

<div data-bbox="124 181 719 286" data-label="Section-Header"> <h1>TD: Conduite à tenir devant une toxidermie</h1> </div> <div data-bbox="357 322 485 358" data-label="Text"> <p>Pr. Gasmi</p> </div>	<div data-bbox="1090 47 1252 96" data-label="Section-Header"> <h2>Objectifs</h2> </div> <div data-bbox="844 203 1469 356" data-label="List-Group"> <p>3. Conduite à tenir devant une toxidermie ?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Identifier une toxidermie et en écarter les principaux diagnostics différentiels. - Identifier les signes de gravité d'une toxidermie. - Adopter une prise en charge adéquate devant une toxidermie. </div>
<div data-bbox="327 580 521 616" data-label="Section-Header"> <h2>Introduction</h2> </div> <div data-bbox="78 633 788 1097" data-label="List-Group"> <ul style="list-style-type: none"> • Les toxidermies: motif fréquent d'appel ou de consultation. • Elles regroupent principalement les toxidermies d'hypersensibilité • Tableau clinique: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Rash bénin ne contre-indiquant pas le traitement <input type="checkbox"/> Tableaux cliniques sévères mettant en jeu le pronostic vital: choc anaphylactique et les nécrolyses épidermiques. • Diagnostic: éléments d'anamnèse, description sémiologique précise des lésions. • L'exploration allergologique des toxidermies s'est largement développée ces dernières décennies et elle doit maintenant être beaucoup plus largement réalisée. • Leur prise en charge ne doit pas être négligée et cela dès la phase initiale: arrêt du médicament responsable et mesures symptomatiques et de réanimation </div>	<div data-bbox="1051 580 1292 616" data-label="Section-Header"> <h2>Physiopathologie</h2> </div> <div data-bbox="825 667 1513 1052" data-label="List-Group"> <ul style="list-style-type: none"> • Divers mécanismes physiopathologiques peuvent intervenir pour permettre l'activation des médiateurs cellulaires et humoraux de l'immunité acquise. • Ils se répartissent de façon schématique selon quatre grands types d'hypersensibilité selon la classification de Gell et Coombs : <ul style="list-style-type: none"> type I: réactions immédiates humorales IgE médiée (urticaire, angioedème) ; type II: réactions cytotoxiques directes (thrombopénie) ; type III: réactions à complexes immuns (vascularites) ; type IV: réactions retardées à médiation cellulaire (exanthèmes maculopapuleux, érythème pigmenté fixe). </div>
<div data-bbox="301 1140 542 1176" data-label="Section-Header"> <h2>Physiopathologie</h2> </div> <div data-bbox="68 1211 788 1512" data-label="Text"> <p>Le lymphocyte T spécifique apparaît être au centre de la réaction toxidermique de type IV,</p> <p>Les autres médiateurs: plusieurs sous-types d'hypersensibilité utilisant différentes voies possibles d'activation en aval :</p> <p>IVa : activation des macrophages par le biais de l'interféron gamma et du TNF alpha ;</p> <p>IVb : activation des éosinophiles via les interleukines 5,4 et 13 ;</p> <p>IVc : impliquant le granzyme B</p> <p>IVd : lié aux polynucléaires neutrophiles peut ainsi, au sein du type IV,</p> </div>	<div data-bbox="1023 1140 1308 1176" data-label="Section-Header"> <h2>Tableaux cliniques</h2> </div> <div data-bbox="813 1180 1522 1675" data-label="List-Group"> <ul style="list-style-type: none"> • L'expression clinique est polymorphe pouvant réaliser des tableaux bénins ou graves mettant en jeu le pronostic vital. • On distingue: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Urticaire et angiooedèmes ▪ Exanthème maculopapuleux ▪ Photosensibilité ▪ « Symmetrical drug-related intertriginous andflexural exanthema » (SDRIFE) ou syndrome babouin ▪ Érythème pigmenté fixe ▪ Pustulose exanthématique aiguë généralisée ▪ Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms » ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ▪ Syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique ▪ Vascularite médicamenteuse ▪ Dermatose à immunoglobuline A linéaire médicamenteuse ▪ Autres: quelques tableaux cliniques sont en limite de la définition de toxidermie. Ainsi, il existe des pemphigus et des lupus médicamenteux </div>
<div data-bbox="292 1899 541 1935" data-label="Section-Header"> <h2>Tableaux graves</h2> </div>	<div data-bbox="882 1684 1498 1720" data-label="Section-Header"> <h2>Angio-oedèmes et choc anaphylactique</h2> </div> <div data-bbox="813 1731 1513 2121" data-label="List-Group"> <ul style="list-style-type: none"> • représentent une forme profonde d'urticaire dont certaines localisations muqueuses donnent des tableaux alarmants, en particulier oropharyngés. • Clinique: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Signes généraux : fièvre, arthralgies, troubles digestifs ou neurologiques. <input type="checkbox"/> un oedème érythémateux des paupières, des lèvres, des oreilles et/ou des muqueuses. <p>Anaphylaxie avec mise en jeu du pronostic vital: collapsus, hypotension, bronchospasme ou spasme laryngé.</p> </div> <div data-bbox="1235 1809 1546 2087" data-label="Image"> </div>

