

## PROTOCOLE DIAGNOSTIC CLINIQUE - RÉACTIONS MÉDICAMENTEUSES CUTANÉES (Classe 4)

### 1. DÉFINITION ET CLASSIFICATION

#### Réactions médicamenteuses cutanées

- **Définition:** Réactions cutanées aiguës ou subaiguës déclenchées par un médicament
- **Incidence:** ~2-3% des prescriptions de nouveaux médicaments
- **Spectre:** De l'éruption bénigne à la réaction cutanée adverse sévère (SCAR) potentiellement mortelle

#### Classification selon la gravité

##### A. Réactions légères à modérées (95% des cas)

- Éruption morbilliforme/exanthémateuse (la plus fréquente)
- Urticaire et/ou angio-œdème

##### B. Réactions sévères - SCAR (Severe Cutaneous Adverse Reactions)

- Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (HSS/DRESS)
- Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) / Nécrolyse épidermique toxique (NET/TEN)
- Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG/AGEP)
- Érythème polymorphe majeur

### 2. ANAMNÈSE - QUESTIONS OBLIGATOIRES

#### A. Chronologie médicamenteuse (ESSENTIEL)

1. **Liste COMPLÈTE de TOUS les médicaments**
  - a. Médicaments prescrits actuels
  - b. Automédication (AINS, paracétamol, aspirine)
  - c. Compléments alimentaires, vitamines
  - d. Médicaments à base de plantes
  - e. **Date exacte de début** de chaque médicament
2. **Délai entre prise médicamenteuse et apparition des lésions**
  - a. **Éruption morbilliforme:** 7-14 jours (première exposition)
  - b. **HSS/DRESS:** 2-6 semaines (délai le plus long)
  - c. **SJS/TEN:** 7-21 jours (moyenne 1-3 semaines)
  - d. **PEAG/AGEP:** 1-5 jours (délai très court)
  - e. **Réexposition:** Réaction en 1-3 jours (délai raccourci)
3. **Médicament déjà pris auparavant?**
  - a. Première prise = risque accru réaction sévère
  - b. Tolérance antérieure (mais perte possible tolérance)

## B. Caractéristiques de l'éruption

4. **Début et évolution des lésions**
  - a. Apparition brutale ou progressive?
  - b. Localisation initiale (visage, tronc)?
  - c. Extension en combien de jours?
  - d. Lésions qui changent d'aspect?
5. **Type de lésions cutanées**
  - a. Macules/papules érythémateuses?
  - b. Cibles atypiques?
  - c. Vésicules/bulles/décollement cutané?
  - d. Pustules non folliculaires?
  - e. Purpura palpable?
  - f. Infiltration cutanée?
6. **Prurit associé?**
  - a. Intensité (léger, modéré, sévère)
  - b. Brûlure plutôt que démangeaisons? (suggère gravité)

## C. Symptômes systémiques (SIGNES D'ALERTE)

7. **Fièvre présente?**
  - a. Température  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  = signe de gravité
  - b. Moment d'apparition (avant/après éruption?)
  - c. Persistance sur plusieurs jours?
8. **Atteinte des muqueuses?**
  - a. Bouche: érosions, dysphagie?
  - b. Yeux: conjonctivite, douleur, photophobie?
  - c. Organes génitaux: érosions douloureuses?
  - d.  **$\geq 2$  muqueuses atteintes = SJS/TEN**
9. **Symptômes généraux?**
  - a. Malaise général, asthénie intense?
  - b. Douleurs articulaires/musculaires?
  - c. Adénopathies (ganglions palpables)?
  - d. Œdème facial (surtout périorbitaire)?

## 3. RECHERCHE SIGNES DE GRAVITÉ (URGENCE)

### CRITÈRES D'URGENCE ABSOLUE - SCAR

#### A. Signes cutanés de gravité

- **Décollement cutané** (signe de Nikolsky positif) → SJS/TEN
- **Lésions > 24 heures** au même endroit (ne disparaissent pas)
- **Douleur cutanée** > prurit
- **Extension rapide** < 48 heures
- **Purpura** (lésions non blanchissantes)
- **Surface corporelle atteinte:**
  - SJS: <10% décollement

