

L'allergie médicamenteuse

Drug allergy

Dupire G. et Vaia E.-S.

Clinique d'Immuno-Allergologie, CHU Brugmann, Université libre de Bruxelles (ULB)

RESUME

Les réactions médicamenteuses incluent les réactions d'hypersensibilité médicamenteuse (HSM), qui elles-mêmes sont immunologiques (allergiques) ou non immunologiques. La gestion des réactions médicamenteuses est toujours une tâche ardue, d'autant que pour la majorité des patients, ces HSM ne sont en général pas confirmées et sont rapportées par le patient lui-même. Le médecin généraliste a toute son importance quant à la prise en charge initiale des réactions d'hypersensibilité médicamenteuse ou son orientation chez un allergologue si la réaction est ancienne. Il est donc important pour le généraliste de connaître les différents types de réaction médicamenteuse, leurs risques et complications éventuelles et quand adresser le patient à un centre de référence.

Rev Med Brux 2019 ; 40 : 218-25

ABSTRACT

Adverse drug reactions include drug hypersensitivity reactions, which can be immunologic (allergic) or non-immunologic. The management of those reactions is frequently difficult, taking into account the fact that for most of the patients drug hypersensitivity reactions are usually not confirmed, and reported by the patients themselves. The activity of the general practitioner is very important in the initial care of drug hypersensitivity reactions and in the orientation of the patient toward an allergology consultation for witnessed or past reactions. It is important to know the different types of drug hypersensitivity reactions, their risks and possible complications and when to refer the patient to a reference Center.

Rev Med Brux 2019 ; 40 : 218-25

Key words : drug allergy, drug hypersensitivity, drug reaction

DEFINITIONS

Une réaction indésirable au médicament est une réaction nocive et involontaire (à des doses usuelles) avec un lien de causalité entre l'utilisation du médicament et la réaction indésirable.

Les réactions d'hypersensibilité médicamenteuse (HSM) sont des effets indésirables des préparations pharmaceutiques (substance active plus excipient) qui ressemblent cliniquement aux réactions allergiques, pour lesquelles un mécanisme immunologique n'a pas été prouvé. Une minorité résultera d'un mécanisme immunologique.

En effet, 80 % des réactions médicamenteuses seront de type A (" on - target "), à savoir dose-dépendantes et prédictibles (toxicité, effets secondaires et interactions médicamenteuses), tandis que les réactions de type B (" off - target ") seront des réactions non dose-dépendantes et non prédictibles, dénommées réactions d'hypersensibilité. Ces dernières

sont soit immunologiques (allergiques) ou non-immunologiques, correspondant aux pseudo-allergies, à l'intolérance ou à l'idiosyncrasie. Les mécanismes pour les réactions non-allergiques pourront être : une libération non-spécifique d'histamine, une accumulation de bradykinine, une activation de complément ou encore une perturbation du métabolisme de l'acide arachidonique.

Les allergies médicamenteuses sont les réactions d'HSM pour lesquelles un mécanisme immunologique humoral et/ou cellulaire a été démontré (anticorps spécifiques / cellules T). En fonction du temps écoulé entre la prise du médicament et l'apparition des symptômes, les allergies médicamenteuses sont classées en immédiates ou retardées. Le délai d'une heure initialement défini ne suffit pas pour départager les réactions immédiates de retardées, certaines réactions immédiates pouvant survenir jusqu'à 6 h après la prise (réactions semi-retardées), de même que certaines réaction retardées pourront se manifester plusieurs heures après la prise du médicament,

notamment en cas de réintroduction (réactions accélérées).

PHYSIOPATHOLOGIE

Les mécanismes physiopathologiques sont basés sur la classification de Gell et Coombs qui inclut 4 groupes (type I-IV). Le type IV est lui-même divisé en 4 sous-classes selon le profil lymphocytaire, cytokinique et des cellules effectrices en cause (tableau 1).

Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques sont multiples et variées. L'atteinte cutanée est généralement au premier plan, allant de la simple urticaire à l'urticaire avec d'autres symptômes et signes associés suggérant l'anaphylaxie ou encore du simple rash jusqu'au décollement cutané étendu, signant la pluralité des mécanismes physiopathologiques impliqués.

