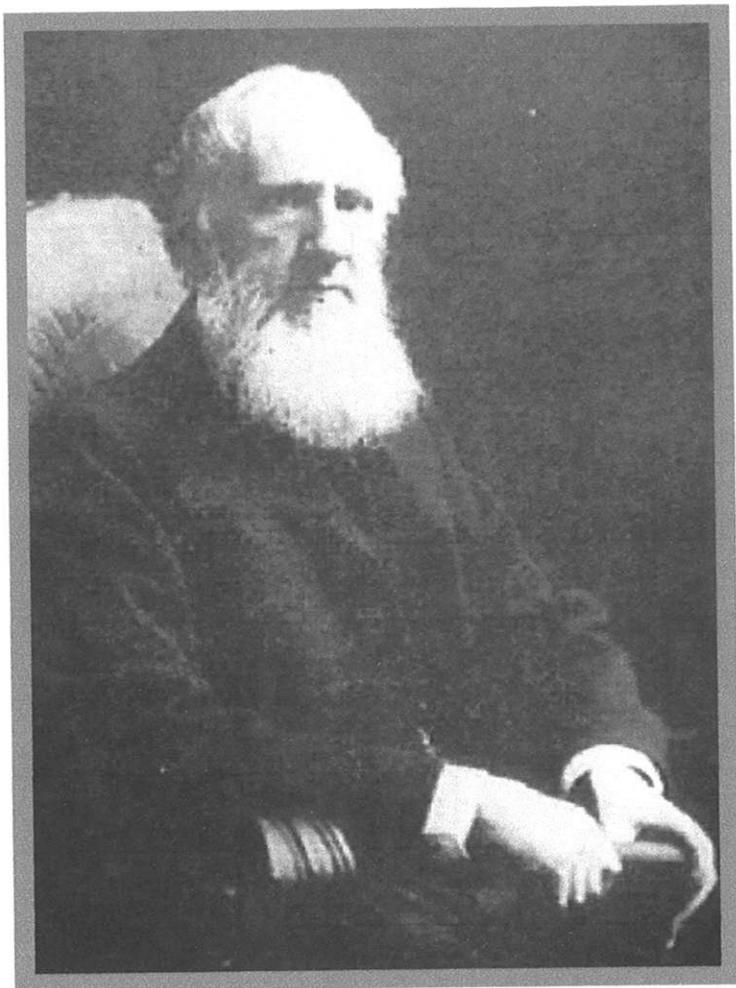


Fig 70 : Louis-Adolphus DUHRING
(1843-1918)

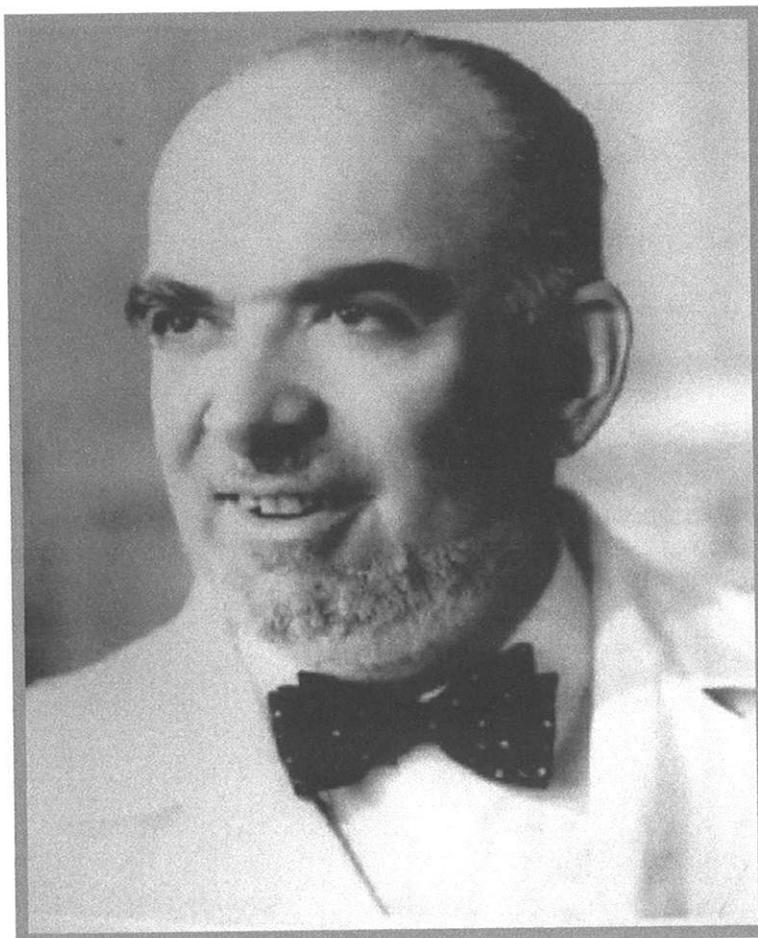


Fig 71 : Robert DEGOS
(1904-1987)

Les arsénobenzols, les sels d'or, les sulfamides, les barbituriques vont aussi occasionner des toxidermies bulleuses.

Avant même la description par R. Degos en 1969 d'un premier pemphigus induit par la D-pénicillamine, certaines dermatoses bulleuses vont être reconnues d'origine éventuellement iatrogène.

L'érythème polymorphe

Plusieurs formes cliniques ont été successivement décrites.

La forme érythémato-papuleuse réalise l'érythème iris, encore appelé érythème en cocarde. La forme vésiculo-bulleuse correspond à l'herpès iris de Bateman (1820). Ces deux aspects furent réunis par Rayet en 1835.

Bazin n'admettant pas ce concept uniciste, décrivait à part son hydroa bulleux en 1868. De ce fait, à la fin du XIX^{ème} siècle en France, on appelle l'érythème iris: hydroa ou érythème hydroïque.

Von Hebra, en 1860 tente une synthèse en déclarant: "L'erythema papulatum, gyratum, tuberculatum, annulare et iris ne sont en fait que des aspects d'une seule et même maladie à différentes étapes de son développement. A cette maladie je donnerai le nom d'érythème polymorphe". Puis, souhaitant réunir les formes papuleuses et bulleuses, il choisit le terme d'érythème exsudatif multiforme en 1866.

M. Kaposi reviendra sur cette dénomination d'érythème polymorphe (EP) en englobant dans ce même cadre nosologique l'érythème noueux. En 1895, W. Osler décrit les complications viscérales de l'EP par la collecte de 22 observations de la littérature et 11 cas personnels.

Actuellement l'aspect clinique de l'EP tel que décrit au XIX^{ème} siècle par Hebra, correspond à la forme typique, composée d'éléments en cocarde de distribution le plus souvent acrale.

A partir des années 1940, le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) fut considéré comme une forme sévère d'EP et en 1950, Thomas proposa de réserver le terme d'EP mineur à la forme cutanée bénigne et d'EP majeur aux formes cutanéomuqueuses plus sévères qui rejoignent le SJS.



Fig 72 : érythème iris
(érythème polymorphe)

Erythema iris

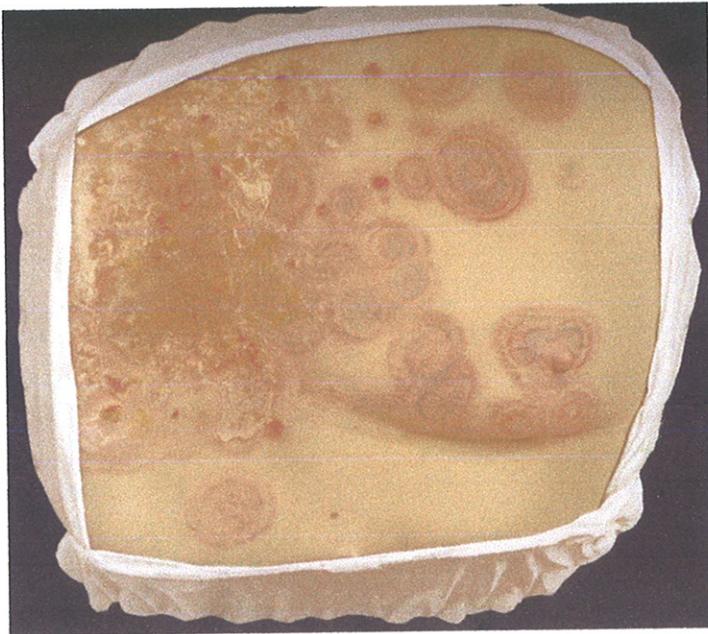


Fig 73 : érythème polymorphe bulleux

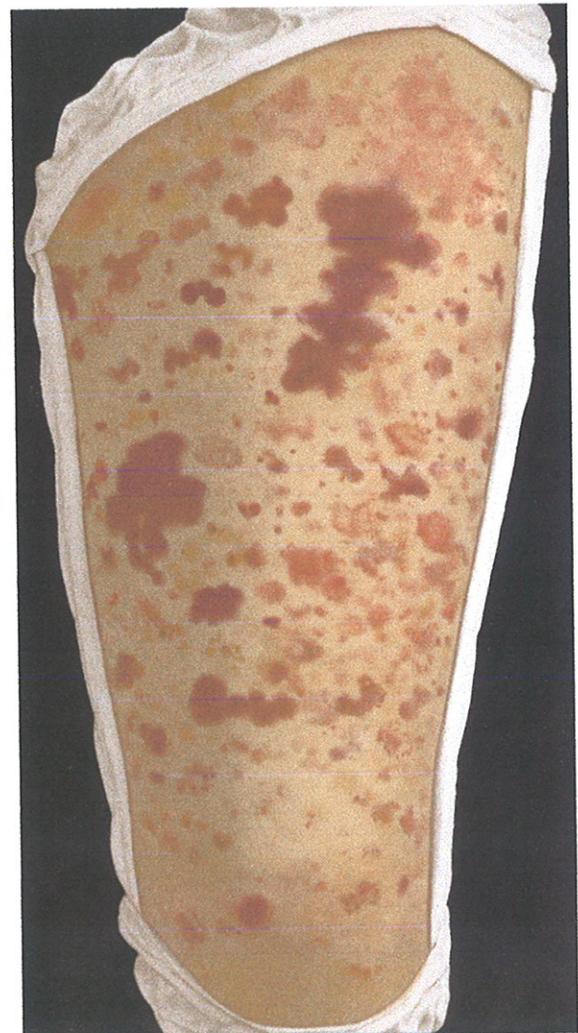


Fig 74 : érythème polymorphe bulleux hémorragique

Il est ainsi apparu que l'EP, le SJS et le syndrome de Lyell (ou Toxic Epidermal Necrolysis (TEN)) étaient des maladies proches, à divers degrés de gravité. En effet, les atteintes muqueuses sont similaires et les formes sévères de SJS peuvent évoluer vers une TEN. De plus, les mêmes médicaments peuvent être incriminés. Le concept de spectre continu entre EP, SJS, et TEN fut ainsi à l'origine d'une grande confusion, principalement entre EP majeur et SJS.