Pustulose exanthématique aiguë généralisée

- Terrain génétique (DITRA, voie de l'interleukine 36)
- Apparaît souvent très rapidement dès les premières heures de prise (délai jusqu'à 3 semaines).
- Aspect stéréotypé
- Fièvre et atteinte de l'état général
- Eruption érythémateuse débutant aux plis (aisselles, aines) avant de s'étendre: en nappes scarlatiniformes
- Sur laquelle sont présentes de nombreuses petites pustules superficielles non folliculaires (amicrobiennes, lactescentes "tête d'épingle".
- Histologie: intra-épidermique ou sous-cornée)



Ingen-Housz-Oro, S. Synthèse clinique Toxidermies. 26 octobre 2023
François PILLON. Les toxidermies, quand le médicament est en cause. Actualités pharmaceutiques. 44 • n° 543 • février 2015

- Bilan:
- NFS: hyperleucocytose est à polynucléaires neutrophiles, voire éosinophiles,
- Atteinte hépatique ou rénale.
- Molécules en cause:
- Antibiotiques: Pristinamycine, Amoxicilline, Quinolones, Sulfamides
- Terbinafine, Diltiazem, etc. inhibiteurs calciques carbamazépine
- Diagnostic différentiel: Psoriasis pustuleux.
- TRT: Arrêt du médicament causal + corticothérapie locale, voire parfois générale.
- La guérison se fait en environ deux semaines au prix d'une desquamation

Syndrome Dress: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

- Syndrome Dress est une toxidermie sévère en particulier du fait:
- Atteintes viscérales graves
- Evolution prolongée pouvant être émaillée de rechutes
- Son délai de survenue est:
- Assez prolongé de trois semaines à trois mois à partir du début des prises d'un traitement continu.
- Il est parfois plus long, la toxidermie faisant alors suite à une augmentation de posologie.
- Divers produits sont incriminés :
- Ranélate de strontium: Pretolos,
- Antiépileptiques,
- Sulfamides, Cyclines,
- Allopurinol
- Certains antiviraux (télaprévir).

- Syndrome Dress associe:
- Eruption étendue sévère, infiltrée, très prurigineuse,
- Fièvre élevée,
- Adénopathies multiples,
- Altération état général
- Pharyngite
- Hyperéosinophilie à 1 500/mm3,
- Atteintes viscérales graves (hépatite, myocardite, pneumopathie et néphropathie interstitielles...)



Eruption: DRESS Syndrome



Ingen-Housz-Oro, S. Synthèse clinique Toxidermies. 26 octobre 2023 -
J.-L. Bourrain Annales de dermatologie et de vénéréologie (2019) 146, 740-755

Critères diagnostiques de drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) (d'après Kar-dan)					
Score	-1	0	1	2	Total
Fièvre	Non	Oui			-1 à 0
Adénopathies		Non	Oui		0 à 1
Eosinophilie		Non	0,7 à 1,5	> à 1,5	0 à 2
% polynucléaires éosinophiles si leuco < 4			10 à 20 %	> 20 %	
Lymphocytes atypiques			Oui		0 à 1
Atteinte cutanée		Non	> 50 %	Oui	-2 à 2
Surface atteinte					
Évocatrice DRESS					
Biopsie suggestive	Non	Oui			
Foie		Non	Oui		0 à 2
Rein		Non	Oui		
Poumon		Non	Oui		
Muscle/cœur		Non	Oui		
Pancréas		Non	Oui		
Autre		Non	Oui		
Atteinte systémique					
Résolution > 15 jours		Non	Oui		-1 à 0
Évaluation autres causes : si aucun ou au moins 3 négatifs			Oui		0 à 1
AAN					
Hémocultures					
Sérologies hépatites A, B, C					
Chlamydiae/mycoplasme					
Score total					-4 à 9

AAN : anticorps antinucléaires. < 2 : diagnostic exclu ; 2-3 : probable ; 4-5 : possible ; > 5 : certain.