- SJS/TEN overlap: 10-30%
- TEN: >30%

## **B. Signes muqueux de gravité**

- Érosions buccales étendues avec dysphagie
- Conjonctivite bilatérale avec photophobie sévère
- Érosions génitales
- **Atteinte  $\geq 2$  sites muqueux** = très suspect SJS/TEN

## **C. Signes systémiques de gravité**

### **Signes généraux:**

- Fièvre  $>38,5^{\circ}\text{C}$  persistante
- Altération état général sévère
- Adénopathies multiples  $>2\text{ cm}$
- Œdème facial marqué (périorbitaire++)

### **Signes hématologiques:**

- Éosinophilie  $>1500/\text{mm}^3$  ou  $>20\%$
- Lymphocytes atypiques (aspect mononucléose)
- Leucocytose ou lymphopénie
- Thrombopénie

### **Signes hépatiques:**

- Ictère
- Hépatomégalie
- Transaminases (ALT/AST)  $>2\times$  normale
- Phosphatase alcaline  $>1,5\times$  normale

### **Signes rénaux:**

- Créatinine  $>1,5\times$  normale
- Oligurie
- Protéinurie, hématurie

### **Signes cardio-respiratoires:**

- Douleur thoracique, dyspnée
- Tachycardie inexpliquée
- Hypotension
- Infiltrats pulmonaires

→ Si  $\geq 1$  critère de gravité présent: **HOSPITALISATION URGENTE**

## 4. EXAMEN CLINIQUE

### A. Inspection cutanée systématique

#### Éruption morbilliforme (la plus fréquente):

- Macules/papules érythémateuses roses-rouges
- Bilatérales, symétriques
- Confluence possible
- Début: tronc supérieur → extension membres
- Paumes/plantes généralement épargnées
- Disparition sans séquelle en 1-2 semaines

#### Signes évocateurs HSS/DRESS:

- Infiltration cutanée progressive
- Œdème facial (périorbitaire++)
- Érythrodermie (>90% surface corporelle)
- Lésions purpuriques, folliculaires
- Desquamation extensive ultérieure

#### Signes évocateurs SJS/TEN:

- Macules purpuriques (centre sombre)
- Cibles atypiques plates
- Extension rapide (en heures/jours)
- Bulles flasques, décollement épidermique
- **Signe de Nikolsky positif:** épiderme se détache à la pression latérale
- Érosions post-bulleuses suintantes

#### Signes évocateurs PEAG/AGEP:

- Érythème œdémateux aigu
- Dizaines de petites pustules non folliculaires
- Localisation: plis, régions flexurales+++
- Desquamation secondaire en quelques jours

#### Vascularite médicamenteuse:

- Purpura palpable (papules purpuriques)
- Localisation déclive (membres inférieurs++)
- Possibles vésicules hémorragiques, ulcères

### B. Examen muqueux complet

- **Bouche:** Chéilite, érosions buccales, pharyngite
- **Yeux:** Conjonctivite, érosions cornéennes, synéchies
- **Organes génitaux:** Érosions vulvaires/péniennes

### C. Examen général

- **Température** (fièvre >38,5°C?)
- **Adénopathies**: Nombre, taille, sites (cervical, axillaire, inguinal)
- **Hépatomégalie**, splénomégalie?
- **Œdème facial**: Symétrique, périorbitaire?
- **Signes respiratoires**: Dyspnée, tachypnée?
- **Signes cardiaques**: Tachycardie, hypotension?

## 5. ANTÉCÉDENTS PERTINENTS

### À rechercher systématiquement:

- **Réactions médicamenteuses antérieures**: Nature, médicament, sévérité
- **Allergies connues**: Pénicilline, sulfamides, etc.
- **Maladies auto-immunes**: LED, thyroïdite
- **Infections récentes**: Virales (EBV, CMV), VIH
- **Insuffisance rénale chronique**: Majoré risque avec allopurinol
- **Origine ethnique**: Certains HLA associés (HLA-B\*5801 avec allopurinol en Asie)
- **Antécédents familiaux**: Réactions sévères aux mêmes médicaments

## 6. EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

### A. Éruption médicamenteuse légère (morbilliforme simple)

#### Si présentation typique + évolution favorable:

- **AUCUN examen systématique nécessaire**
- Arrêt médicament suspect suffit

### B. Suspicion de réaction sévère (SCAR) - BILAN COMPLET

#### Examens hématologiques:

- NFS + formule leucocytaire (comptage manuel éosinophiles, lymphocytes atypiques)
- Plaquettes
- Frottis sanguin (lymphocytes atypiques)

