

■ Revues générales

Toxidermies chez le sujet âgé

RÉSUMÉ: Les toxidermies sont fréquentes chez le sujet âgé. La polymédication en est un facteur favorisant et l'enquête médicamenteuse est souvent délicate. Il faut rechercher l'automédication, fréquente chez le sujet âgé. De plus, les comorbidités du sujet âgé et le vieillissement physiologique peuvent modifier l'élimination des médicaments, en particulier en cas d'insuffisance rénale.

Devant un exanthème maculopapuleux, il faut arrêter le plus précocement possible le ou les médicaments imputables et rechercher des signes de gravité en rapport avec un DRESS ou une nécrolyse épidermique toxique, qui sont de plus mauvais pronostic et qui ont un taux de mortalité plus élevé chez le sujet âgé.

Devant une éruption eczématoïde chronique, il faut rechercher l'introduction d'un médicament inducteur (inhibiteurs calciques, diurétiques thiazidiques, statines...) jusque 3 mois avant le début de l'éruption. Le mécanisme physiopathologique semble être d'origine pharmacologique, expliquant la négativité des tests épicutanés dans ces éruptions. L'arrêt du médicament ne permet pas toujours la résolution de ces éruptions eczématoïdes.



F. TÉTART

Clinique Dermatologique
et Centre Erik Satie d'Allergologie,
Hôpital Charles-Nicolle, CHU de ROUEN.

Les toxidermies sont l'un des effets indésirables médicamenteux les plus fréquents. Si les toxidermies ne représentent que 1,4 % des motifs de consultations des sujets âgés en dermatologie [1], leur survenue est fréquente lors des hospitalisations et représenteraient 5 à 20 % des hospitalisations selon les études [2, 3]. Toutes les présentations cliniques peuvent se voir chez les sujets âgés. Les exanthèmes maculopapuleux (EMP) et les éruptions eczématoïdes induites par un médicament sont les deux formes cliniques les plus fréquentes. Les toxidermies sévères de type DRESS et nécrolyse épidermique toxique sont rares mais graves car de moins bon pronostic chez le sujet âgé.

Facteurs de risque de survenue de toxidermies et particularités du sujet âgé

Les sujets âgés peuvent présenter de nombreuses comorbidités. Selon le rapport de l'OMS de 2018, un patient

sur quatre, âgé de 70 à 85 ans, présente au moins cinq maladies chroniques de manière simultanée [4]. Ces maladies chroniques se rajoutent aux effets physiologiques du vieillissement.

La **pharmacocinétique du médicament** est en effet modifiée chez le sujet âgé du fait du vieillissement physiologique. Le changement de la composition corporelle modifie le volume de distribution. La réduction des masses musculaires induit une diminution du secteur hydrique corporel de 10 à 15 % et ainsi une augmentation de la concentration des molécules hydrophiles. L'augmentation de la masse grasse de 20 à 40 % augmente le volume de distribution et l'élimination prolongée des molécules lipophiles. La diminution de la filtration glomérulaire est à prendre en compte pour les médicaments à excréption rénale. Le vieillissement rénal est très hétérogène d'un sujet à l'autre en fonction des comorbidités telles que l'hypertension artérielle, le diabète, les comorbidités vasculaires. Le lien entre

■ Revues générales

vieillissement hépatique, modification enzymatique et métabolisme du médicament est moins clair [5].

Par ailleurs, la **polymédication**, définie par la prise simultanée de plus de cinq médicaments différents, est particulièrement fréquente chez le sujet âgé. Cette polymédication est un facteur de risque bien connu de survenue d'effets indésirables médicamenteux. Dans une étude de 2016, les patients âgés hospitalisés pour effets secondaires médicamenteux prenaient un nombre de traitements significativement supérieur aux patients hospitalisés pour un autre motif: 7,9 traitements vs 3,3 [7].