Devant cette évidente confusion, un groupe d'experts internationaux s'est réuni en 1992 pour proposer une clarification et une définition de l'EP, du SJS et du TEN. (tableau n°3)

A l'origine médicamenteuse, reconnue d'abord avec les arsénobenzols, le bismuth, les sels d'or..., et puis majoritairement avec les sulfamides, se mêlent les théories infectieuses en particulier celle tuberculeuse de Gaucher, au même titre que l'érythème noueux.

En 1929, L. Lortat-Jacob émet l'hypothèse d'une maladie spécifique, vraisemblablement microbienne mais dont l'agent pathogène n'est pas formellement établi. L'origine herpétique est aujourd'hui reconnue comme principale étiologie de l'EP typique tandis que l'EP atypique est plus souvent d'origine médicamenteuse.

Le syndrome de Stevens-Johnson

L'ectodermose pluri-orificielle de Fiessinger-Rendu et le SJS constituent une même affection d'évolution aiguë. R. Rendu en 1916 rapporte l'observation princeps, et décrit en 1917 avec N. Fiessinger le syndrome auquel Fiessinger, Wolf et Thévenard donnent le nom d'ectodermose pluri-orificielle en 1923.

Dans le même temps, en 1922, A.M. Stevens et F.C. Johnson, isolent une nouvelle fièvre éruptive associée à une stomatite et à une ophtalmie, qui a reçu l'étiquette de syndrome de Stevens-Johnson. Leur impression est celle d'un érythème polymorphe atteignant les muqueuses. Il s'agit de deux enfants dont l'un perdra la vue par complications infectieuses ophtalmiques. Baader en 1925, décrit sous le vocable de dermatostomatitis, une affection similaire.

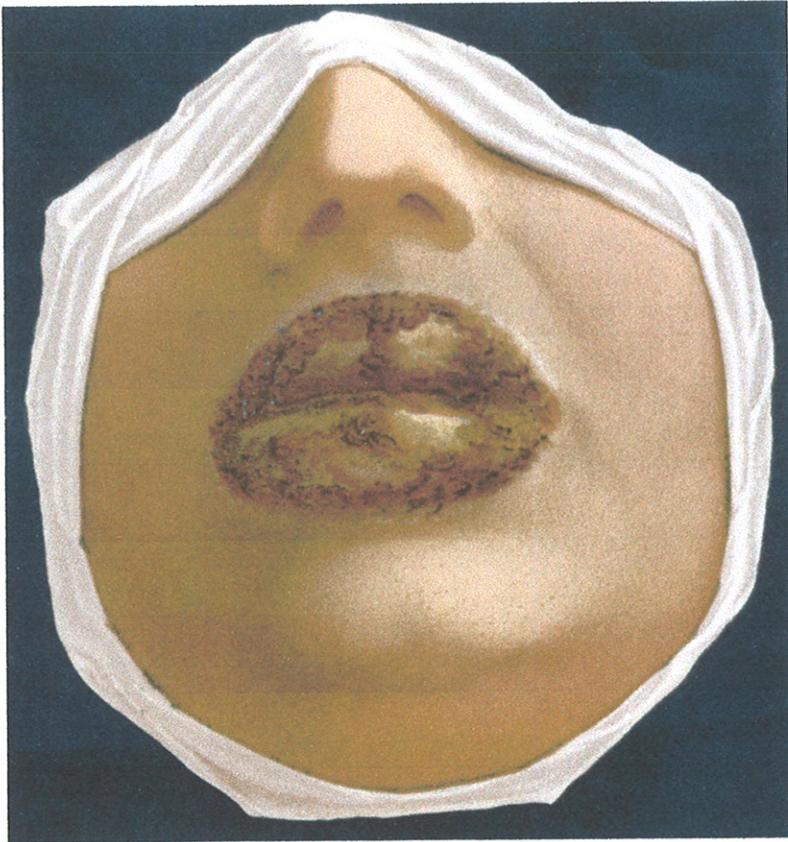
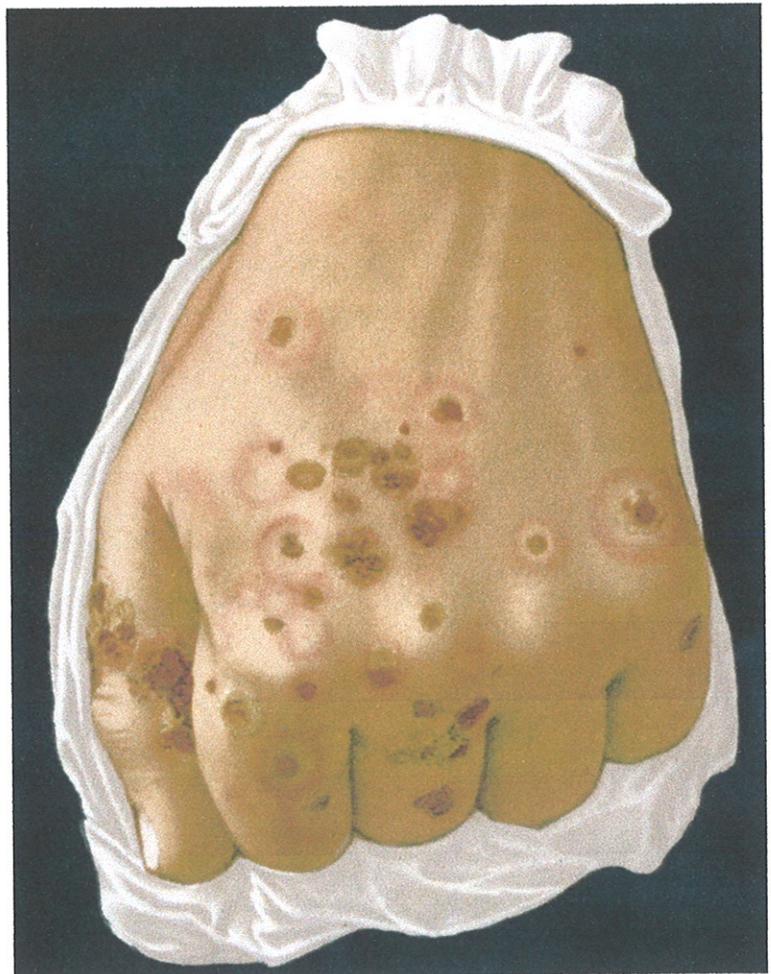


Fig 75, 76 : Hydroa bulleux avec atteinte buccale (érythème polymorphe majeur)



Le SJS se définit par des macules cutanées ressemblant parfois à des cocardes, mais atypiques. S'y associent des lésions érythémateuses ou purpuriques souvent confluentes. Des zones de décollement épidermique qui représentent moins de 10% de la surface cutanée peuvent s'observer. L'atteinte muqueuse, quasi constante se manifeste par des érosions ou inflammations buccales, génitales et oculaires (érosions buccales, balanite, vulvite, conjonctivite).

En 1876, l'herpes iris conjonctival de E. Fuchs, avec sa forme bénigne et sa forme sévère, semble bien être la première description de ce syndrome, auquel certains auteurs donnent le nom de syndrome de Fuchs.

L'autonomie de l'affection, soutenue par Fiessinger et Rendu puis par Stevens et Johnson, a été mis en doute. Certains auteurs ont rattaché ce syndrome à l'érythème polymorphe, à la maladie de Behçet ou à la maladie de Reiter. Cette tendance uniciste a abouti, surtout aux Etats-Unis avec Melczer et au Japon avec Ito, à réunir ces entités dans la conception d'un syndrome muco-cutané-oculaire.

R Degos en 1956 ne partage pas le rapprochement fait entre le SJS et le syndrome de Lyell. Ce lien sera pourtant établi en 1992 par S. Bastuji-Garin et coll. permettant un spectre continu entre les deux dermatoses (7).(tableau n°3)

Le syndrome de Lyell

Toxic Epidermal Necrolysis (TEN), érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, scalded skin syndrome (SSS) ou épidermolyse nécrosante suraiguë, epidermolysis necroticans combustiformis sont les autres appellations du syndrome de Lyell.

Le tableau clinique très particulier et d'évolution brutale de cette toxidermie bulleuse grave est décrit en 1956 par Allan Lyell, à propos de 4 cas personnels. Il lui donne le nom de Toxic Epidermal Necrolysis. En réalité, la publication originale de Lyell portait sur 3 observations bien différentes: 1 cas d'EPF généralisé, 2 cas d'épidermolyse staphylococcique aiguë, et 1 cas de TEN à proprement parler.