#### Bilan hépatique:

- Transaminases (ALAT, ASAT)
- Bilirubine totale et conjuguée
- Phosphatase alcaline, GGT
- TP, facteur V (si hépatite sévère)

#### Bilan rénal:

- Créatinine, urée
- Ionogramme sanguin
- Bandelette urinaire ± ECBU

#### **Bilan inflammatoire:**

- CRP, VS

#### **Autres (selon contexte):**

- LDH (cytolyse, hémolyse)
- CPK (myosite)
- Troponine (atteinte cardiaque)
- Lipasémie (pancréatite)
- Ferritine (syndrome hémophagocytaire)

### **C. Biopsie cutanée (fortement recommandée si SCAR suspectée)**

#### **Indications:**

- Doute diagnostique
- Lésions persistantes >24h
- Suspicion vascularite, SJS/TEN, HSS/DRESS
- Lésions bulleuses/purpuriques

#### **Prélèvement:**

- Biopsie au punch (4 mm) sur lésion récente
- Envoi anatomopathologie standard
- ± Immunofluorescence directe (si suspicion maladie bulleuse auto-immune)

#### **Histologie selon type:**

- **Éruption morbilliforme:** Infiltrat lymphocytaire périvasculaire superficiel, œdème dermique
- **SJS/TEN:** Nécrose kératinocytaire extensive, décollement sous-épidermique
- **HSS/DRESS:** Infiltrat lymphocytaire dense ± éosinophiles, épidermotropisme
- **PEAG/AGEP:** Pustules sous-cornées/intra-épidermiques, œdème papillaire, infiltrat neutrophilique
- **Vascularite:** Nécrose fibrinoïde parois vasculaires, infiltrat polynucléaires neutrophiles

### **D. Sérologies virales (si HSS/DRESS suspectée)**

- **HHV-6** (réactivation): IgG anti-HHV-6 (si disponible)
- **EBV:** Sérologie EBV (IgM, IgG VCA, EBNA)
- **CMV:** Sérologie CMV
- **Hépatites B et C:** Sérologie hépatite B, C

## E. Imagerie (selon atteinte d'organe)

- **Radiographie thorax:** Si signes respiratoires
- **Échographie abdominale:** Hépatomégalie, splénomégalie
- **ECG:** Si suspicion atteinte cardiaque
- **Échocardiographie:** Si élévation troponine, signes cardiaques

## 7. CRITÈRES DIAGNOSTIQUES SPÉCIFIQUES

### A. Syndrome HSS/DRESS (Critères RegiSCAR)

**Système de score (-4 à +9 points):**

**Critères cliniques:**

- Fièvre  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ : +1
- Adénopathies  $\geq 2$  sites: +1
- Éruption cutanée étendue ( $>50\%$  SC): +1
- Éruption évocatrice de DRESS: +1
- Œdème facial: inclus dans éruption

**Critères hématologiques:**

- Éosinophiles 700-1499/ $\mu\text{L}$  ou 10-19,9%: +1
- Éosinophiles  $\geq 1500/\mu\text{L}$  ou  $\geq 20\%$ : +2
- Lymphocytes atypiques: +1

**Atteinte d'organes ( $\geq 1$  organe): +2**

- Hépatite (transaminases  $>2 \times \text{N}$ )
- Néphrite interstitielle (créatinine  $>1,5 \times \text{N}$ )
- Pneumopathie interstitielle
- Myocardite/péricardite
- Autres organes

**Résolution  $\geq 15$  jours: +1**

**Exclusion autres causes (AAN, sérologies, hémocultures): +1 si  $\geq 3$  tests négatifs**

**Score final DRESS:**

- $<2$ : Exclu
- 2-3: Possible
- 4-5: Probable
- 5: Certain

## **B. Critères SJS/TEN (Consensus Bastuji-Garin)**

### **Classification selon surface décollée:**

- **SJS:** Décollement <10% surface corporelle
- **SJS/TEN overlap:** 10-30%
- **TEN:** >30%