L'automédication est également fréquente chez le sujet âgé. Elle peut à la fois concerner des médicaments en vente libre et des médicaments précédemment prescrits, inutilisés et conservés dans l'armoire à pharmacie. Les médicaments concernés sont, la plupart du temps, des antalgiques (paracétamol et/ou anti-inflammatoires stéroïdiens), des anxiolytiques ou hypnotiques, des laxatifs, des produits issus des médecines alternatives (phytothérapie, homéopathie...). La prévalence de l'automédication est difficile à évaluer et varie de 20 à 60 %, selon les études [8].

Le vieillissement physiologique de la peau entraîne un amincissement de l'épiderme et une moindre cicatrisation. La couche cornée peut devenir hyperkératosique et parakératosique, donnant un aspect de peau sèche et squameuse. La fonction "barrière cutanée" en est altérée. L'immunosénescence est

responsable de l'augmentation des maladies infectieuses et de l'auto-immunité chez le sujet âgé. Elle concerne à la fois l'immunité innée et l'immunité adaptative [6].

Enfin, il existe chez le sujet âgé un biais de mémoire : parfois, un antécédent d'hypersensibilité dans l'enfance est oublié et non mentionné. Ainsi, dans une étude rétrospective récente chez les sujets de plus de 75 ans hospitalisés en dermatologie pour une toxidermie, 21 % d'entre elles étaient évitables si les antécédents d'hypersensibilité du patient (en particulier antécédent d'allergie à la pénicilline) avaient été bien signalés et pris en compte (**tableau I**) [9].

Prise en charge d'un exanthème maculopapuleux chez le sujet âgé

L'EMP est la forme la plus fréquente d'hypersensibilité retardée et représente 65 % des toxidermies du sujet âgé. Les médicaments les plus fréquemment imputables sont les antibiotiques, les anti-inflammatoires non-stéroïdiens et les produits de contraste iodés [10]. L'EMP est une forme bénigne mais il faut toujours rechercher des signes de gravité en faveur d'une toxidermie grave débutante [11]. Ces signes de gravité sont : fièvre $\geq 39^{\circ}\text{C}$, sensation de malaise général, adénopathies, nausées, vomissements, arthralgies, myalgies, érythrodermie, infiltration cutanée, douleurs cutanées, décollement cutané traduit par le signe de Nikolski, atteinte muqueuse, hyperéosinophilie $> 1\,500/\text{mm}^3$,

lymphocytose hyperbasophile, neutropénie, transaminases élevées à plus de trois fois la normale, créatininémie supérieure à 1,5 fois la valeur de base.

La présentation clinique est peu différente chez le sujet âgé par rapport au sujet jeune. Les lésions sont souvent plus purpuriques au niveau des membres inférieurs en raison d'une insuffisance veineuse.

Il faut tenir compte des **modifications pharmacocinétiques chez le sujet âgé au moment d'établir l'imputabilité des médicaments** et considérer un éventuel allongement de la demi-vie d'élimination du médicament en cas d'insuffisance rénale. L'enquête médicamenteuse est également plus délicate chez le sujet âgé en raison de polymédication et de l'automédication qu'il faut bien rechercher à l'interrogatoire.

La prise en charge de l'EMP chez le sujet âgé n'est pas codifiée et, notamment, il n'existe pas de critères d'hospitalisation clairement définis. Dans notre expérience, lorsqu'une toxidermie survient chez un sujet âgé vivant au domicile et non isolé, en l'absence de comorbidités majeures, l'EMP peut être pris en charge au domicile avec une surveillance. Chez une personne isolée, une prise en charge par une infirmière au domicile peut être prescrite, afin d'assurer les soins locaux ("pommadage") et la surveillance. En cas de comorbidités telles qu'une insuffisance rénale, une cardiopathie ou un diabète, une hospitalisation peut être utile pour prévenir et prendre en charge une éventuelle décompensation. Lorsque l'EMP survient chez un sujet âgé institutionnalisé, si la personne est très fragile, il peut être décidé de la maintenir dans son milieu habituel pour éviter une désorientation et une confusion. En revanche, en cas de signes de gravité multiples et de nécessité de soins locaux trop lourds pour l'institution, une courte hospitalisation en dermatologie pour passer la phase aigüe peut être justifiée [12].