Nécrolyse épidermique toxique

- En fonction de la surface lésée, plusieurs syndromes sont évoqués :
- Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) si moins de 30 % du corps sont touchés, avec vésicules et bulles de petite taille, souvent distinctes et peu de décollements ;
- Syndrome de Lyell si plus de 50 % du corps est atteint.
- Si l'atteinte concerne entre 30 et 50 % de la surface du corps, le syndrome est qualifié d'intermédiaire.



Ingen-Housz-Oro, S. Synthèse clinique Toxidermies. 26 octobre 2023 -

- Forme très grave de toxidermie qui débute environ dix jours après le début du traitement,
- Erythème fébrile, avec brûlures oculaires,
- Pharyngite, oedèmes localisés (lobes des oreilles, plantes des pieds).
- Rapidement, en quelques heures, le tableau caractéristique est constitué :
- Erosions muqueuses multiples, hémorragiques,
- Eclotions de bulles cutanées
- Des lambeaux d'épiderme se détachent à la moindre pression. C'est le caractéristique signe de Nikolsky.



- Risque de mortalité est situé aux alentours de 20-25 : Infection ou détresse respiratoire aiguë.
- La réépidermisation:
- En moins d'un mois,
- Séquelles cicatricielles: oculaires (synéchies, baisse de l'acuité visuelle, cécité) et cutanées.

A. BARBAUD. Prise en charge globale des toxidermies. Ann Dermatol Venerol. 2007;134:391-401

Les autres formes cliniques de toxidermies

D'autres toxidermies, moins alarmantes mais également très gênantes, sont rencontrées:

Les érythèmes

Manifestations cliniques devant faire évoquer une toxidermie grave.			
Signe clinique	Peut évoquer une pustulose exanthématique aiguë généralisée	Peut évoquer un DRESS	Peut évoquer une nécrolyse épidermique (syndrome de Stevens-Johnson/Lyell)
Fièvre, altération de l'état général	X	X	X
Pharyngite		X	X
Exanthème prédominant dans les grands plis	X		
Pustules	X	± (visage)	
Infiltration cutanée, œdème du visage		X	
Macules purpuriques, pseudo-coccardes			X
Vésicules, bulles		± (par œdème)	X
Signe de Nikolsky	± (pseudo-Nikolsky par confluence des pustules)		X
Érosions des muqueuses			X

Exanthèmes maculopapuleux

- Sont très souvent observés
- **Clinique:** Eruption survient 4 à 15 jours après le début du traitement: tronc et racines des membres, puis continue de s'étendre.
- **Lésions:**
 - Macules roses, rouges morbiliformes,
 - purpuriques,
 - Plages scarlatiniformes,
 - Papules isolées ou regroupées en placards oedémateux,
 - Prurit étant d'intensité variable.
 - La fièvre +/-
 - Muqueuses respectées.

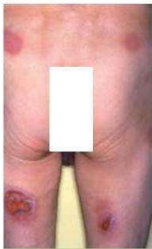


Ingen-Housz-Oro, S. **Synthèse clinique** Toxidermies. 26 octobre 2023 -

- **Evolution:** desquamation en quelques jours.
- **Médicaments en cause:**
 - Antibiotiques (sulfamides, aminopénicillines, céphalosporines, antituberculeux),
 - les antiépileptiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens
 - (AINS) et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC).

L'érythème pigmenté fixe (EPF)

- Dermatose de cause exclusivement médicamenteuse,
- Début précoce, dans les 48 premières heures suivant la prise du médicament responsable.
- Apparaissent quelques plaques rouge sombre, éventuellement pigmentées, arrondies ou polycycliques, de quelques centimètres, infiltrées, parfois douloureuses, surmontées d'une bulle.



Erythème pigmenté fixe dû à une cycline



Erythème pigmenté fixe bulleux généralisé.