### **Critères cliniques:**

- Macules purpuriques, cibles atypiques plates
- Bulles flasques, décollement épidermique
- Signe de Nikolsky positif
- Érosions muqueuses ≥2 sites (90% cas)
- Fièvre >38°C

## **C. Critères PEAG/AGEP (Score validé)**

### **Critères morphologiques (+2 points si typique):**

- Pustules stériles non folliculaires
- Érythème œdémateux sous-jacent
- Localisation: plis++

### **Critères évolutifs:**

- Fièvre ≥38°C: +1
- Polynucléaires >7000/mm<sup>3</sup>: +1
- Début aigu (<10 jours): 0
- Résolution <15 jours: 0

### **Histologie (+3 si typique):**

- Pustules spongiiformes sous-cornées/intra-épidermiques
- Œdème papillaire
- Infiltrat neutrophilique

### **Score final AGEP:**

- <1: Exclu
- 1-4: Possible
- 5-7: Probable
- 8-12: Certain



## 8. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

### A. Différentiel éruption morbilliforme médicamenteuse

#### Exanthèmes viraux:

- Souvent enfants/adolescents
- Fièvre AVANT éruption
- Syndrome grippal prodromal
- Lésions morbilliformes similaires mais:
  - Durée individuelle lésions >24h
  - Pas de confluence typique
- Sérologies virales: Rougeole, rubéole, EBV, CMV, parvovirus B19

#### Autres causes:

- Dermatite de contact allergique généralisée
- Syndrome de Kawasaki (enfants <5 ans)
- Scarlatine (langue framboisée, desquamation)

### B. Différentiel HSS/DRESS

#### Mononucléose infectieuse (EBV):

- Éruption morbilliforme ± infiltrée
- Fièvre, angine, adénopathies
- Splénomégalie
- Syndrome mononucléosique sanguin
- **Différence clé:** Absence éosinophilie marquée; sérologie EBV+

#### Lymphome cutané:

- Infiltration cutanée persistante
- Adénopathies profondes
- Absence fièvre aiguë
- Biopsie: Infiltrat lymphocytaire atypique

#### Syndrome hyperéosinophilique idiopathique:

- Éosinophilie >1500/mm<sup>3</sup> persistante >6 mois
- Atteinte d'organes (cœur, poumons)
- Absence cause secondaire
- **Différence:** Pas de lien médicamenteux, chronique

### C. Différentiel SJS/TEN

#### Syndrome de la peau ébouillantée staphylococcique (SSSS):

- Surtout nourrissons, jeunes enfants

- Fièvre, irritabilité
- Érythème diffus, décollement superficiel
- **Différence clé:**
  - Muqueuses épargnées
  - Signe de Nikolsky superficiel (sous-cornéal)
  - Biopsie: Clivage sous-cornéal (≠ nécrose épidermique totale)
  - Cultures: Staphylocoque doré

#### **Érythème polymorphe majeur (EEMM):**

- Post-infection (herpès, mycoplasme)
- Cibles typiques "en cocarde" (3 zones concentriques bien définies)
- Localisation: Extrémités (paumes, plantes) > tronc
- Érosions muqueuses possibles
- Évolution bénigne
- **Différence:** Lésions fixes, pas de décollement étendu

#### **Pemphigus vulgaire (aigu):**

- Bulles flasques, érosions muqueuses
- Évolution chronique/subaiguë
- **Différence:** Immunofluorescence directe positive (IgG intercellulaire)

### **D. Différentiel PEAG/AGEP**

#### **Psoriasis pustuleux généralisé (von Zumbusch):**

- Terrain: Psoriasis connu souvent
- Début progressif (jours)
- Pustules plus larges
- Biopsie: Signes psoriasiques (acanthose, papillomatose)

#### **Pustulose sous-cornée (Sneddon-Wilkinson):**

- Pustules avec niveau liquide (hypopion)
- Évolution chronique récidivante
- Pas de fièvre aiguë