- Comorbidités
- Vieillissement physiologique (notamment, insuffisance rénale physiologique)
- Vieillissement cutané (atrophie de l'épiderme, défaut de cicatrisation)
- Polymédication
- Automédication
- Rechercher des antécédents d'hypersensibilité médicamenteuse

Tableau I: Caractéristiques du sujet âgé à considérer lors de la survenue d'une toxidermie.

Prise en charge des toxidermies sévères chez le sujet âgé

Il y a très peu de données sur la prise en charge des toxidermies sévères chez le sujet âgé.

Le DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) est la toxidermie sévère la plus fréquente. Parmi les médicaments les plus fréquemment imputables, on retrouve l'allopurinol et les antiépileptiques qui sont des médicaments prescrits respectivement pour la goutte, l'épilepsie et les douleurs neuropathiques, comorbidités particulièrement fréquentes chez les sujets âgés. La mortalité du DRESS est évaluée entre 10 et 20 %. Le score composite de sévérité et d'aide à la décision thérapeutique proposé par Shiohara prend en compte l'âge du patient, ce qui suggère que les DRESS survenant chez le sujet âgé sont plus sévères et de moins bon pronostic [13].

Les nécroses épidermiques toxiques (syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell) sont rares mais très graves et plus sévères chez les sujets âgés. Le taux de mortalité est de 23 % à 6 semaines et de 34 % à 1 an. L'âge est également pris en compte dans le score pronostic SCORTEN. Le taux de mortalité plus élevé à 3 mois semble lié aux comorbidités sévères et à l'âge plus élevé alors que le taux de mortalité dans les premières semaines d'évolution semble plutôt lié à la sévérité de la nécrose [14].

Prise en charge d'une éruption eczématisiforme induite par un médicament chez le sujet âgé

L'eczéma est l'un des motifs les plus fréquents de consultation en dermatologie pour le sujet âgé. Après avoir éliminé les diagnostics différentiels les plus fréquents (gale, mycosis fongoïde, pemphigoïde bulleuse prébulleuse,

carcinose, carences nutritionnelles, dermatite atopique du sujet âgé), il convient de rechercher une prise médicamenteuse. Une étude menée par Morin *et al.* en 2002 montre une association possible entre la prise de médicaments anti-hypertenseurs et la survenue d'une éruption eczématisiforme chronique du sujet âgé [15]. Dans cette étude rétrospective, 89 sujets âgés de plus de 65 ans étaient inclus : pour 42 % d'entre eux, aucune étiologie n'était identifiable. Chez ces derniers, il était noté une photodistribution des lésions, une polymédication et on retrouvait volontiers une prise d'antihypertenseurs : inhibiteurs calciques, diurétiques, IEC et dérivés nitrés. Le délai entre la prise médicamenteuse et l'apparition de l'éruption eczématisiforme était de 3 mois en moyenne pour les inhibiteurs calciques.

Une étude cas-témoin française datant de 2007 montrait une association significative entre la prise d'inhibiteurs calciques et la survenue d'éruptions eczématisiformes du sujet âgé (OR ajusté 2,5 ; IC95 % : 1,3-4,6) [16]. Une étude américaine incluant 94 patients confirme cette association avec les inhibiteurs calciques mais aussi avec les diurétiques thiazidiques [17].

Le mécanisme physiopathologique n'est pas complètement compris. Un gradient calcique au sein de l'épiderme serait altéré par le vieillissement cutané ; la prise des inhibiteurs calciques chez le sujet âgé pourrait aggraver cette altération et entraîner un dysfonctionnement de la barrière épidermique et la survenue d'un eczéma. De la même façon, les canaux sodiques de la peau jouent un rôle dans la différenciation des kératinocytes de l'épiderme. Ainsi, l'utilisation de diurétiques thiazidiques qui bloquent le cotransport sodium-chlore peut aussi modifier la différenciation épidermique. Le rôle des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARAII) a été évoqué également dans une série rétrospective de 23 patients

âgés de 66 à 87 ans. [18]. Trois cas d'eczéma généralisé ont été rapportés chez des patients âgés prenant des statines. L'hypothèse physiopathologique évoquée ici est la modification de la barrière cutanée par diminution de la biosynthèse du cholestérol dans la peau sous l'effet des statines. Cet effet serait plus fréquent chez les patients atopiques chez qui les céramides de l'épiderme sont déjà altérés [19]. Quatre cas de toxidermies eczématisiformes au clopidogrel ont également été rapportés en 2012 [20]. Le mécanisme physiopathologique retenu dans ces éruptions eczématisiformes est probablement un effet pharmacologique des molécules sur une peau déjà altérée par le vieillissement physiologique (**tableau II**).