- Elles s'estompent en quelques jours
- L'autre fait caractéristique est la récurrence sur les mêmes sites dans les 24 à 96 heures en cas de nouvelle exposition à la molécule en cause Le visage,
- les lèvres et les extrémités des membres sont les sites habituels.
- **Médicaments en cause:** phénolphtaléine, les barbituriques, les cyclines, la carbamazépine, les sulfamides et l'aspirine



Érythème pigmenté fixe (séquelle pigmentée postinflammatoire).

SYNDROME BABOUIN ET SYMMETRICAL DRUG-RELATED INTERTRIGINOUS AND FLEXURAL EXANTHEMA (SDRIFE)

Les manifestations du SDRIFE doivent être connues car elles ne font pas toujours évoquer l'hypothèse d'une toxidermie.

- Les critères 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 péri-anale et des fesses et/ou un érythème en V des régions inguinales et péri-génitales,
 - 3) Atteinte d'au moins un autre des plis,
 - 4) Eruption symétrique
 - 5) Absence de signes et symptômes systémiques.



Syndrome Babouin (SDRIFE).



Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (atteinte du pli axillaire avec respect relatif du fond dupli).

Urticaire

- Représente seulement 10 % des toxidermies.
- Début quelques minutes et en tous cas moins de deux heures après la prise du traitement.
- Les papules sont mobiles, fugaces et s'effacent rapidement.
- Un risque d'anaphylaxie contre-indique définitivement le médicament responsable.
- Il existe une forme retardée d'urticaire, survenant au septième jour,
- Médicaments responsables: aspirine, pénicillines, anesthésiques, les antipyrétiques, produits de contraste iodés, sérums et les vaccins

Purpuras

- Les purpuras vasculaires iatrogènes se traduisent par la présence de macules et de nodules purpuriques, multiples, palpables et sensibles qui confluent en plaques nécrotiques et bulleuses dans un contexte pseudo-grippal

Phototraumatismes

A évoquer face à des lésions localisées aux zones découvertes après une exposition solaire:

- **La photoallergie:**

Première exposition : les lésions apparaissent en une à trois semaines

Deuxième et les fois suivantes: les lésions apparaissent seulement en 12 à 36 heures.

- **La phototoxicité** s'observe chez tout individu placé dans des conditions similaires, une fois dépassé le seuil d'irritation. Elle est donc dose-dépendante.

Pseudo-lymphomes médicamenteux

- Tableaux cutanéoganglionnaires simulant un lymphome: anticonvulsivants, les IEC et sulfamides.

Dermatoses auto-immunes

- La dermatomyosite
- Le lupus érythémateux systémique
- Le pemphigus induit
- La sclérodermie

Chronologies des toxidermies		
	Vitesse d'apparition	Vitesse de guérison
Allergie IgE	Quelques minutes à heures	Inférieure à 24 heures
DRESS	Quelques jours à 6 semaines	Plusieurs semaines, voire mois
Érythème pigmenté fixe	6–24 heures mais possible jusqu'à 4 jours	3 à 5 jours, pigmentation plus persistante
Exanthème maculopapuleux	Dans les 24 heures à 10 jours	4 à 10 jours
NET et SSJ	48 heures à 15 jours	3 à 4 semaines
PEAG	Typiquement dans les 6–12 heures, jusqu'à une dizaine de jours	Moins de 15 jours
Photoallergie	Dans les 24–48 heures après l'exposition lumineuse	1 semaine
SDRIFE	Quelques heures ou jours	1 semaine
Vasculite	1 à 10 jours	2 à 3 semaines

Ig : immunoglobulines ; DRESS : drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms ; NET : nécrolyse épidermique toxique ; SSJ : syndrome de Stevens-Johnson ; PEAG : pustulose exanthématique aiguë généralisée ; SDRIFE : symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema.

Conduite à tenir en cas de suspicion de toxidermie en cours

La conduite à tenir immédiate face à une suspicion de toxidermie est cruciale dans la prise en charge:

- Examiner le patient ;
- Faire une description sémiologique écrite des symptômes ainsi que de leur chronologie.
- Faire des photographies à archiver dans le dossier

Signes de gravité

- Rechercher des signes de gravité :

- Pour les urticaires :
 - ✓ la rapidité de survenue,
 - ✓ l'association à d'autres symptômes de la lignée allergique et
 - ✓ l'intensité des symptômes,
- Pour les exanthèmes maculopapuleux :
 - ✓ une extension de plus de 60 % de la surface cutanée,
 - ✓ un oedème du visage,
 - ✓ une fièvre supérieure à 38,5°C,
 - ✓ une atteinte muqueuse,
 - ✓ un décollement cutané ;