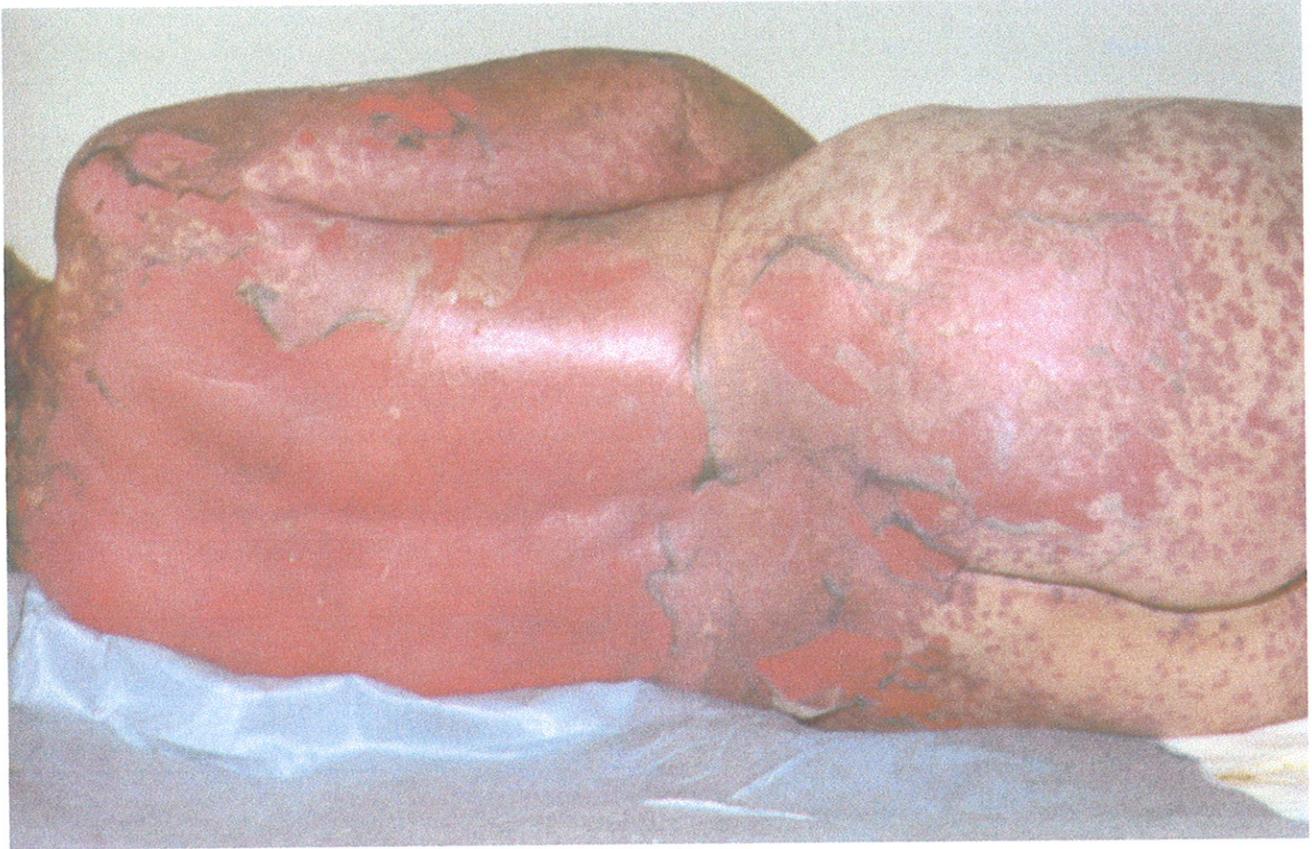


Fig 77 : Nécrolyse épidermique toxique

Précédemment, des descriptions cliniques isolées de ce tableau sont publiées sous des appellations diverses par Ruskin en 1948, Jaeger en 1951, Jadassohn et Paillard en 1952-1953...

En 1878, von Rittersheim décrivait un tableau clinique de dermatite exfoliatrice chez 300 enfants Pragois. L'origine staphylococcique n'est démontrée que bien plus tard en 1961 par Parker et Williams. Les similitudes avec le syndrome de Lyell, remarquées par R.G. Tyson en 1966 et par P.J. Koblenzer en 1967 vont créer l'appellation de maladie de Ritter-Lyell, syndrome de Lyell staphylococcique ou Lyell infantile.

Bien auparavant Hutchinson, dans les *Archives of Surgery* de 1899 rapportait un cas de "Fatal Dermatitis in an Infant attended by Bullae and General Epidermolysis". La description de cet "enfant ébouillanté" apyrétique, décédé de maladie inconnue, et publiée dans le journal Daily mail du 29.12.1904, semble déjà être un cas de TEN (75).

En 1939, R. Debré, M. Lamy et M. Lamotte décrivent ce même syndrome sous le nom d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse. A. Lyell en 1956 puis Rook en 1957 ont confirmé l'autonomie de ce syndrome principalement d'origine médicamenteuse. Rook fait une étude complète sur cette nouvelle entité grâce à l'analyse de tous les cas publiés. Il propose alors le nom d'epidermolysis necroticans combustiformis.

EP mineur	lésions en cocardes typiques	pas d'atteinte muqueuse
EP majeur	cocardes typiques bulleuses décollement cutané <10%	érosions muqueuses
SJS	cocardes atypiques décollement cutané <10%	inflammation et/ou érosions muqueuses
syndrome frontière SJS / TEN	cocardes atypiques décollement cutané entre 10 et 30% macules érythémateuses purpuriques étendues	inflammation et/ou érosions muqueuses
TEN avec macules	cocardes atypiques décollement >30% macules érythémateuses purpuriques étendues	inflammation et/ou érosions muqueuses
TEN sans macules	décollement cutané <10% en larges lambeaux	inflammation et/ou érosions muqueuses

tableau n°3: classification clinique de l'érythème polymorphe, du syndrome de Stevens-Johnson, et du syndrome de Lyell médicamenteux (7).

La photosensibilité (18, 57, 98)

Le fait qu'une substance chimique puisse interférer avec le soleil pour produire des effets cutanés est connu depuis l'Antiquité. Les premiers écrits à ce sujet sont contenus dans l'*Atharva Veda*, un livre sacré Indou datant de 1400 avant J.C. Il décrit l'utilisation d'extraits de certaines plantes appliqués sur la peau et exposés au soleil dans le traitement du vitiligo. Ces extraits contenaient des psoralènes.

Ce phénomène trouve son explication au début du XXème siècle à Munich avec les expériences d'Oscar Raab dans le laboratoire du Pr HV Tappeiner. Il constate que des paramécies meurent en présence d'un colorant et de lumière mais survivent en l'absence de l'un des deux éléments.

Les premières études de l'activité photodynamique sur la peau datent de 1913. Friedrich Meyer-Betz s'auto-injecta une solution d'hématoporphyrine en intraveineux et exposa sa peau à la lumière un court instant. En quelques heures, il présente un érythème avec œdème, une sensation de cuisson et un prurit qui persistent plusieurs jours malgré l'absence de nouvelle exposition solaire. Mais il regretta son héroïque expérience quand il vit l'éruption récidiver à chaque exposition solaire et ce pendant plusieurs semaines.

En 1937, H.F. Blum poursuit ce type d'expérience en injectant en intradermique un colorant photosensibilisant chez des volontaires sains. Après irradiation solaire, il décrit des papules érythémateuses prurigineuses qu'il rattache à l'urticaire par la triade de Lewis.

L'apparition des sulfamides en 1936 est le point de départ des préoccupations sur la photosensibilité en thérapeutique. Dès 1937, B.A. Newmann constate des éruptions cutanées inhabituelles sur les zones découvertes chez des patients traités par sulfanilamide. D'autres patients traités par ce même médicament mais hospitalisés ne développent pas cette réaction.

Ces observations conduisent Stephen Epstein, en 1939, à réaliser une étude dans laquelle 0,1cc d'une solution à 1% de sulfanilamide est injectée en intradermique puis irradiée en lumière U.V. Il s'agit clairement d'une réponse phototoxique car tous ses 22 patients présentent une réaction érythémateuse

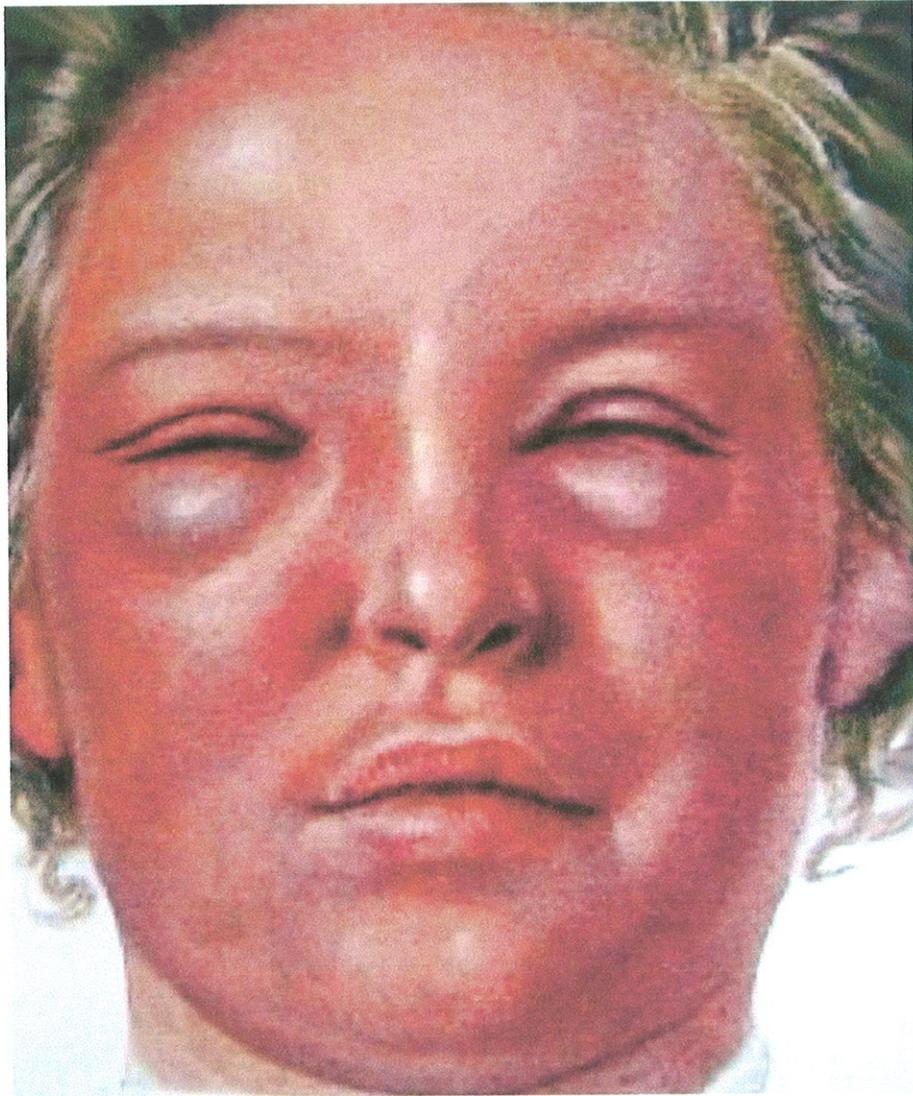


Fig 78 : Photosensibilité

localisée sur la zone d'irradiation. En revanche, 2 d'entre eux récidivent spontanément 10 jours plus tard sous la forme d'urticaire très prurigineuse sur le site d'expérience. Intrigué, Epstein réitère chez ces 2 patients une irradiation avec 1/3 de la dose d'U.V. provoquant une réponse similaire qui déborde même de la zone concernée. Epstein est ainsi persuadé d'avoir induit une réaction de photoallergie chez ces 2 sujets.

Jusqu'alors seules les réactions de phototoxicité avaient été reconnues pour expliquer la photosensibilité cutanée. L.C. Harber démontre un peu plus tard, en 1966 que la photoallergie est une réaction retardée de type IV.

En 1986, J.L. Bec annonce que les sulfamides produisent les 2 types de réactions, phototoxicité et photoallergie.

Un autre article de 1959 écrit par W.L. Fowlks passe en revue une liste exhaustive des molécules photosensibilisantes découvertes entre 1930 et 1958 et souligne la présence fréquente d'acides amino-aromatiques.

Après l'étude d'Epstein sur les sulfamides, une "épidémie" de photoallergie de contact apparaît en Angleterre avec l'utilisation de tetrachlorosalicylanilide, composé antibactérien ajouté dans des savons et autres produits de toilette dans les années 1960. Plusieurs hypothèses sur les mécanismes verront alors le jour. Entre autres, AM. Kligman et I. Willis se demandent si l'agent photosensibilisant ne persiste pas dans la peau.

En 1972 Harber et coll. reprennent la physiopathologie de la photosensibilité médicamenteuse. Ils décrivent le fonctionnement de la phototoxicité et photoallergie médicamenteuses, des porphyries, du lupus érythémateux, et des éruptions pellagroïdes induites par des médicaments.