Plus de 90 % des toxidermies sont bénignes. Leur traitement, outre l'interruption du médicament suspect, est généralement symptomatique. Elles peuvent être classées en peu sévères (urticaire/angioedème, exanthème maculo-papuleux, érythème pigmenté fixe, SDRIFE - *symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema*) ou sévères (anaphylaxie, pustulose exanthématique aiguë généralisée - PEAG, syndrome de DRESS, syndrome de

Stevens-Johnson - SJS et Nécrolyse épidermique toxique - TEN ou Lyell).

Réactions immédiates

Elles se manifestent en général par de l'urticaire ou de l'angioedème (figure 1), pouvant aller jusqu'à l'anaphylaxie. Les signes cutanéomuqueux peuvent être légers ou absents dans 20 % des cas. En cas d'anaphylaxie avec hypotension, l'urticaire peut apparaître à la remontée tensionnelle.

Les réactions de type immédiat sont dans moins de 10 % des cas dues à une hypersensibilité médiée par des immunoglobulines E (IgE) ou dans une moindre mesure par des IgG. Les plus fréquentes, non allergiques, sont généralement bénignes, exceptions faites pour l'intolérance aux AINS, pour les angioedèmes bradykiniques médicamenteux (ex. : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine - IEC, sartans ; gliptines - inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)) et pour le syndrome de libération des cytokines.

La reconnaissance des signes de gravité est très importante, à la recherche de l'œdème laryngé (dyspnée inspiratoire, hypersialorrhée, dysphonie), du bronchospasme (*wheezing, dyspnée*) ou du choc anaphylactique. L'arrêt du médicament sera essentiel ainsi qu'une prise en charge rapide en cas de manifestations sévères, associant l'administration

Tableau 1 : Classification des réactions d'hypersensibilités immunologiques selon la classification de Gell et Coombs, ainsi que leurs délais d'apparition (d'après Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA *et al.* International Consensus on drug allergy. Allergy. 2014;69(4):420-37).

Type	Type de réponse immune	Physiopathologie	Manifestations cliniques	Chronologie typique de la réaction
I	IgE	Dégranulation des mastocytes et des basophiles	Choc anaphylactique Angioedème Urticaire Bronchospasme	1 à 6 heures après la dernière prise du médicament
II	IgG et complément	IgG et cytotoxicité complément dépendante	Cytopénie	5 à 15 jours après le début du traitement
III	IgM ou IgG et Complément ou FcR	Dépôts des complexes immuns	Maladie sérique Urticaire Vasculite	7-8 jours pour la maladie sérique/ l'urticaire 7-21 jours après le début du traitement pour la vasculite
IVa	Th1 (IFN γ)	Inflammation monocytaire	Eczéma	1-21 jours après le début du traitement
IVb	Th2 (IL-4 et IL-5)	Inflammation éosinophilique	Exanthème maculo-papuleux DRESS	1 à quelques jours après le début du traitement pour l'EMP 2 à 6 semaines après le début du traitement pour le DRESS
IVc	Cellules T cytotoxiques (perforine, granzyme B, FasL)	Apoptose des kératinocytes médiée par CD4 ou CD8	Exanthème maculo-papuleux SJS/NET Exanthème pustuleux	1-2 jours après le début du traitement pour l'érythème pigmenté fixe 4-28 jours après le début du traitement pour SJS/NET
IVd	IL-8 / CXCL8	Inflammation neutrophilique	Pustulose exanthématique aiguë généralisée	Typique 1 à 2 jours après le début du traitement (mais le délai peut être plus long)

Figure 1 : Urticaire.



d'adrénaline, les bronchodilatateurs, la perfusion et éventuellement une corticothérapie systémique et des anti-histaminiques (tableau 2).

Pour les angioedèmes à bradykinine induits par les médicaments, l'arrêt du médicament suspecté est nécessaire (même s'il est pris depuis longtemps) et l'administration de l'acide tranexamique (Exacyl®) pourra apporter un bénéfice.

Un dosage de la tryptase devra être réalisé afin d'appuyer le diagnostic d'anaphylaxie. Il devra être effectué au moment de la réaction, si possible dans les 60 à 90 min (et au plus tard endéans les 6 h), ainsi qu'à son état basal, à distance de l'évènement (> 24 h).