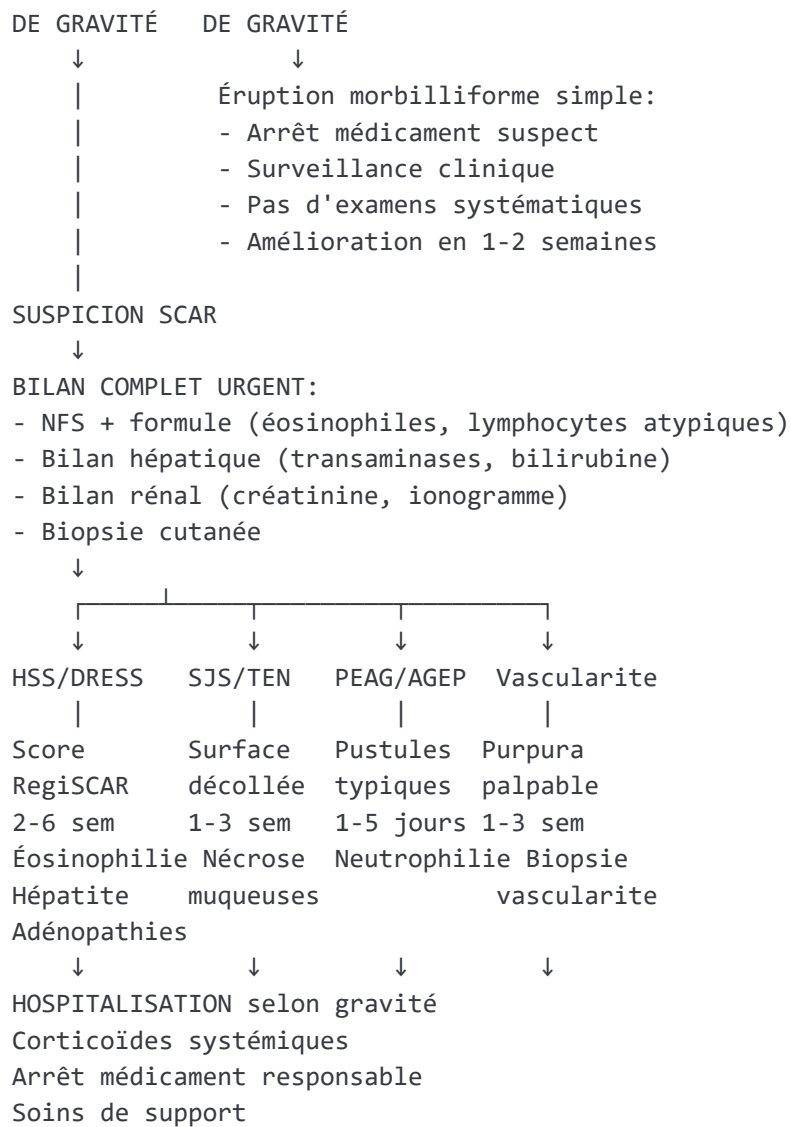
## **9. ARBRE DÉCISIONNEL DIAGNOSTIQUE**

ÉRUPTION MÉDICAMENTEUSE SUSPECTÉE



Anamnèse complète + Examen clinique  
(Liste médicaments, chronologie, type lésions)





## 10. IDENTIFICATION DU MÉDICAMENT RESPONSABLE

### A. Évaluation chronologique

#### Délais typiques par type de réaction:

- Éruption morbilliforme: 7-14 jours
- HSS/DRESS: 2-6 semaines (le plus long)
- SJS/TEN: 7-21 jours
- PEAG/AGEP: 1-5 jours (le plus court)
- Vascularite: 7-21 jours

#### Réexposition:

- Délai raccourci: 1-3 jours
- Réaction souvent plus sévère

## B. Médicaments à haut risque selon type de réaction

### HSS/DRESS:

- Anticonvulsivants aromatiques (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, lamotrigine)
- Allopurinol
- Sulfamides antibactériens
- Minocycline
- Dapsone
- Névirapine (antirétroviral)

### SJS/TEN:

- Sulfamides (cotrimoxazole++)
- Allopurinol
- Anticonvulsivants aromatiques
- Lamotrigine
- Névirapine
- AINS (oxicams++)
- Antibiotiques (quinolones, pénicillines)

### PEAG/AGEP:

- Aminopénicillines (amoxicilline++)
- Quinolones
- Macrolides
- Diltiazem
- Hydroxychloroquine
- Pristinamycine

### Vascularite:

- Propylthiouracile
- Hydantoïnes
- Pénicillines
- Sulfamides
- Allopurinol

## C. Tests diagnostiques (APRÈS résolution)

### Délai recommandé:

- ≥4-6 semaines après résolution complète
- Arrêt corticoïdes ≥4 semaines avant test