La pustulose exanthématique aiguë généralisée

Les éruptions pustuleuses généralisées sont peu fréquentes. Pendant des années, elles ont été classées dans le psoriasis pustuleux de type Zumbusch (1910). La pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) est d'individualisation récente (17, 97).

En 1980, C. Beylot et coll. introduisent ce terme pour décrire ce type d'éruption survenant brutalement après une prise médicamenteuse (ou un épisode infectieux), chez des sujets sans antécédents psoriasiques. L'évolution est rapide, en principe d'une seule tenue, vers la guérison spontanée ou post-thérapeutique complète en moins de 15 jours. En contexte fébrile, les pustules non folliculaires superficielles apparaissent par centaines sur un fond érythémato-oedémateux, prédominant au tronc et aux grands plis.

L'érythème mercuriel est sûrement la forme de pustulose exanthématique la plus anciennement décrite. Même si l'utilisation du mercure remonte à l'Antiquité, les observations d'érythème mercuriel n'apparaissent qu'au début du XIX^{ème} siècle. La présence de pustulettes disposées en semis sur un placard érythémateux est remarquée, tout comme la prédominance aux grands plis de flexion.

En 1968 H. Baker et T. Ryan dans une étude multicentrique portant sur 104 psoriasis pustuleux, individualisent chez cinq malades une forme exanthématique. Non convaincus de la réelle origine psoriasique ils envisagent une réaction psoriasiforme chez ces cinq patients, déclenchée par une infection ou des médicaments. Ils apportent la dénomination de psoriasis pustuleux exanthématique qui sera reprise en 1969 par Privat, en 1970 par Agache...

L'entité n'est pourtant pas individualisée. Un psoriasis pustuleux peut être déclenché par une infection ou des médicaments, et il est possible qu'une pustulose exanthématique soit dans certains cas un authentique psoriasis inaugural.

D'autres observations vont semer le trouble. Elles sont décrites comme bactériides pustuleuses aiguës généralisées, angéite leucocytoclasique avec pustulose exanthématique, éruption pustuleuse médicamenteuse ou éruption pustuleuse avec abcès à éosinophiles.

C. Beylot réalise donc la synthèse de ces dénominations sous le nom de PEAG. Toutes semblent avoir en commun un mécanisme assez univoque d'hypersensibilité de type Arthus. Le contexte infectieux ou médicamenteux, l'existence d'une vasculite parfois leucocytoclasique, la présence d'immuns complexes circulants sont autant d'éléments en faveur.



Fig 79, 79b : Pustulose exanthématique aiguë généralisée



Mis à part le mercure, les médicaments d'abord mis en cause, ont été principalement les antibiotiques et plus particulièrement les aminopénicillines et les macrolides.

Le pseudolymphome médicamenteux et le syndrome d'hypersensibilité

Leur existence est connue depuis la publication de Benson Cannon en 1939. Le pseudolymphome cutané d'origine médicamenteuse a d'abord été décrit avec la phénytoïne en 1940 par R. Coope et R.G. Burrows.

Leur définition peut-être double, évolutive et histologique. L'évolutivité aiguë, associée aux critères d'imputabilité rend l'étiologie médicamenteuse possible. Les lésions cutanées sont des papules ou papulo-nodules uniques ou multiples, parfois associées à quelques adénopathies. L'histologie cutanée produit soit un infiltrat lymphocytaire en bande peu spécifique, soit un tableau plus évocateur de lymphome, par des atypies cellulaires franches.

En 1950 B.H. Chaiken rapportait l'association d'une dermatite exfoliante, d'une atteinte hépatique avec ictère et d'une fièvre chez un malade prenant de la phénytoïne (24).

En 1953, la responsabilité du phénobarbital est engagée dans un tableau similaire. Puis, la carbamazépine rejoint les autres anticonvulsivants dans un ensemble qui portera le nom de syndrome d'hypersensibilité aux anticonvulsivants. En effet, en 1959, S.L. Saltztein et L.V. Ackerman décrivent un syndrome lié aux hydantoïnes, responsables d'une éruption cutanée, de fièvre et d'adénopathies. Le caractère particulier de ce syndrome était dû aux adénopathies qui cliniquement et histologiquement, évoquaient un lymphome malin. En raison de cet aspect histologique des adénopathies, il est appelé pseudolymphome.

Une autre source de confusion tient dans le fait que la présentation clinique de ces syndromes est voisine du syndrome de Sézary ou du mycosis fongoïde érythrodermique.



Fig 80 : syndrome d'hypersensibilité médicamenteux (DRESS)

En 1968, M.M. Schreiber et J.G. Mac Gregor insistent sur le fait que ce pseudolymphome est en fait une réaction d'hypersensibilité aux hydantoïnes. D'autres médicaments sont mis en cause, allopurinol, dapsone..., supprimant définitivement la notion de syndrome des anticonvulsivants.

En 1993, J.M. Bonnetblanc créé le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (SHM) idiosyncrasique qu'il sépare du pseudolymphome médicamenteux (23). Cette distinction est confirmée par l'étude de V. Callot et coll. qui concluent à deux entités cliniquement et biologiquement différentes même s'il existe des similitudes histologiques (33).

Le DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) est une définition équivalente au SHM, donnée par J.C. Roujeau.

Les signes cliniques apparaissent 2 à 6 semaines après le début de la prise médicamenteuse. L'éruption fébrile est présente dans 80 à 100% des cas. Elle est généralisée, morbiliforme ou scarlatiniforme, avec parfois des éléments purpuriques, pustuleux, eczématiformes ou urticariens, voire une photodistribution. Il n'y a pas de décollement cutané et l'atteinte muqueuse est rare en dehors d'érosions buccales ou d'une angine. Les adénopathies de grande taille (plus de 2cm) et l'hépatite cytolytique sont présentes dans 50% des cas. Une néphropathie interstitielle, une pneumopathie interstitielle ou une myocardite éosinophilique sont les causes potentielles avec l'hépatite, d'une mortalité d'environ 10%.

Troisième Partie:

HISTOIRE DE LA PHARMACOVIGILANCE

I - Mise en place de la pharmacovigilance (52, 82, 83)

La pharmacovigilance étudie les effets indésirables du médicament chez l'homme. Plus précisément, elle a pour objet la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des risques d'effets indésirables des médicaments.

De nombreuses substances naturelles très dangereuses pour l'organisme humain ont été utilisées empiriquement pendant des siècles dans un but thérapeutique, et ont entraîné de nombreux accidents. Homère en 950 avant J.C. dans l'Odyssée IV raconte "qu'il y a d'excellents médicaments et beaucoup d'autres fatals". Hippocrate enseignait "d'abord ne pas nuire" à propos de la thérapeutique. Galien avertissait contre le danger des prescriptions mal faites ou obscures. Rhazès mettait en garde: "si les remèdes simples sont efficaces, ne prescrivez pas de remèdes composés".

La question de l'impureté et de la sécurité des médicaments apparaît au VIIIème siècle chez les Arabes. Les autorités instaurent un système de surveillance des apothicaires par le *mutasib*, qui pouvait contrôler leurs boutiques et la qualité des médicaments à n'importe quel moment avant le coucher du soleil.

Au Xème siècle en Europe, les hôpitaux de Salerne se dotaient également d'inspecteurs des boutiques d'apothicaires, comme il existait des inspecteurs de santé publique ou de prévention des contagions. "Que quelqu'un possède ou vende un poison ou un remède nocif, non utile ou nécessaire à la pratique de son art, il sera pendu". Il s'agissait avant tout de se protéger contre les fréquents assassinats par empoisonnement. Ce sont d'ailleurs les mêmes motivations qui ont amené Louis XVI en 1780 à une déclaration concernant les "empoisonneurs" qui fixe de lourdes peines tels que la roue ou le bûcher selon les circonstances.

En 1140, Roger II, roi des deux-siciles promulgua la première loi connue en Europe sur le contrôle des pratiques médicales.

Frederick II, empereur Germanique ordonne à son tour en 1224 l'inspection régulière des médicaments et préparations des apothicaires et décrète que les fabricants de poisons, d'élixirs magiques ou de filtres d'amour qui provoqueraient la mort du consommateur seraient sévèrement puni.

En Angleterre, les premiers contrôles de qualité des médicaments sont les "Ordinances of the Gild of pepperers of Soper Lane" en 1316. Les *pepperers* (marchands d'épices), à partir du XIIème siècle contrôlent l'importation et la distribution des herbes et épices utilisées en médecine. Leur expérience est d'un précieux apport dans la médecine médiévale Anglaise avant celle de la Renaissance.

Plusieurs années après la création du *Royal College of Physicians* en 1518, le roi Henri VII en 1540 fait établir les premiers statuts Anglais sur le contrôle des médicaments. Il fait nommer des inspecteurs examinant les stocks des apothicaires qui pouvaient détruire les produits défectueux.

La Renaissance voit le développement de nombreuses herbes médicinales et l'accroissement de la pharmacopée. C'est l'époque des codifications des connaissances sur les médicaments pour garantir leur qualité. La première pharmacopée officielle ayant reçu autorisation de publier est celle posthume de Valerius Cordus (1515-1544), *dispensatorium pharmacopolarum* de 1546.

Au XVIIème siècle, pour la première fois, un médicament est prohibé du fait de sa toxicité. En effet, les membres de la Faculté de Médecine de Paris interdisent l'utilisation de l'antimoine. Mais l'interdiction sera de courte durée. Il sera réhabilité par Louis XIV qui fut guéri, grâce à ce traitement, d'un fort accès de fièvre typhoïde à Calais, en 1657.

En 1745, William Heberden remet sérieusement en cause certains remèdes toxiques ou extraits d'animaux dans son manuel *Antitheriaca, Essay on Mithridatium and Theriaca*. Dans le même temps, Voltaire critique les médecins qui prescrivent quantité de médicaments "sans en connaître les effets sur l'organisme humain, pour lequel ils n'ont pas plus de connaissance d'ailleurs".

Les débuts de la pharmacologie et de l'immunologie coïncident avec l'apparition à Birmingham en 1785 de *An account of the foxglove, and some of*

its medical use par William Withering (1741-1799) et du pamphlet en 1798, *An inquiry into the causes and effects of the variolae vaccinae* d'Edward Jenner (1749-1823). Le texte de Withering sur la digitale reste la première monographie pharmacologique sur un médicament.

L'étude expérimentale des effets physiologiques des médicaments n'a commencé qu'au début du XIX^{ème} siècle, et François Magendie (1783-1855) est considéré comme l'un des pionniers de la pharmacologie pour avoir décrit en 1809, l'action vomitive et convulsivante chez le chien de l'*Upas Tienté* et pour avoir publié en 1821 le premier ouvrage où se trouvent décrites des notions pharmacologiques aujourd'hui classiques.