Dans les différentes études, il est décrit que l'arrêt du médicament s'accompagne d'une régression des lésions. Dans une étude récente confirmant le rôle des inhibiteurs calciques et des statines, l'arrêt du médicament n'est pas un facteur associé à la guérison de l'eczéma [21]. En pratique clinique, il n'est en effet pas rare que l'arrêt du médicament n'améliore que partiellement l'eczéma. Ainsi, dans les éruptions eczématisiformes chroniques du sujet âgé, l'arrêt du médicament suspect peut se discuter en fonction de la balance bénéfice/risque.

Des dermocorticoïdes sont souvent prescrits pour soulager le patient des démangeaisons. Il peut être nécessaire de prescrire une photothérapie, ou de faibles doses de méthotrexate [22], voire

- Inhibiteurs calciques
- Diurétiques thiazidiques
- IEC
- ARAII
- Statines
- Dérivés nitrés
- Clopidogrel

Tableau II: Principaux médicaments imputables dans les éruptions eczématisiformes du sujet âgé (liste non exhaustive).

Revues générales

POINTS FORTS

- L'exanthème maculopapuleux et l'éruption eczématifforme induits par un médicament sont les deux toxidermies les plus fréquentes chez le sujet âgé.
- Les toxidermies sévères de type DRESS et nécroses épidermiques toxiques sont de moins bon pronostic chez le sujet âgé.
- Les tests épicutanés sont souvent négatifs dans les éruptions eczématifformes en raison d'un probable mécanisme pharmacologique.
- L'arrêt et la contre-indication du médicament imputable dans les éruptions eczématifformes du sujet âgé doivent être discutés au cas par cas en fonction de la balance bénéfice/risque car l'arrêt du médicament n'est pas toujours associé à une guérison de l'eczéma.

des immunomodulateurs tels que le dupilumab [23] dans un souci d'épargne cortisonique.

de 75 ans [24, 25]. Les tests cutanés semblent rentables chez le sujet âgé avec 42 % de tests positifs [25].

Intérêt d'une exploration allergologique chez le sujet âgé

Proposer une exploration allergologique est toujours possible chez le sujet âgé. Cependant, il est important de noter que les tests allergologiques ne semblent pas justifiés chez les patients âgés présentant une éruption eczématifforme chronique pour laquelle le mécanisme physiopathologique semble pharmacologique et non immunologique.

Une exploration allergologique est possible dans les EMP et toxidermies graves du sujet âgé. Elle comporte des tests épicutanés, des intradermoréactions aux médicaments suspects et apparentés, puis une réintroduction médicamenteuse en fonction des résultats et de la balance bénéfice/risque. Celle-ci ne peut avoir lieu que chez un patient conscient, cohérent, calme et non déambulant, capable de donner son consentement et capable de signaler une sensation de malaise, un prurit, ce qui correspond à environ la moitié des patients de plus