Résumé des signes cliniques et biologiques de gravité d'un exanthème maculo-papuleux.	
Signes généraux	Fièvre $\geq 39^{\circ}\text{C}$ Malaise général Adénopathies Nausées vomissements Arthralgies, myalgies Exanthème très étendu voire érythrodermie
Signes dermatologiques	Infiltration, oedème Douleurs cutanées, brûlures Desquamation, suintement Décollement cutané Atteinte muqueuse
Signes biologiques	Hyperéosinophilie, lymphocytose hyperbasophilie Neutropénie Transaminases > 3 fois la normale Créatininémie > 1,5 fois la valeur de base

Préciser tous les médicaments consommés et leurs chronologies de prise par rapport aux symptômes.

Il ne faut surtout pas négliger les prises ponctuelles souvent oubliées (antalgiques, hypnotiques, antigrippaux, collyres, produits de contraste, etc.)

La prise en charge des toxidermies

- Recherche et éradication de l'agent causal : **interrogatoire, antécédents.** . .

L'agent causal doit être éradiqué sans tarder.

Lors de traitements multiples, il convient, dans un premier temps, de ne conserver que les médicaments qualifiés d'indispensables.

- **Traitement des manifestations cliniques**

Antihistaminiques contre les phénomènes allergiques ;

Emollients en cas de xérose majeure

Corticothérapie générale dans les situations graves cutanéoviscérales

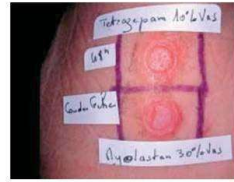
- Formes sévères d'hypersensibilité comme le choc anaphylactique majeur : Injection d'adrénaline et le recours à la médecine d'urgence (Samu)

- Prise en charge en hôpital spécialisé pour le syndrome de Lyell et les diverses autres situations mettant en jeu le pronostic vital:
 - hospitalisation en milieu dermatologique spécialisé ou en réanimation ;
 - matelas adapté ;
 - réchauffer ;
 - soins locaux : oculaires, bains de bouche, muqueuses génitales (lutter contre la formation de brides et de synéchies) ;
 - traitement de la douleur ;
 - hydratation et nutrition par sonde naso-gastrique si besoin ;
 - pose d'une sonde urinaire si besoin ;
 - émollients (*Vaseline* crème) 2 fois par jour sur tout le corps.

• Bilan dermato-allergologique dans l'exploration des toxidermies:

Le bilan est réalisé si possible, 6 semaines à 6 mois après la disparition de la toxidermie, après arrêt d'une corticothérapie générale ou locale et des antihistaminiques

- On débute, dans les hypersensibilités retardées, par des tests épicutanés qui sont lus à 20 minutes, 48 heures, 96 heures et si négatifs à 1 semaine



Conseils aux patients ayant présenté une toxidermie

- L'automédication est interdite
- Avoir le double du courrier médical récapitulatif sur lequel figure: le type de toxidermie, les investigations faites, la liste des classes de médicaments interdits

Faire noter cette information sur le carnet de santé

- Porter toujours avec soi une carte d'allergie médicamenteuse à placer entre ses papiers d'identité et sa carte d'assuré social
- Avoir la liste des classes de médicaments interdits, les noms des médicaments étant notés en dénomination commune internationale
- Penser à signaler son hypersensibilité médicamenteuse à tout nouveau médecin consulté et dentiste

Bibliographie

- Ingen-Housz-Oro, S. Synthèse clinique Toxidermies. 26 octobre 2023
- François PILLON. Les toxidermies, quand le médicament est en cause. Actualités pharmaceutiques. 44 • n° 543 • février 2015
- A.BARBAUD. Prise en charge globale des toxidermies. Ann Dermatol Vénereol. 2007;134:391-401
- J.-L. Bourrain. Toxidermies. Annales de dermatologie et de vénéréologie (2019) 146, 740—755
- S. Ingen-Housz-Oroa, F. Tétart, B. Milpied. Prise en charge d'un exanthème maculo-papuleux. Annales de dermatologie et de vénéréologie - FMC 1 (2021) 114—117
- Duong, T.; Valeyrie-Allanore. Toxidermies
- 136. Toxidermies. PATHOLOGIES. Dermatologie.