Le chloroforme, utilisé dès 1831, ne fut mis en accusation qu'en 1877 en Grande-Bretagne dans l'enquête qui faisait suite à la survenue de plusieurs morts subites lors d'anesthésies générales. L'étude menée sous l'égide de la *British Medical Association* en attribua la cause, à juste titre, à "l'effet dépresseur respiratoire et à son effet nocif sur le myocarde".

En 1848, Les Américains commencèrent à vérifier la pureté des médicaments importés après l'achat par l'armée de quinine frelatée. C'est le *Drug Importation Act* voté par le Congrès Américain qui permet à l'inspection des douanes de contrôler tout médicament d'importation.

Le *Food and Drugs Act* est la loi originelle qui interdit le commerce entre les Etats, d'aliments, de boissons ou de médicaments altérés. Cette loi est approuvée et signée par le président Théodore Roosevelt en 1906.

En 1922 l'investigation du *Medical Research Council* se porte sur des hépatites survenant après traitement par Salvarsan. L'*American Medical Association* créa ainsi le *Council on Pharmacy and Chemistry* en 1929 et sa publication *New and Non-official Remedies*. Deux ans auparavant, en 1927, venait de naître l'*American Food, Drug and Insecticide Administration*, qui deviendra la *Food and Drug Administration* (FDA) en 1930, nom aujourd'hui conservé.

Toujours en 1929, Leake attire l'attention sur l'indépendance des firmes pharmaceutiques qui peuvent fabriquer sans contrôle de nouveaux médicaments.

Certains chimistes impatients ont sous-estimé les effets cliniques de leurs produits de synthèse: "Il n'y a pas de raccourci qui va du laboratoire à la clinique si ce n'est celui qui passe si près de la morgue".

Les paroles de Leake étaient prophétiques: en 1937, 107 décès dont une majorité d'enfants surviennent aux USA après la prise d'un élixir de sulfanilamide. Celui-ci présente une malfaçon et contient un solvant particulièrement toxique, le diéthylène glycol. Les industriels ne s'étaient pas préoccupés de savoir si ce solvant présentait un danger. Les effets toxiques du diéthylène glycol étaient pourtant connus et publiés par von Oettingen en 1931, puis par Barber 1934.

Cet événement déclenche la révision par le Congrès de la loi initiale de 1906 qui devient en 1938 le *Federal Food Drug and Cosmetic Act*. Cette nouvelle loi permet d'étendre le contrôle aux cosmétiques et compositions pharmaceutiques, d'imposer l'étude de la sécurité du médicament avant commercialisation ou d'autoriser les inspections des fabricants.

Entre 1991 et 1997 en Argentine, au Bangladesh, en Haïti, en Inde et au Nigeria, plusieurs enfants sont morts après la prise de médicaments contenant du diéthylène glycol, rappelant le désastre du sulfanilamide de 1937. Ces médicaments ont été produits dans des pays où le contrôle pharmaceutique est inexistant.

D'autres événements vont attirer l'attention. En 1954 on déplore une centaine de décès en France avec un sel d'étain, le stalinon, utilisé dans le traitement des furoncles et de l'acné. Au même moment, les inhibiteurs de la monoamine oxydase montrent d'importantes interactions avec de nombreux médicaments. Dans les années 1960, la pilule contraceptive est responsable d'accidents thrombo-emboliques. En 1972, une poudre contenant 6% d'hexachlorophane entraîne la mort par encéphalite de vingt enfants. Il s'agissait d'une erreur de fabrication.

Jusqu'aux années 1950, peu de livres médicaux s'intéressent aux effets secondaires des médicaments. De même, les études épidémiologiques à ce sujet sont rares. En 1951 apparaît le *Meyler's side effects of drugs*, premier ouvrage sur la question.

Il sera suivi de périodiques comme le *Clin-Alert* en 1962 puis l'*Adverse Drug Reaction Bulletin* en 1966.

Entre 1959 et 1962, la catastrophe de la thalidomide éclate en Allemagne de l'Ouest. Ce médicament hypnotique non-barbiturique serait responsable de près de 12 000 malformations congénitales dont 10 000 en République Fédérale d'Allemagne. De ce fait, l'OMS adopte, lors de sa 15ème assemblée à Genève en 1962 la constitution d'un programme d'échange de renseignements sur l'efficacité et l'innocuité des préparations pharmaceutiques.

La même année, l'amendement Kefauver-Harris oblige les firmes pharmaceutiques à présenter à la FDA une étude de sécurité et d'efficacité avant mise sur le marché. Elle entreprend dès lors de réévaluer avec le concours de la *National Academy of Sciences* et du *National Research Council* la valeur thérapeutique (activité / toxicité) de 4000 médicaments déjà mis sur le marché entre 1938 et 1962.

La FDA crée alors le *Drug Efficacy Study Implementation* (DESI) chargé de faire appliquer les recommandations de la *National Academy of Sciences*.

En 1968 s'installe à Alexandrie aux USA, le centre OMS de pharmacovigilance, le *World Health Organization's Drug Monitoring Centre*. Il sera ensuite transféré à Genève en 1971, mais réside aujourd'hui à Uppsala en Suède, au sein du *WHO collaborating Center for International Drug Monitoring*, tandis qu'en France, commencent les premières enquêtes de pharmacovigilance.

L'expression "pharmacovigilance" correspond à l'anglais "Drug monitoring". En 1969, l'OMS la définit par "la notification, l'enregistrement et l'évaluation systématique des réactions adverses des médicaments délivrés avec ou sans ordonnance".

De nombreux pays vont développer leur système de pharmacovigilance. Leur création, en Europe, fait souvent suite au drame de la thalidomide. En Angleterre, le ministre de la santé Kenneth Robinson instaure le système de rapport *Yellow card* en 1964.

En 1973 apparaît en France le centre national de pharmacovigilance et 6 centres hospitaliers de référence sont désignés. L'arrêté du 2 décembre 1976 au J.O. reconnaît officiellement la pharmacovigilance en France.

Il faut attendre le décret n°82-682 du 30 juillet 1982 pour que soient fixées les composantes du système actuel: centres régionaux, comité technique et commission nationale de pharmacovigilance.

En 1982 un nouvel AINS, le benoxaprofène est fabriqué. Ce n'est que 2 ans plus tard, lors de l'apparition d'hépatites toxiques parfois létales chez le sujet âgé, que ce médicament sera retiré. L'importance de la pharmacovigilance apparaît de plus en plus marquée. Le décret n° 84-402 du 24 mai 1984 rend obligatoire pour tout prescripteur la "déclaration immédiate à son centre de pharmacovigilance de tout événement inattendu ou toxique susceptible d'être dû à un médicament qu'il a prescrit."

De même, tout industriel du médicament doit déclarer annuellement à la commission nationale de pharmacovigilance l'ensemble des cas d'effets indésirables dont il a eu connaissance avec les médicaments qu'il commercialise.

Enfin, le décret n°95-278 du 13 mars 1995 actualise l'organisation de 1982 et étend les obligations de déclaration à tout médecin observant un effet indésirable, qu'il ait ou non prescrit le médicament, ainsi qu'aux pharmaciens.

La principale originalité du système français repose sur le réseau des 31 centres régionaux de pharmacovigilance. Ils sont implantés dans les centres hospitaliers universitaires, auprès des services de pharmacologie ou de toxicologie. Chaque centre se voit confier un territoire géographique déterminé représentant, en moyenne 1,8 million d'habitants et 3000 médecins. Les centres ont pour mission:

- de recueillir, compléter et valider les observations d'effets indésirables, tant au niveau hospitalier que libéral.
- d'informer les praticiens de leur région en matière d'effets indésirables.
- de mener, à la demande des autorités, des enquêtes de terrain.

Les observations validées sont saisies sur une base de données commune aux 31 centres. Le nombre d'observations enregistrées depuis 1976 est d'environ 134 000 avec un rythme annuel de l'ordre de 10 000 depuis 1991.

Le comité technique de pharmacovigilance est constitué des 31 directeurs des centres régionaux et de représentants des autorités administratives se réunissant périodiquement à l'Agence du médicament. Son rôle est de coordonner l'activité des centres régionaux, d'assurer la mise en place et le suivi des enquêtes et des études complémentaires justifiées lors d'un problème particulier et de préparer leur présentation à la commission nationale de pharmacovigilance.

La commission nationale est chargée de donner un avis au ministre de la santé et au directeur de l'Agence du médicament sur les mesures à prendre pour faire cesser les incidents et accidents qui se sont révélés liés à l'emploi d'un ou plusieurs médicaments. Elle organise les enquêtes et travaux qu'elle estime utiles à l'exercice de la pharmacovigilance.

Elle comprend 35 membres: 4 de droit (représentant des autorités de tutelle) et 31 experts nommés par le ministre pour une durée de 3 ans. Elle se réunit régulièrement (au moins 6 fois par an) à l'Agence du médicament ou de manière exceptionnelle en cas de problème particulier. Une quarantaine de dossiers sont analysés chaque année, et les mesures peuvent aller du statut quo à l'arrêt momentané ou transitoire de commercialisation du médicament, en passant par la réduction de ses indications, l'ajout de contre-indications ou toute autre modification du texte d'autorisation de mise sur le marché (AMM).

II - Exemple de recherche en pharmacovigilance dermatologique aujourd'hui.

Voici en pratique comment s'effectue habituellement la démarche de recherche dans un centre de pharmacovigilance français. Nous examinerons ensuite les sources utiles et spécialisées en dermatologie.

Les banques de données sur le médicament et leurs effets indésirables sont indispensables au diagnostic de RCM. Cependant, elles sont si nombreuses et parfois onéreuses que les consulter entièrement paraît impossible.

Idéalement, une base de données utilise les critères habituels du documentaliste: richesse, ancienneté, couverture géographique, nature des documents analysés, délai d'entrée et de mise à jour des données, fiabilité de l'indexation. L'exhaustivité devrait être la règle, mais en réalité, il est rare qu'une banque de données réponde à tous ces critères.

Les systèmes existant sont de 2 types: les banques de données bibliographiques et les banques de données factuelles. La première fournit des références d'articles de revues, d'ouvrages, de comptes rendus de congrès... La deuxième donne des faits, des pages d'articles ou de livres, des monographies sur le médicament, des fiches techniques... Elles peuvent être généralistes, elles couvrent alors tout le domaine biomédical (y compris le médicament), ou spécialisées quand elles concernent le médicament, son identification, ses effets indésirables...

La recherche en pharmacovigilance peut commencer ainsi:

1- Dictionnaire Vidal

C'est la première référence française sur le médicament. Chaque monographie reprend l'information officielle du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) issu de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Il contient plus de 7000 médicaments et 3500 produits de para-pharmacie.