Les médicaments les plus souvent en cause sont

les antibiotiques (particulièrement les pénicillines), les curares, les AINS, le paracétamol et les produits de contraste¹.

Réactions retardées

L'exanthème maculo-papuleux

Il s'agit de la toxidermie la plus fréquente (90 %).

Il survient généralement après 7 à 10 jours de prise médicamenteuse (4-24 jours), plus rapidement si réintroduction (2-3 jours). Pourront s'y associer une pyrexie et une hyperéosinophilie (figure 2). Des signes et symptômes associés seront à rechercher afin d'exclure un syndrome de DRESS, débutant souvent par un exanthème maculo-papuleux. La distinction d'une éruption cutanée survenue suite à une infection virale (notamment plus fréquente chez l'enfant) est difficile. La plupart des réactions cutanées liées à la prise des beta-lactamines chez l'enfant sont non immuno-médiées et une infection virale est souvent mise en cause dans le diagnostic différentiel.

Un phénomène d'intolérance transitoire à un médicament au décours d'une infection est également un diagnostic différentiel. L'incidence de l'éruption cutanée induite par les antibiotiques lors de l'infection aiguë à l'EBV, spécialement lors du traitement avec aminopénicilline, signalée dans le passé (entre 80-100 %), semble être beaucoup plus faible aujourd'hui, environ 30 %². Dans la majorité des cas, le médicament en cause pourra être repris par la suite sans inconvénient. Cependant, l'infection virale peut mener à une sensibilisation médicamenteuse. D'autres virus comme l'HHV-6, le CMV et le VIH ont également été

Tableau 2 : Grades de sévérité de l'hypersensibilité immédiate et traitement (adaptation de Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. Lancet. 1977;1(8009):466-9).

Grades	Symptômes / signes	Traitement
I	Prurit, érythème, urticaire +/- angioedème	Antihistaminiques + corticostéroïdes systémiques si angioedème
II	Symptômes / signes cutanéomuqueux + atteinte d'organe modérée (hypotension, tachycardie, rhinorrhée, dyspnée, wheezing, rauçité de la voix, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales)	Position allongée, avec membres inférieurs surélevés (Trendelenburg). Adrénaline IM 0,5mg (adultes) ; 0,3mg (enfants 6-12 ans) ; 0,15mg (enfants < 6 ans). Bronchodilatateurs de courte durée d'action ; aérosols adrénaline si angioedème laryngé ; oxygène ; remplissage par cristalloïdes ; corticostéroïdes systémiques ; antihistaminiques.
III	Atteinte d'organe sévère menaçant la vie (collapsus cardio-vasculaire, tachycardie/bradycardie, arythmies, bronchospasme, troubles gastro-intestinaux) +/- symptômes/signes cutanéomuqueux qui peuvent être absents ou peuvent apparaître après la remontée tensionnelle	
IV	Arrêt cardio-respiratoire	Réanimation cardio-pulmonaire. Adrénaline 1mg iv toutes les 4 min (adulte) ; 0,01mg/kg iv toutes les 4 min (enfant) Oxygène ; aérosols β2-mimétiques ; remplissage par cristalloïdes ; corticoïdes systémiques iv.

Le traitement de l'anaphylaxie chez la femme enceinte est le même qu'en dehors de la grossesse.

Figure 2 : Exanthème maculo-papuleux.



identifiés comme probables cofacteurs dans les réactions d'hypersensibilités médicamenteuses (HSM). Un traitement par dermocorticoïdes après l'arrêt du médicament permettra généralement une résolution avec desquamation en deux semaines.

Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée (PEAG)

La PEAG se caractérise par l'apparition d'un érythème marqué du tronc et des grands plis, suivi de petites pustules non folliculaires et aseptiques (figures 3 A et B). Le tableau est généralement associé à une importante pyrexie et altération de l'état général ainsi que d'une leucocytose avec neutrophilie et parfois une éosinophilie modérée. Les atteintes systémiques sont observées dans 17 % des cas, incluant l'atteinte hépatique, rénale, pulmonaire et médullaire³.

