

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-oedème

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

9. Symptômes généraux?

- a. Malaise général, asthénie intense?
- b. Douleurs articulaires/musculaires?
- c. Adénopathies (ganglions palpables)?
- d. Oedème 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) \rightarrow 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 ≥2 sites muqueux** = très suspect SJS/TEN

C. Signes systémiques de gravité

Signes généraux:

- Fièvre >38,5°C persistante
- Altération état général sévère
- Adénopathies multiples >2 cm
- Œdème facial marqué (périorbitaire++)

Signes hématologiques:

- Éosinophilie >1500/mm³ ou >20%
- Lymphocytes atypiques (aspect mononucléose)
- Leucocytose ou lymphopénie
- Thrombopénie

Signes hépatiques:

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

Signes rénaux:

- Crétatinine >1,5× normale
- Oligurie
- Protéinurie, hématurie

Signes cardio-respiratoires:

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

→ Si ≥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
- Oedème 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:** Chéilité, érosions buccales, pharyngite
- **Yeux:** Conjonctivite, érosions cornéennes, synéchies
- **Organes génitaux:** Érosions vulvaires/pénudiantes

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**: Majore 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 (cytolysé, 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 neutrophile
- **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 ≥ 2 sites: +1
- Éruption cutanée étendue ($>50\%$ SC): +1
- Éruption évocatrice de DRESS: +1
- Oedème facial: inclus dans éruption

Critères hématologiques:

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

Atteinte d'organes (≥ 1 organe): +2

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

Résolution ≥ 15 jours: +1

Exclusion autres causes (AAN, sérologies, hémocultures): +1 si ≥ 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/mm³: +1
- Début aigu (<10 jours): 0
- Résolution <15 jours: 0

Histologie (+3 si typique):

- Pustules spongiformes 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 $>1500/\text{mm}^3$ 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 (\neq 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

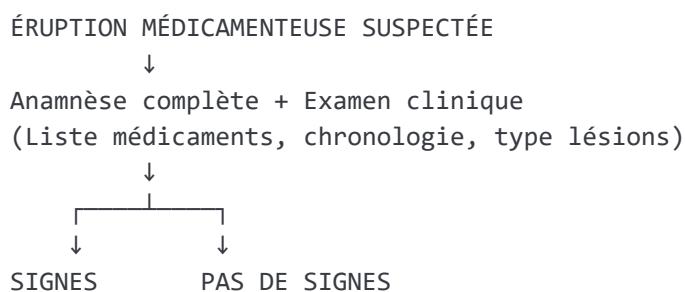
Psoriasis pustuleux généralisé (von Zumbusch):

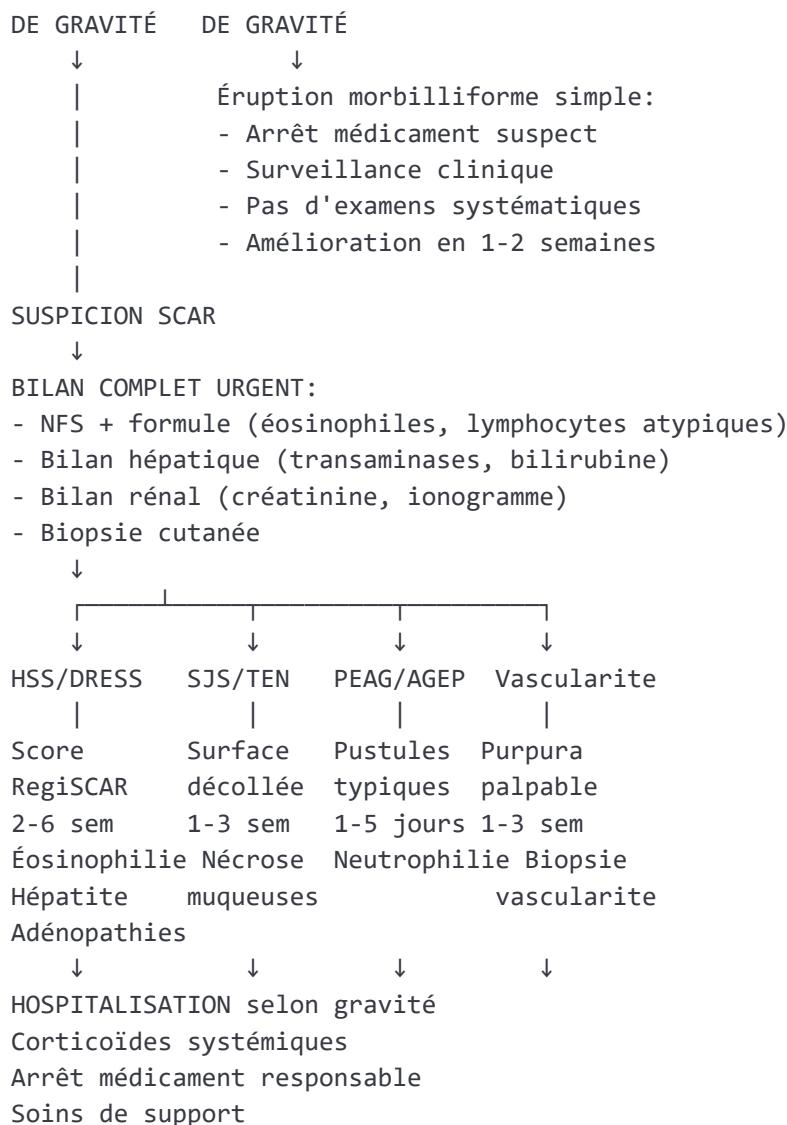
- Terrain: Psoriasis connu souvent
- Début progressif (jours)
- Pustules plus larges
- Biopsie: Signes psoriasiques (acanthose, papillomatose)

Pustulose sous-cornée (Sneddon-Wilkinson):

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

9. ARBRE DÉCISIONNEL DIAGNOSTIQUE





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 récidive 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