Le **Vidal CD-ROM** donne la même information sur le médicament que le Vidal papier. Le CD-Rom détecte en plus automatiquement les interactions médicamenteuses et propose des solutions alternatives.

Vidal Pro est le site permettant l'accès aux données des Editions du Vidal. L'accessibilité est gratuite et réservée aux professionnels de santé. Il suffit de s'inscrire en direct en précisant son adresse professionnelle et son numéro d'inscription à l'Ordre des Médecins. Un code d'accès est fourni par Mél en quelques heures.

La navigation s'effectue dans 3 domaines spécifiques: *Actualités*, *Médicaments* ou *Interactions*. La partie principale concerne évidemment le dictionnaire des médicaments. Une analyse d'ordonnance est possible pour la recherche des interactions médicamenteuses. En pratique elle est assez lente et fastidieuse.

La mise à jour est réalisée tous les 4 mois pour les monographies, une fois par mois pour la banque de données, et de façon hebdomadaire pour les actualités.

adresse URL: <http://www.vidalpro.net>

2- Le Martindale

The *Complete Drug Reference Martindale* est actuellement publié tous les 3 ans. Il est maintenant disponible en version papier, CD-Rom ou via internet.

La 32ème édition 1999 fait état de plus de 30 000 références sur les médicaments de la pharmacopée mondiale.

La première partie concerne 4336 monographies sur les médicaments usuels. La deuxième contient 827 courtes monographies sur de nouveaux médicaments, ou ceux difficilement classables. La troisième traite de préparations usitées dans divers pays de la planète.

La recherche sur Martindale online se fait par médicament ou classe thérapeutique. On peut obtenir les adresses des industries pharmaceutiques concernées.

adresse URL: <http://www.sci.lib.uci.edu>

EuroPharm est le rassemblement de six fonds documentaires sur le médicament édités sur CD-ROM: Le *VIDAL* (France)

Le *Physician's Desk Reference* (USA)

La *Rote Liste* (Allemagne)

Le *Martindale* (Grande-Bretagne)

Le *Felleskatalog* (Norvège)

Le *Repertorium* (Pays-Bas)

3- Le Meyler's

Le Meyler's Side Effects of Drugs paraît depuis 1951. Edité tous les 4 ans, il s'agit d'un ouvrage de référence en matière d'effets indésirables des médicaments. Pour chaque molécule, la partie *skin and appendages* donne les effets secondaires cutanés.

4- La BIAM

La Banque de Données Automatisée sur les Médicaments (BIAM) est destinée aux professionnels de santé. Elle est exhaustive concernant les médicaments délivrés sur ordonnance en France et l'on peut trouver aussi des équivalents étrangers. La recherche se fait par nom commercial ou de molécule, mais aussi par effet secondaire: ainsi il est possible de connaître les médicaments responsables de prurit.

On y trouve aussi un grand nombre d'informations sur les excipients contenus dans les formes orales et topiques (par exemple lanoline).

adresse URL: <http://www.biam2.org>

5- Thériaque

Thériaque est la base de données développée par le Centre National d'Information sur le Médicament Hospitalier (CNIMH) depuis 1985. Elle regroupe environ 8200 spécialités, correspondant aux médicaments disponibles en France.

Thériaque est consultable sur internet:

Après rapide inscription, le site accessible aux professionnels de santé permet de consulter la monographie des médicaments inscrits à la pharmacopée française. La recherche débute dans la rubrique *Info Médicament*. Elle s'effectue par médicament ou classe pharmaco-thérapeutique et le RCP peut être lu en intégralité ou par rubrique (ex: effets indésirables à dose thérapeutique).

La *recherche multicritère 2* est intéressante pour croiser la sélection *effet indésirable* avec les médicaments imputables. Le résultat affiché indique pour chaque médicament la sévérité, la fréquence, les facteurs favorisants, le moment de survenue de l'effet indésirable ainsi que la conduite à tenir et quelques références bibliographiques.

Une autre rubrique intéressante: *Analyse d'Ordonnance*, permet d'analyser les interactions médicamenteuses.

adresse URL: <http://www.theriaque.org>

6- DRUGDEX

Cette banque de données sur le médicament est éditée par *Micromedex Healthcare Series* sous forme de CD-Rom. Elle contient 1800 monographies complètes de molécules pharmaceutiques et plus de 4500 fiches thérapeutiques. La recherche s'effectue par DCI, puis par les rubriques souhaitées: exemple *adverse reaction* puis *adverse reaction, skin*. La mise à jour est trimestrielle.

Habituellement, à ce stade, 80% des réponses sont obtenues. Dans le cas contraire, il faut poursuivre ainsi:

7- Documents des laboratoires pharmaceutiques

L'industrie pharmaceutique possède son propre système de pharmacovigilance. Chaque laboratoire assure le recueil des effets indésirables des médicaments qu'il commercialise. Ainsi il peut fournir ses documents officiels (RCP, bibliographie interne) et collaborer avec les centres régionaux. Les laboratoires sont également concernés par les autorités sanitaires lors du déclenchement d'enquêtes.

8- Banques de données bibliographiques généralistes

La recherche se poursuit par la consultation d'une banque de données bibliographique et généraliste. Le plus souvent il s'agit du Medline créé par la *National Library of Medicine* (NLM) américaine et consultable sur internet.

Medline comprend 11 millions de références dont 4300 issus de journaux américains et 70 d'autres pays, édités depuis 1966.

Toxline contient des informations sur la toxicologie des produits pharmaceutiques, pesticides, polluants, mutagènes et tératogènes. Elle contient plus de 2 millions de références.

adresse URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

9- Banque de données nationale des centres de pharmacovigilance

Enfin, si la recherche n'a toujours pas abouti, chaque centre de pharmacovigilance peut consulter la banque de données nationale commune aux 31 centres français. Elle est confidentielle et permet de rechercher ou de répertorier des effets secondaires inconnus.

10- Banques de données spécialisées en dermatologie

Concernant la dermatologie, voici une liste d'ouvrages utiles au diagnostic de RCM:

- 1- **Bork K.** Cutaneous Side Effects of Drugs (1988).
- 2- **Breatnach SM, Hintner H.** Adverse Drug Reactions and the Skin (1992).
- 3- **Zürcher K, Krebs A.** Cutaneous Drug Reactions (1992).
- 4- **Bruinsma W.** Guide to Drug Eruptions - Side effects in dermatology (7ème édition 2000).
Il s'agit d'un guide en format poche très pratique réédité tous les ans depuis 1973.
- 5- **Litt J-Z.** Drug Eruption Reference Manual (1999).
Ce livre passe en revue les réactions cutanées qui concernent 1100 médicaments dont 600 médicaments génériques. 29 types cliniques de RCM sont détaillés parmi les 80 reconnus dans ce livre.
Celui-ci existe aussi en version de poche: *Pocketbook of Drug Eruptions and Interactions*.
Drug Eruption Global Database est le site internet payant qui reprend la base de données de l'ouvrage papier de Jérôme Litt.

adresse URL: <http://www.drugeruptiondata.com>

6- Dermaweb

Après inscription, le site Pierre Fabre Dermatologie contient une rubrique *Toxidermies* qui permet la recherche soit par DCI soit par pathologie sur ce sujet. Une liste de DCI et un Thesaurus des pathologies sont consultables.

Les résultats sont un descriptif de la dermatose, son traitement, les tests disponibles ainsi qu'une bibliographie tirée du Medline. Le site mis à jour par le Pr JM Bonnetblanc est en cours de développement.

adresse URL: <http://www.couleur-citron.com/clubdermaweb/>

CONCLUSION

“C’est notre inquiétude, c’est notre impatience qui gâte tout, et presque tous les hommes meurent de leurs remèdes, et non pas de leurs maladies.”
Béralde, dans *Le Malade Imaginaire*. Molière, 1673.

L’inquiétude de Molière, était justifiée par les traitements “agressifs” de l’époque. La toxicité de certains remèdes comme les métaux lourds, nous l’avons vu, inquiétait à juste titre ceux qui en usaient. Se soigner oui, mais à quel prix?

Les hommes du XXème siècle ont perçu combien il était important d’évaluer le bénéfice d’un traitement par rapport à son risque. Pourtant, il existe un paradoxe. Plus le progrès médical avance, plus la maladie iatrogénique est présente. Faut-il cependant ne retenir que la dangerosité d’une prescription, sans savoir l’adapter au bénéfice de l’efficacité thérapeutique?

“Les effets néfastes des médicaments ne sont-ils pas secondaires?” Poser cette question sous cette forme peut sembler au premier abord inutilement provocant. Ne sommes nous pas convaincus, aujourd’hui, que la prise en compte des effets indésirables est devenue indispensable pour le bon usage d’un médicament?

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Alanko K, Stubb S, Kauppinen K. Cutaneous Drug Reaction: Clinical Types and Causative Agents. *Acta Derm Venereol* 1989;69:223-226.
- 2- Alley. Observations on the Hydrargyria, or the Peculiar Eruptive Disease Arising from the Exhibition of Mercury. Dublin 1804.
- 3- Ashton L, Welsh M.S. The fixed eruptions. ed C. Thomas 1961.
- 4- Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J et al. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. *Thérapie* 1985;40:111-118.
- 5- Barbaud A. Physiopathologie et exploration des toxidermies. Thèse Nancy, 1998.
- 6- Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Trechot P et al. The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 1998;139:49-58.
- 7- Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS et al. Clinical classification of cases of Toxic Epidermal Necrolysis, Stevens-Johnson Syndrome, and Erythema Multiforme. *Arch Dermatol* 1993;129:92-96.
- 8- Bazin E. Leçons théoriques et cliniques sur les affections génériques de la peau. ed A. Delahaye, Paris, 1865.
- 9- Bazin E. Leçons théoriques et cliniques sur les affections cutanées artificielles. ed A. Delahaye, Paris, 1862.
- 10- Beate M. The history of urticaria. *Int J Dermatol*. 1989;28:52-57.
- 11- Bédane C, Souyri N. Les acnés induites. *Ann Dermatol Venereol* 1990;117:53-58.
- 12- Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. *Thérapie* 1985;40:111-118.
- 13- Bérenguier J. Des éruptions provoquées par l'ingestion des médicaments. Thèse, Paris 1874.
- 14- Bernard Cl. Leçons sur les effets des substances toxiques et des médicaments. Paris 1857.
- 15- Bernier C, Dréno B. Minocycline. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128:627-637.