La guérison avec desquamation superficielle sera de mise dans les 15 jours après l'arrêt du médicament causal, éventuellement accélérée par l'application de dermocorticoïdes.

Les médicaments les plus impliqués sont la pristinamycine, les aminopénicillines, les quinolones, les sulfamides antibactériens, l'hydroxychloroquine, la terbinafine et le diltiazem⁴.

Figures 3 A et B : Pustulose exanthématique aiguë généralisée.



Syndrome Babouin et Symmetrical Drug-Related Intertriginous and Flexural Exanthema (SDRIFE)

Le syndrome Babouin, actuellement inclus sous

le terme de SDRIFE est une éruption érythémateuse des plis de la région périnéale. Les critères de diagnostic sont les suivants : (1) éruption secondaire à l'exposition systémique à un médicament (excluant des allergies de contact), (2) composée d'un érythème bien limité de la région périnéale et des fesses et/ou un érythème en V des régions inguinales et périgénitales, (3) atteinte d'au moins un autre des plis, (4) éruption symétrique et (5) absence de signes et de symptômes systémiques⁵. Plusieurs molécules en sont à l'origine mais les betalactamines, notamment l'amoxicilline, concernent la moitié des cas⁶.

Erythème pigmenté fixe

Il est constitué d'une à plusieurs lésions maculo-papuleuses ovalaires, parfois bulleuses, érythémato-violacées, évoluant généralement vers une forme pigmentée (figure 4). Les lésions sont généralement bien circonscrites et apparaissent dans les 48 h après une réexposition au médicament causal. Lorsque le médicament est réintroduit, les lésions réapparaissent au niveau des sites de lésions initiales avec d'éventuelles nouvelles lésions. En cas de récurrence les lésions pourront être étendues et lorsqu'elles sont bulleuses, elles peuvent être confondues avec un syndrome de Stevens-Johnson. Le médicament causal le plus fréquent est le paracétamol, suivi des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), mais les antibiotiques (betalactamines, quinolones, sulfamides, cyclines, macrolides) et la carbocystéine sont fréquemment en cause^{7,8}.

Erythème polymorphe

Il associe des érosions muqueuses à des lésions en cocarde typiques de prédominance périphérique. Ces cocardes sont constituées de lésions en cible organisée par 3 cercles concentriques (figure 5). Son origine est avant tout infectieuse, notamment avec le HSV ou le *Mycoplasma pneumoniae*, mais peut également être d'origine médicamenteuse. En cas d'érythème majeur, le diagnostic différentiel peut parfois se poser avec un syndrome de Stevens-Johnson.

Figure 5 : Erythème polymorphe (©Dr Ben Saïd, avec autorisation).



Figure 4 : Erythème pigmenté fixe.



Syndrôme de DRESS

Cette toxidermie sévère associe un rash cutané, une hyperéosinophilie et des symptômes systémiques. Elle se particularise par le fait que son délai d'apparition est de 2 à 8 semaines après le début d'administration d'un médicament. On note une forme plus sévère dans la population afro-antillaise.

Elle débute généralement par une pyrexie associée à un rash cutané, le plus souvent un exanthème maculo-papuleux, évoluant généralement en érythrodermie (figure 6). D'autres lésions cutanées peuvent se retrouver, comme des pustules (20 % des cas), des vésiculo-bulles notamment en zones déclives, des cocardes ou du purpura. L'œdème facial est typique mais non systématique. Des adénopathies et au moins

Figure 6 : Syndrome de DRESS (©Dr Ben Saïd, avec autorisation).



un atteinte systémique y sont associées (atteinte hépatique > rénale > pulmonaire > cardiaque et autres). Dans les tests de laboratoire, nous pouvons trouver une hyperleucocytose avec un syndrome pseudo-monucléosique et des lymphocytes atypiques et hyperbasophiles, une hyperéosinophilie et une lymphopénie. Une réactivation des virus de la famille herpes (HHV6/7, Epstein Barr virus et cytomegalovirus) peut également être retrouvée bien qu'inconstante. Il n'existe pas de critères spécifiques pour le diagnostic de DRESS, qui est principalement basé sur des anomalies cliniques et de laboratoire. Il existe néanmoins un score afin de réaliser une validation des cas, proposé par le groupe regiSCAR (*European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reaction*). L'évolution longue avec récurrence sans reprise du médicament causal est fréquente, attribuée aux possibles réactions virales retrouvées dans cette toxidermie.