BIBLIOGRAPHIE

1. YALÇIN B, TARNER E, GÜRR Toy G *et al.* The prevalence of skin diseases in the elderly: analysis of 4099 geriatric patients. *Int J Dermatol*, 2006;45: 672-676.
2. GHOLAMI K, SHALVIRI G. Factors associated with preventability, predictability and severity of adverse drug reactions. *Ann Pharmacother*, 1999;33:236-240.
3. GURWITZ JH, FIELD TS, HARROLD LR *et al.* Incidence and preventability of adverse drug reactions events among older persons in the ambulatory setting. *J Am Med Inform Assoc*, 2004;11:492-498.
4. OMS. Rapport Mondial sur le vieillissement et la santé. <http://www.who.int/ageing/publications/world-report-2015/fr/>
5. MAC LEAN AJ, LE COUTEUR DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev*, 2004;56: 163-184.
6. CARUSO C, BUFFA S, CANDORE G *et al.* Mechanisms of immunosenescence. *Immune Ageing*, 2009;6:10.
7. ROUTLEDGE PA, O'MAHONY MS, WOODHOUSE KW. Adverse drug reactions in elderly patients/ Adverse drug reactions in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol*, 2003;57:121-126.
8. JEREZ-ROIG J, MEDEIROS LFB, SILVA VAB *et al.* Prevalence of self-medication and associated factors in an elderly population: a systematic review. *Drugs Aging*, 2014;31:883-896.
9. LAGASSY M, CARVALHO P, JOLY P *et al.* Toxidermies du sujet âgé en service de dermatologie, une étude descriptive. *Rev Fr Allergologie*, 2022;62:319-320.
10. TUCHINDA P, CHULAROJANAMONTRI L, SUKAKUL T *et al.* Cutaneous adverse drug reactions in the elderly: a retrospective analysis in Thailand. *Drugs Aging*, 2014;8:15-824.
11. INCEN-HOUZ-ORO S, TÉTART F, MILPIED B. Prise en charge d'un exanthème maculopapuleux. *Ann Dermatol Venereol*, 2021;1:114-117.
12. TÉTART F, VALOIS A, BAUVIN O *et al.* Prise en charge d'une toxidermie chez le sujet âgé. *Ann Dermatol Venereol*, 2022;2:471-476.
13. SHIOHARA T, MIZUKAWA Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/ drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms(DRESS): an update in 2019. *Allergol Int*, 2019;301-308.
14. SEKULA P, DUNANT A, MÖCKENHAUPT M *et al.* Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *J Invest Dermatol*, 2013;1197-1204.
15. MORIN C, JOLY P, COURVILLE P *et al.* Chronic eczematiform eruption in the elderly. *Ann dermatol Venereol*, 2002; 129:19-22.
16. JOLY P, BENOIT-CORVEN C, BARICAULT S *et al.* Chronic eczematous eruptions in the elderly are associated with chronic exposure to calcium channel blockers. *J Invest Dermatol*, 2007;127:2766-7271.
17. SUMMERS E, BINGHAM CB, DAHLE KW *et al.* Chronic eczematous eruptions in the aging. Further Support for an association with exposure to calcium channel blockers. *JAMA Dermatol*, 2013; 149:814-818.
18. VENA GA, CASSANO N, COCO V *et al.* Eczematous reactions due to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2013; 35:447-540.
19. KRASOVEC M, ELSNER P, BURG G. Generalized eczematous skin rash possibly due to HMG-CoA Reductase inhibitors. *Dermatol*, 1993;186:248-252.
20. AL SAIF F, TÉTART F, MASSY N *et al.* Toxidermies eczématifformes au clopidogrel: à propos de quatre cas. *Ann Dermatol Venereol*, congrès des

- Journées Dermatologiques de Paris 2012.
21. BOUTEILLER J, GROSJEAN J, DELAUNAY J *et al.* Eruptions eczématisiformes du sujet âgé : quelle imputabilité médicamenteuse ? *Revue Française d'Allergologie*, 2022; 62:319.
22. TETART F, JOLY P. Low doses of methotrexate for the treatment of chronic eczema in the elderly. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011;25:1364-1365.
23. BRUMMER GC, WANG LT, SONTHEIMER RD. A possible role for dupilumab (Dupixent) in the management of idiopathic chronic eczematous eruption of aging. *Dermatol Online J*, 2018;24:3.
24. CASTEL M, BAUVIN O, CARVALHO P *et al.* Rentabilité et faisabilité des explorations des hypersensibilités médicamenteuses chez les sujets de plus de 75 ans. *Revue française d'allergologie*, 2019;59:274-275.
25. JIMENEZ-RODRIGUEZ TW, BLANCA-LOPEZ N, SORIANO-GOMIS V *et al.* Allergological study of 565 elderly patients previously labelled as allergic to penicillins. *J Asthma Allergy*, 2019;12:421-345.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.