- 16- Besnier E, Brocq L. La pratique dermatologique. ed Masson, Paris 1901.
- 17- Beylot C, Bioulac C, Doutre MS. Pustuloses exanthématiques aiguës généralisées. *Ann Dermatol Venereol* 1980;107:37-48.
- 18- Bickers DR. Photobiology 1937-1987. *J Invest Dermatol* 1989;92:25-31.
- 19- Bielt L.T. Abrégé pratique des maladies de la peau. ed Bechet 1833.
- 20- Bigby M. Rates of Cutaneous Reactions to Drugs. *Arch Dermatol* 2001;137:765-770.
- 21- Bonnetblanc JM. Réactions cutanées aux médicaments chez l'enfant. *Ann Dermatol Venereol* 1997;124:339-345.
- 22- Bonnetblanc JM, Vaillant L, Wolkenstein P. Facteurs prédisposants des réactions cutanées aux médicaments. *Ann Dermatol Venereol*. 1995;122:484-486.
- 23- Bonnetblanc JM. Drug Hypersensitivity Syndrome. *Dermatology* 1993;187:84-85.
- 24- Bonnetblanc JM. Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse: à la recherche de son identité. *Ann Dermatol Venereol* 1998;125:309-310.
- 25- Bonnetblanc JM, Nouaille Y. Réactions cutanées aux médicaments: diagnostic et étiologie. *La revue du praticien* 2000;50:1300-1304.
- 26- Bork K. Cutaneous side effects of drugs. ed WB Saunders, Philadelphie, 1988.
- 27- Breathnach S.M, Hintner H. Adverse drug reaction and the skin. Blackwell scientific publications, Oxford, 1992.
- 28- Brocq L. Traité élémentaire de dermatologie pratique. Tome I. ed O. Doin, Paris 1907.
- 29- Brocq L. Eruption érythémato-pigmentée fixe due à l'antipyrine. *Ann Dermatol Syphil* 1894;5:308-313.
- 30- Bruinsma W. A guide to drug eruptions. *Excepta medica* 1973.
- 31- Bruinsma W. A guide to drug eruptions. *Excepta medica* 1990.
- 32- Bruinsma W. Drug Monitoring in Dermatology. *Int J Dermatol* 1986;25:166-168.
- 33- Callot V, Roujeau JC, Bagot M et coll. Drug-induced Pseudolymphoma and Hypersensitivity Syndrome . Two Different Clinical Entities. *Arch Dermatol*. 1996;132:1315-1321.

- 34- Camboulives M. Manuel pratique de thérapeutique. ed F Savy, Paris 1880.
- 35- Cazenave A. Abrégé pratique des maladies de peau. 3ème ed, Paris 1838.
- 36- Champion R.H. Urticaria: then and now. Br J Dermatol 1988;119:427-436.
- 37- Choquet-Kastylevsky, Vial T, Santolaria N et al. Réactions cutanées médicamenteuses: la réalisation de tests cutanés augmente le score d'imputabilité. Ann Dermatol Venereol 2001;128:507-11.
- 38- Cote B, Wechler J, Bastuji-Garin S et al. Clinicopathologic Correlation in Erythema Multiforme and Stevens-Johnson Syndrome. Arch Dermatol 1995;131:1268-1272.
- 39- Dallaire S. Sur Internet, soyez pharmacovigilants! Québec Pharmacie 2001;48:25-28.
- 40- Darier J, Civatte A. Précis de dermatologie. Masson 2ème ed 1918.
- 41- Darier J, Civatte A. Dermatologie. Traité de pathologie médicale et de thérapeutique appliquée. Paris ed Maloine 1930.
- 42- Darier J, Sabouraud R. Nouvelle pratique dermatologique. Tome IV. ed Masson 1936.
- 43- Darier J, Civatte A, Tzanck A. Précis de dermatologie. ed Masson, 1947.
- 44- Davies DM. Davies's Textbook of Adverse drug reactions. 5ème edition 1998.
- 45- Defeo CP. History of Bullous Dermatoses. N Y State J Med 1969;15:1298-1301.
- 46- Degos R. Dermatologie. ed Flammarion, Paris, 1953.
- 47- Deschamps J.T. Contribution à l'étude des éruptions médicamenteuses. Thèse, Paris 1878.
- 48- Devergie A. Traité pratique des maladies de la peau. Paris 1857.
- 49- DiPalma JR. Drill's pharmacology in medicine. 3ème ed Mc Graw-Hill New-York 1965.
- 50- Dubreuilh W. Précis de dermatologie. ed O. Doin 1909.
- 51- Duperrat B, Noury-Duperrat G. Que donne la biopsie cutanée conventionnelle dans les éruptions iatrogènes? ed Médecine et Hygiène 1973:151-163.

- 52- Ernst E. Adverse effects of herbals drugs in dermatology. *Br J Dermatol* 2000;143:923-929.
- 53- Fabre E. *Traité des maladies de peau et appendices*. ed JB Baillière, Paris 1848.
- 54- Falconer. *Traité de pharmacologie*. ed HRW Itée, Montréal 1976.
- 55- Farquharson R. The various forms of eruption of the skin due to medicines. *Br J med* 1879;15:223-224.
- 56- Ferry S. Banque de données sur le médicament et information thérapeutique. *Thérapie* 1996;51:246-248.
- 57- Fitzpatrick TB, Pathak MA. Historical aspects of psoralen and other furocoumarins. *J Invest Dermatol* 1959;32:229-231.
- 58- Foussereau J. History of epicutaneous testing: the blotting-paper and other methods. *Contact Dermatitis* 1984;11;219-223.
- 59- Foussereau J. *Les eczemas allergiques*. Masson ed. 1987.
- 60- Gahaine DG. *Textbook of clinical pharmacology*. p 104-105 ed 1992.
- 61- Gaucher E. *Leçons sur les maladies de peau*. ed O. Doin 1895.
- 62- Gibert. *Manuel des maladies spéciales de la peau*. Paris 1834.
- 63- Gilibert. *Monographie du pemphigus, ou traité de la maladie vésiculaire*. Paris 1813.
- 64- Grant-Peterkin G.A. Iatrogenic skin disease. *The practitioner* 1969;202:117-126.
- 65- Grisolle A. *Traité de pathologie interne*. ed Masson, Paris 1865.
- 66- Guillaume JC, Roujeau JC, Chevrant-Breton J et al. Comment imputer un accident cutané à un médicament. Application aux purpuras vasculaires. *Ann Dermatol Venereol* 1987;114:721-724.
- 67- Hallopeau H. *Action physiologique et thérapeutique de la quinine*. Thèse Paris 1878.
- 68- Hallopeau H, Leredde L.E. *Traité pratique de dermatologie*. ed J.B. Bailière 1900.
- 69- Hardy A. *Leçons sur les maladies de peau*. ed A. Delahaye 1859.

- 70- Hardy A. Pemphigus aigu consécutif à l'administration de copahu. *Annales de dermatol et de syphyligr.* 1859; 516.
- 71- Hebra. *Traité des maladies de peau.* Traduction A. Doyon. Paris 1872.
- 72- Humphreys F. Major landmarks in the history of urticarial disorders. *Int J Dermatol.* 1997;36:793-796.
- 73- Hutchinson J. Arsenic cancer. *Br Med J* 1887;2:1280.
- 74- Imbert-Gourbeyre. *De l'Action de l'arsenic sur la Peau.* Paris 1871.
- 75- Jackson R. Sir jonathan Hutchinson on toxic epidermal necrolysis - an historical note. *Br J Dermatol* 1974;91:469-472.
- 76- Kauppinen K. Fixed drug eruption. *Br J Dermatol* 1985;112:575-578.
- 77- Laughlin S, Jackson R. A brief history of drug reactions. *Clin Dermatol.* 1986;4:1-14.
- 78- Lewin L. *The Incidental Effects of Drugs.* New York 1882.
- 79- Litt J-Z. *Drug Eruption Manual.* ed Millenium 1999.
- 80- Lizeaux-Parneix V, Bedane C, Lavignac C et al. Réactions cutanées aux sels d'or. *Ann Dermatol Venereol* 1994;121:793-797.
- 80b- Lizeaux-Parneix V. *HLA et Toxidermies.* Thèse Limoges, 1995.
- 81- Lorry A.C. *Tractatus de morbis cutaneis.* Paris 1777.
- 82- Mann RC. From mithridatium to modern medicine: the management of drug safety. *J R* 1988;81:725-728.
- 83- Marks V. Therapeutic Drug Monitoring: An Historical Introduction. *Focus* 1983;49:543-548.
- 84- Milikian L.E. History of iatrogenic disease. *Clin Dermatol.* 1998;16:319-323.
- 85- Moneret-Vautrin DA. *Le risque de sensibilisation aux colorants alimentaires et pharmaceutiques.* ed Masson 1978.
- 86- Morel P, Vande B. Adverse drug reaction monitoring and the Internet. *Thérapie* 1999;54:525-532.
- 87- Morton L.T. *A medical bibliography.* Garrison and Morton. xth ed. London.
- 88- Morrow P.A. The etiology and pathogenesis of drug eruptions. *J Cutan Vener Dis.* 1885;3:104-110.

- 89- Morrow P.A. Drug Eruptions . A Clinical Study of Irritant Effects of Drugs upon the Skin. W. Wood and co ed, New York 1887.
- 90- Mougeolle JM. Histoire des tests épicutanés en France. In GERDA, Tome VI. John Libbey ed. 2000.
- 91- Moulin AM. Le dernier langage de la médecine. Histoire de l'immunologie de Pasteur au SIDA. ed PUF 1991.
- 92- Rayer P. Traité Théorique et Pratique des maladies de la peau. ed JB Baillière, Paris 1828.
- 93- Rees B. Cutaneous drug reactions. *Tex med.* 1970;66:92-93.
- 94- Revuz J. Le terme "toxidermie" devrait-il disparaître des comptes rendus anatomopathologiques? *Ann Dermatol Venereol* 1999;126:376-379.
- 95- Roujeau JC, Stern RS. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;331:1272-1285.
- 96- Roujeau JC. Treatment of Severe Drug Eruptions. *J Dermatol* 1999;26:718-722.
- 97- Roujeau JC, Bioulac P, Bourseau C et al. Acute generalized exanthematic pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch Dermatol* 1991;127:1333-1338.
- 98- Roujeau JC, Beani JC, Dubertret et al. Photosensibilité cutanée médicamenteuse. *Thérapie* 1989;44:223-227.
- 99- Thomine E. Variétés histologiques des toxidermies médicamenteuses. *Ann Pathol* 1992;12:268-275.
- 100- Tilles G. La naissance de la dermatologie (1776-1880). ed Da Costa, Paris 1989.
- 101- Tilles G, Wallach D. Histoire de la nosologie en dermatologie. *Ann Dermatol Venereol* 1989;116:9-26.
- 102- Trousseau A, Pidoux C. Traité de thérapeutique. Paris 1877.
- 103- Tzanck A, Sidi E. Les dermatoses allergiques. La pathologie cutanée réactionnelle. ed Masson, Paris 1950.
- 104- Vaillant L, Martin L, Machet L. Physiopathologie des toxidermies. *Ann Dermatol Venereol* 1998;125:807-15.
- 105- Vaillant L. Les manifestations cutanées de l'allergie médicamenteuse. In Doutré MS: *Immunodermatologie*, ed Ellipses, Paris , 1994:113-128.