Les médicaments à haut risque de DRESS sont les médicaments antiépileptiques (tels que la carbamazépine, la lamotrigine, le phénobarbital et la phénytoïne), la minocycline, l'allopurinol et la dapsoné⁹.

Syndrome de Steven-Johnson (SJS) et Lyell – Nécrolyse épidermique toxique (NET)

Il s'agit de la réaction médicamenteuse retardée la plus sévère avec une importante morbidité et mortalité bien que cette dernière se soit améliorée au fil de ces dernières années par leur prise en charge rapide. La différence entre les deux se constitue par le pourcentage d'atteinte cutanée, le syndrome de Steven-Johnson entreprenant moins de 10 %, le syndrome de chevauchement 10 à 30 % et plus de 30 % pour le syndrome de Lyell.

La clinique débutera comme un syndrome grippal avec pyrexie, douleurs ou brûlures des muqueuses, évoluant en érosions muqueuses sur au moins 2 sites et un rash maculo-papuleux à type de pseudo cocardes à prédominance tronculaire. S'en suivra une nécrose

de tout l'épiderme se manifestant par des décollements cutanés (figure 7). Certaines zones érythémato-violacées non décollées pourront éventuellement l'être par la friction du pouce sur la peau atteinte (signe de Nikolski). Tous les épithéliums pourront être touchés avec une éventuelle atteinte trachéo-bronchique ou encore digestive. Une insuffisance rénale fonctionnelle ou organique ou une atteinte hépatique (cytolyse hépatique) pourront s'y associer. Le pronostic vital est corrélé à un score prédictif appelé SCORTEN.

Figure 7 : Nécrolyse épidermique toxique.



Les médicaments pourvoyeurs de SJS/NET sont les sulfamides antibactériens, l'allopurinol, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) de la famille des oxicams et secondairement la névirapine, la lamotrigine, mais aussi la sertraline, le pantoprazole et le tramadol^{10,11}.

L'IMPORTANCE DE LA PRISE EN CHARGE INITIALE: QUELLE DEMARCHE ADOPTER ?

Les réactions médicamenteuses sont fréquentes en consultation de médecine générale. Il sera important de distinguer les réactions de type A, pouvant être gérées au cabinet et celles de types B qui devront éventuellement être référées à un centre spécialisé. Le médecin généraliste devra être capable de reconnaître les différents types d'hypersensibilité médicamenteuse. Le diagnostic étiologique d'une réaction aux médicaments est une démarche complexe marquée par les difficultés d'interprétation de la fièvre et des prodromes, du polymorphisme des éruptions et de l'association simultanée de l'exposition aux médicaments. Le diagnostic repose essentiellement sur des critères de présomption ou d'imputabilité intrinsèque (chronologie, clinique) et extrinsèque (risque propre au médicament).

Il sera important de réaliser une anamnèse poussée, à savoir : la date de la réaction, le nom précis du/des médicament(s), le dosage et l'indication du traitement, la description détaillée de la réaction (avec éventuellement des photographies des lésions cutanées/ muqueuses), le délai d'apparition de la

réaction par rapport à la prise et le délai de résolution après l'arrêt du médicament suspecté, avec éventuellement une desquamation ou des séquelles hyper/hypopigmentées et enfin, la description de la prise en charge.

Il faudra savoir si le médicament a déjà été préalablement pris (prise antérieure potentiellement sensibilisante) et s'il a été repris après la réaction (ou un médicament de la même famille) avec une bonne tolérance. Il sera nécessaire de connaître également les antécédents du patient (par exemple s'il y a un contexte de rhino-sinusite chronique, d'asthme ou d'urticaire chronique, qui peuvent être aggravées par la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens).

Si la réaction survient au cabinet : en plus de ce qui a été précédemment demandé, un examen clinique complet est important, la lésion primaire associée au délai par rapport à la prise du/des médicaments pouvant permettre d'établir le type d'hypersensibilité médicamenteuse et l'éventuel médicament en cause. La réalisation de photographies sera d'une grande aide en cas de difficulté diagnostique pour la mise au point ultérieure. La recherche de signes de gravité doit être systématique, nécessitant dès lors un bilan biologique, l'arrêt des médicaments suspectés et une hospitalisation si elle est positive (figure 8).