### Tests cutanés:

- **Patch-tests** (médicament 10-30% vaseline):
  - Lecture 48h et 96h (parfois 7-10 jours)

- Sensibilité variable selon médicament
- Bonne sensibilité: Bêta-lactames, carbamazépine
- Faible sensibilité: Allopurinol
- **Tests intradermiques (IDT):**
  - Si patch négatif + médicament IV disponible
  - Lecture 6h et 24h
  - Utile pour bêta-lactames

#### Tests in vitro:

- **Test de transformation lymphocytaire (LTT):**
  - Dans 4-8 semaines (idéalement <6 mois)
  - Sensibilité ~73%, spécificité ~85%
  - Pas de risque réexposition

#### ⚠ Tests de provocation/réintroduction:

- **CONTRE-INDIQUÉS** après SJS/TEN, HSS/DRESS sévère
- Risque récurrence plus grave

## 11. PIÈGES DIAGNOSTIQUES

### À NE PAS MANQUER:

1. **Délai d'apparition variable:** HSS/DRESS peut survenir jusqu'à 6 semaines après début médicament
2. **Médicaments pris depuis longtemps:** Peuvent exceptionnellement déclencher une réaction (allopurinol, anticonvulsivants)
3. **Infections concomitantes:** EBV, CMV peuvent mimer HSS/DRESS (rechercher sérologies)
4. **Aggravation après arrêt médicament:** HSS/DRESS peut s'aggraver 1-2 semaines après arrêt (phénomène de "flare")
5. **Éruption post-antibiotique:** Souvent l'infection virale sous-jacente est responsable, pas l'antibiotique
6. **Réactions croisées:**
  - a. Anticonvulsivants aromatiques entre eux
  - b. Sulfamides (antibiotiques ↔ sulfamides non-antibiotiques: PAS de réaction croisée systématique)
7. **Facteurs de risque réaction sévère:**
  - a. Insuffisance rénale chronique (allopurinol)
  - b. Infection VIH (névirapine, cotrimoxazole)
  - c. Origine ethnique (HLA-B\*5801 en Asie avec allopurinol)

## RÉSUMÉ - POINTS CLÉS DIAGNOSTIC

### ✓ Anamnèse médicamenteuse = CLÉ du diagnostic

- Liste EXHAUSTIVE tous médicaments

- **Date précise début** chaque médicament
- Délais typiques: HSS/DRESS (2-6 sem) > SJS/TEN (1-3 sem) > AGEP (1-5 jours)

#### ✓ Signes de gravité = SCAR suspectée

- Fièvre >38,5°C
- Décollement cutané, Nikolsky+
- Érosions muqueuses ≥2 sites
- Douleur cutanée > prurit
- Purpura
- → **HOSPITALISATION URGENTE**

#### ✓ Examens si SCAR suspectée

- NFS + formule (éosinophiles, lymphocytes atypiques)
- Bilan hépatique + rénal complet
- **Biopsie cutanée** (fortement recommandée)

#### ✓ Critères diagnostiques spécifiques

- **HSS/DRESS**: Score RegiSCAR (fièvre, éosinophilie, atteinte organes, >15 jours)
- **SJS/TEN**: Surface décollée (<10% = SJS; >30% = TEN)
- **PEAG/AGEP**: Pustules + fièvre + neutrophilie + résolution rapide

#### ✓ Différentiel essentiel

- Éruption virale (EBV, CMV) ≠ HSS/DRESS (sérologies)
- SSSS (enfants) ≠ SJS/TEN (muqueuses épargnées, clivage superficiel)
- Érythème polymorphe ≠ SJS (cibles typiques, extrémités, post-herpès)

#### ✓ Identification médicament responsable

- **Chronologie** = élément principal
- Médicaments à haut risque selon type réaction
- Tests cutanés/LTT APRÈS résolution (≥4-6 semaines)
- **Pas de réintroduction** si SJS/TEN ou HSS/DRESS sévère

#### ✓ Action immédiate

- **Arrêt IMMÉDIAT** du/des médicament(s) suspect(s)
- Hospitalisation si signes gravité
- Surveillance clinique + biologique rapprochée