- 106- Van Harlingen A. Medicinal eruptions. Arch Dermatol 1880;6:337-367.
- 107- Vigan M. Explorations fonctionnelles humaines. Physiologie de la peau et explorations fonctionnelles cutanées. In Agache P.E ed Minter. 2000.
- 108- Weiner M. Adverse reactions to drug formulations agents. A handbook of excipients. ed M. Dekker 1989.
- 109- Wilson A. Applied pharmacology. 11ème ed Churchill Livingstone. New york 1975.
- 110- Wintroub B.U, Stern R. Cutaneous drug reactions: Pathogenesis and clinical classification. J Am Acad Dermatol 1985;13:167-179.
- 111- Zürcher K, Krebs A. Cutaneous Drug Reactions. ed Karger, Basel, 1992.

BIBLIOGRAPHIE ICONOGRAPHIQUE

- 1- Willan R. On diseases of the skin. 1808.
Fig 65.
- 2- Wilson E. On diseases of the skin. 1863.
Fig 29, 67.
- 3- Morrow P.A. Drug Eruptions. 1887.
Fig 24, 25, 26, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 48, 49, 60.
- 4- Besnier E, Fournier A. Le musée de l'hôpital Saint-Louis. Iconographie des maladies cutanées et syphilitiques. 1888.
Fig 51, 75, 76.
- 5- Chatelain E. Précis iconographique des maladies de la peau. 1893.
Fig 34.
- 6- Jacobi A. Atlas der Hautkrankheiten. 1898.
Fig 28, 33, 37, 46, 47, 66, 68.
- 7- Besnier E, Brocq L. La pratique dermatologique. 1901.
Fig 50, 69, 72, 73, 74.
- 8- Fox CT. 1902.
Fig 56.
- 9- Tapeiner & Artz. 1935
Fig78.
- 10- Darier J, Sabouraud R. Nouvelle pratique dermatologique. 1936.
Fig 23, 38,39, 52, 53, 57, 58, 59, 61, 62.
- 11- Fitzpatrick TB. Atlas synoptique en couleur de dermatologie clinique. 1998.
Fig 77, 80.

CHRONOLOGIE DES PRINCIPAUX AUTEURS

- Textes de Sumer (-5000)
Papyrus d'Ebers (-1500)
Hippocrate / Ecole de Cos (-460 -375)
Celse (-25 +50)
Pline l'ancien (23-79)
Dioscoride (40-90)
Pline le jeune (62-114)
Galien de Pergame (129-200)
Oribase (325-405)
Paul d'Egine (625- 690)
Rhazès (850-923)
Avicenne (980-1037)
de Chauliac Guy (1300-1368)
Paracelse (1493-1541)
Ambroise Paré (1510-1590)
Mercurialis Hieronimus (1530-1606)
Donati Marcello (1538-1602)
Sydenham Thomas (1624-1689)
Malpighi Marcello (1628-1694)
Turner Daniel (1667-1742)
Astruc Jean (1684-1766)
Lieutaud Joseph (1703-1780)
Boissier de la croix de Sauvages François (1706-1767)
Heberden William (1710-1802)
Vogel Rudolf-August (1724-1774)
Lorry Anne-Charles (1726-1783)
Plenck Joseph (1735-1807)
Willan Robert (1757-1812)
Stokes Witley (1763-1845)
Alibert Jean-louis-Marc (1768-1837)
Bateman Thomas (1778-1821)
Bielt Laurent-Théodore (1781-1840)
Rayer Pierre-François-Olive (1793-1867)
Cazenave Pierre Louis Alphée (1795-1877)
Gibert Camille-Melchior (1797-1866)
Devergie Alphonse (1798-1879)
Ricord Philippe (1800-1878)
Trousseau Armand (1801-1867)
Bazin Ernest (1807-1878)
Wilson William-James-Erasmus (1809-1884)
Hardy Louis-Philippe-Allfred (1811-1893)
Bernard Claude (1813-1878)
Von Hebra Ferdinand (1816-1880)
Hutchinson Jonathan (1828-1913)
Besnier Ernest-Henri (1831-1909)
Neumann Isidor (1832-1906)
Fournier Jean-Alfred (1832-1914)
Koebner Heinrich (1834-1916)
Auspitz Heinrich (1835-1886)
Kaposi-Kohn Moritz (1837-1902)
Farquharson Robert (1837-?)
Quincke Heinrich-Irenaeus (1842-1922)
Hallopeau François-Henri (1842-1919)
Duhring Louis-Adolphus (1843-1918)
Van Harlingen Arthur (1845-1936)
Morrow Prince-A. (1846-1931)
Behrend Gustav (1847-1925)
Fox T. Colcott (1848-1916)
Unna Paul-Gerson (1850-1929)
Richet Charles (1850-1935)
Gaucher Ernest-Philippe-Charles (1854-1918)
Thibierge Georges (1856-1926)
Brocq Louis Anne Jean (1856-1928)
Darier Ferdinand Jean (1856-1938)
Dubreuilh William-Auguste (1857-1935)
Marfan Antonin-Bernard-Jean (1858-1942)
Smith Théobald (1859-1954)
Herxheimer Karl (1861-1944)
Arthus Maurice (1862-1945)
Jadassohn Josef (1863-1936)
Portier Paul (1866-1962)
Milian Gaston (1871-1945)
Von Pirquet Clemens (1874-1929)
Schick Bela (1877-1967)
Stevens Albert-Mason (1884-1945)
Tzanck Arnault (1886-1954)
Johnson Franck-Chambliss (1894-1934)
Degos Robert (1904-1987)

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....p 4

Ière PARTIE - HISTOIRE

DES REACTIONS CUTANÉES AUX MEDICAMENTS.....p 6

I - Découverte des réactions cutanées médicamenteuses

Circonstance de création du concept de toxidermie..... p 7

II - Evolution physiopathologique.....p 17

1- L'idiosyncrasie.....p 18

2- Théorie d'élimination cutanée.....p 20

3- Théorie hématogénétique.....p 21

4- Théorie neurologique.....p 21

5- Théorie des organes hématopoïétiques.....p 22

6- Découverte des mécanismes d'hypersensibilité.....p 23

7- Découverte de l'allergie.....p 26

8- Théorie du biotropisme..... p 27

9- Découvertes pharmacologiques.....p 28

10- Classification actuelle..... p 30

III - Terrain - facteurs de risque.....p 33

1- L'âge.....p 33

2- Le sexe.....p 33

3- Les diathèses - la constitution.....p 34

4- Les facteurs infectieux.....p 35

5- Les altérations organiques.....p 36

6- Les facteurs génétiques, les anomalies métaboliques.....p 37

7- Autres facteurs de risque.....p 38

IV - Aspects cliniques généraux.....	p 39
1- Le siège topographique.....	p 39
2- Le polymorphisme.....	p 40
3- Les types cliniques.....	p 41
4- Les signes subjectifs.....	p 43
5- Délai, intensité, marche, durée.....	p 44
V - Diagnostic positif - critères d'imputabilité.....	p 45
VI - Rôle de l'histologie.....	p 48
VII - Examens paracliniques.....	p 51
VIII - Traitements.....	p 54

IIème PARTIE -

<u>HISTOIRE DE SYNDROMES.....</u>	p 57
--	------

I - Toxidermies selon les médicaments.....	p 58
Les résineux.....	p 58
La belladone.....	p 60
Le mercure.....	p 61
L'arsenic.....	p 65
La quinine.....	p 67
L'iode et le brome.....	p 70
Les sels d'or.....	p 72
Les psychotropes.....	p 74
Les antibiotiques.....	p 77
Les colorants et excipients.....	p 79

II - Toxidermies selon les syndromes.....	p 81
Les exanthèmes et érythrodermies.....	p 81
L'urticaire.....	p 87
L'érythème pigmenté fixe.....	p 88
Les toxidermies bulleuses.....	p 90
La photosensibilité.....	p 95
La pustulose exanthématique aiguë généralisée.....	p 96
Le pseudolymphome et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteux.....	p 98

IIIème PARTIE -

<u>HISTOIRE DE LA PHARMACOVIGILANCE.....</u>	p 100
---	--------------

I - Mise en place de la pharmacovigilance.....	p 101
---	--------------

II - Exemple de recherche en pharmacovigilance dermatologique aujourd'hui.....	p 108
---	--------------

CONCLUSION.....	p 115
------------------------	--------------

SERMENT D' HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 103

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

En France, "toxidermie" concerne aujourd'hui les effets dermatologiques secondaires à l'administration systémique d'un médicament, ce qui exclut les effets secondaires des médicaments topiques.

A la fin du XVIIIème siècle commence la description de dermatoses ordonnées par lésions élémentaires ce qui ne laisse ~~aucune~~ place pour les réactions cutanées aux médicaments. De plus, le nombre de remèdes, en particulier utilisés par voie interne, est assez restreint.

Dans la deuxième moitié du XIXème siècle, les médecins commencent à rechercher les causes des maladies ce qui conduit à de nouveaux classements orientés vers l'étiologie. Les toxidermies font ainsi l'objet de publications puis d'ouvrages de synthèse sous l'impulsion d'auteurs tels que Ernest Bazin ou Prince A. Morrow.

Au début du XXème siècle, les ~~progrès dans les~~ connaissances des mécanismes pharmacologiques et immunologiques permettent de mieux appréhender les effets indésirables des médicaments, notamment sur la peau. Dans ce siècle, et surtout après la deuxième guerre mondiale, l'augmentation de la pharmacopée accroît considérablement leur fréquence. Leur gravité parfois, incite à plus de surveillance.

C'est dans ce contexte qu'apparaît la pharmacovigilance mondiale. Après les Américains, premiers sensibilisés à ce problème, la France va se doter, en 1973, d'un système de pharmacovigilance original et performant.

Nous allons donc développer une chronologie, dans l'apparition et la prise en compte des réactions cutanées aux médicaments.

Nous verrons ensuite leurs caractéristiques, physiopathologiques, cliniques et para-cliniques, établies depuis 150 ans par différents médecins.

Nous exposerons quelques toxidermies qui, historiquement, sont intéressantes par le médicament ou l'aspect clinique qu'elles représentent.

Nous aborderons enfin le sujet plus largement, pour ce qui concerne la pharmacovigilance: son histoire, son rôle aujourd'hui dans les toxidermies.

MOTS CLES

- réactions cutanées aux médicaments
- toxidermies
- Bazin
- pharmacovigilance
- Histoire

JURY: Président	Monsieur le Professeur BONNETBLANC Jean-Marie
Juges	Monsieur le Professeur BEDANE Christophe Monsieur le Professeur MERLE Louis Monsieur le Professeur TREVES Richard
Membres invités	Monsieur le Docteur NOUAILLE Yves Monsieur le Docteur BOULINGUEZ Serge