Dès la suspicion d'une HSM, les médicaments imputables devront être interrompus et l'éviction des médicaments appartenant à la même classe pharmacologique est nécessaire.

En cas d'EMP sans signes de gravité, il faut réaliser d'emblée un bilan biologique pour exclure une

Figure 8 : Signes de gravités d'une allergie médicamenteuse nécessitant une hospitalisation.

Atteinte muqueuse	Signe de Nikolsky/ Lésions bulleuses/décollement	Oedème de la face
Pustules	Adénopathies	Pyrexie
Douleurs	Extension de l'éruption > 60 %	Altération de l'état général
Dysphonie, sialorrhée, signes de choc		

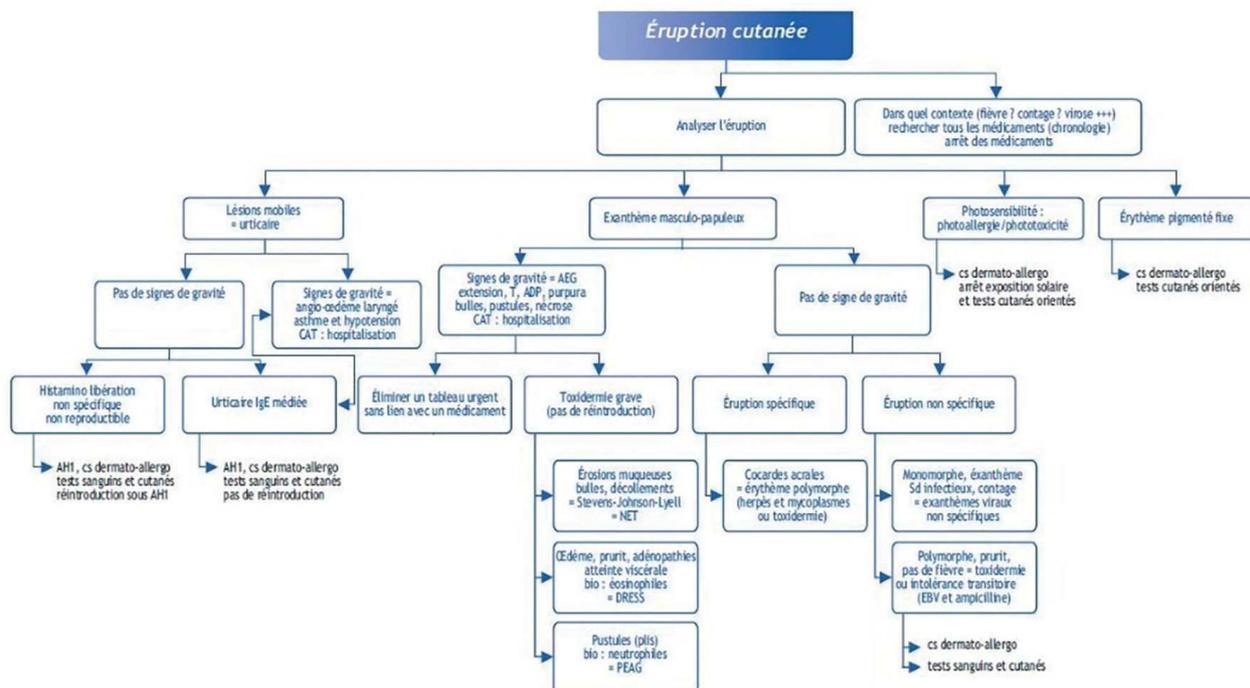
atteinte systémique associée (NFS, fonction rénale et hépatique). Un exanthème maculo-papuleux sans signe de gravité se résoudra assez rapidement avec un traitement par dermocorticoïdes de classe forte. Un contrôle clinique devra être réalisé toutes les 48 h, même pour l'érythème pigmenté fixe (figure 9).

Le bilan allergologique

Un avis spécialisé et un bilan allergologique bien dirigé sont essentiels pour exclure ou confirmer une allergie médicamenteuse.

Le bilan s'effectuera idéalement dans les 6 semaines à 6 mois après la réaction. Il comprend les prick-

Figure 9 : Réaction cutanée chez un patient prenant un médicament. Adapté de Mallet, 2011¹².



AH1 : anti-H1 ; ADP : adénopathie; AEG : altération de l'état général.

tests et des intradermoréactions (IDR) avec lecture immédiate pour les réactions immédiates et des patch-tests et éventuellement des IDR à lecture retardée pour les réactions retardées. Le test de provocation orale (TPO) est considéré comme le " gold-standard " pour le diagnostic de l'allergie médicamenteuse.

Les tests biologiques pourront également aider à prouver l'étiologie médicamenteuse d'une réaction, mais ils ne sont pas standardisés. Les IgE spécifiques (pour une liste restreinte de médicaments) et le test d'activation des basophiles pourront être utilisés pour les réactions immédiates. Le test de transformation lymphocytaire pourra être demandé pour les réactions retardées.

CONCLUSION

Fréquemment rapportées, mais plus rarement confirmées, les allergies médicamenteuses sont des réactions d'hypersensibilité pour lesquelles un mécanisme immunologique a été prouvé. Elles ont des manifestations cliniques différentes (avec une sévérité variable) en fonction du mécanisme physiopathologique sous-jacent. La reconnaissance des différentes présentations cliniques (avec la recherche systématique des signes de gravité) et l'anamnèse détaillée incluant la relation chronologique entre la réaction et la prise médicamenteuse sont importantes pour la prise en charge immédiate et le bilan allergologique réalisé ultérieurement.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Renaudin JM, Beaudouin E, Ponvert C, Demoly P, Moneret-Vautrin. Severe drug-induced anaphylaxis: analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010. *Allergy*. 2013;68:929-37.
2. Dibek Misirlioglu E, Guvenir H, Ozkaya Parlakay A, Toyran M, Tezer H, Catak AI *et al*. Incidence of Antibiotic-Related Rash in Children with Epstein-Barr Virus Infection and Evaluation of the Frequency of Confirmed Antibiotic Hypersensitivity. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;176(1):33-8.
3. Hotz C, Valeyrie-Allanore L, Haddad C, Bouvresse S, Ortonne N, Duong TA *et al*. Systemic involvement of acute Generalized exanthematous pustulosis: a retrospective study on 58 patients. *Br J Dermatol*. 2013;169:1223-32.

4. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bavinck JN, Naldi L *et al*. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol*. 2007;157:989-96.
5. Barbaud A. Prise en charge globale des toxidermies. *Ann Dermatol Venereol*. 2007;134:391-401.
6. Hausermann P, Harr T, Bircher AJ. Baboon syndrome resulting from systemic drugs: is there strife between SDRIFE and allergic contact dermatitis syndrome? *Contact Dermatitis* 2004;51:297-310.
7. Brahimi N, Routier E, Raison-Peyron N, Tronquoy AF, Pouget-Jasson C, Amar-ger S *et al*. A three-year analysis of fixed drug eruptions in hospital settings in France. *Eur J Dermatol*. 2010;20:461-4.
8. Lebrun-Vignes B, Jean-Pastor MJ, Association française des centres régionaux de pharmacovigilance, Groupe toxidermie de la Société française de dermatologie. Étude des 307 cas d'érythème pigmenté fixe enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance. *AnnDermatolVenereol*. 2008;135S:A97-8.
9. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D *et al*. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol*. 2013;169:1071-80.
10. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T *et al*. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med*. 1995;333:1600-7.
11. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN *et al*. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol*. 2008;128:35-44.
12. Mallet A. Réaction cutanée chez un enfant qui prend un médicament. *Archives de pédiatrie*. 2011;18(5 suppl 2):40.

Correspondance :

G. DUPIRE
CHU Brugmann
Clinique d'Immuno-Allergologie
Place A. Van Gehuchten, 4
1020 Bruxelles
E-mail : gwendy.dupire@chu-brugmann.be

Travail reçu le 16 mai 2019 ; accepté dans sa version définitive le 6 juin 2019.