

Bonus9-Toxidermies

Objectifs CNCI		
Item bonus: se retrouve dans Œdème de Quincke et anaphylaxie . (anaphylaxie)		
Recommandations	Mots-clés / Tiroirs	NPO / A savoir !
- Polycopié national: Iatrogénie . Diagnostic et prévention. Toxidermies ou réactions cutanées médicamenteuses - CEDEF	- Imputabilité intrinsèque/extrinsèque - Exanthème polymorphe à J9 - Photo-toxicité / photo-allergie - DRESS: diffus / hyperPNE / cytolyse - SJS/SL: muqueuses / bulle / Nikolsky	- Arrêt du médicament - Rechercher toxidermie grave - Contre-indication / liste-info.P - Déclaration pharmaco-vigilance

Généralités

Définition

- Toxidermie = effets secondaires cutanés des médicaments administrés par voie interne
- !! Plus de 90% des toxidermies sont bénignes: érythème (50%) et urticaire (30%)
- Mais les formes graves peuvent mettre en jeu le pronostic vital (toxidermies bulleuses..)

Prouver l'imputabilité +++

- **Imputabilité extrinsèque**: toxidermies connues à ce médicament / littérature
- **Imputabilité intrinsèque**: concordance de la symptomatologie et de la chronologie
- **Dans tous les cas**: déclaration à la pharmaco-vigilance et CI ultérieure (**carte**) (**A savoir !**)

Classification

- **Toxidermies bénignes**
 - Toxidermies érythémateuses (exanthèmes) +++
 - Toxidermies urticariforme (urticaire superficielle) ++
 - Réaction de photosensibilité
 - Erythème pigmenté fixe
- **Toxidermies graves**
 - Oedème de Quincke et choc anaphylactique
 - Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS)
 - Toxidermies bulleuses (Stevens-Johnson / Lyell)
 - Toxidermie pustuleuse (PEAG)

Toxidermies bénignes

Toxidermies érythémateuses (cf [Exanthème et érythrodermie de l'adulte et de l'enfant](#))

- **Médicaments responsables**
 - Antibiotiques: β-lactamines ++ / sulfamides
 - Anti-épileptiques: carbamazépine / hydantoïne / barbituriques
 - !! Potentiellement **tous** les médicaments: à toujours évoquer
- **Tableau clinique = exanthème polymorphe**
 - **Exanthème polymorphe associant**
 - maculo-papules morbilliformes
 - nappes scarlatiniformes
 - papules oedémateuses
 - **Signes associés fréquents**
 - Prurit parfois sévère
 - Fièvre modérée ou absente
 - Absence d'érythème ++
- **!! Toujours rechercher des signes de toxidermie grave +++ (A savoir !)**
 - Diffusion (érythrodermie) / polyADP / fièvre élevée (**DRESS**)
 - Erosion des muqueuses / bulles / signes de Nikolsky / purpura (**nécrolyse**)
 - Oedème de Quincke / signes respiratoires / hémodynamique (**anaphylaxie**)

- **Evolution caractéristique**
 - Apparition entre J4 et J14 du traitement (typiquement J9)
 - Spontanément régressive sous 1S après l'arrêt du traitement
- **Toxidermies urticariformes** (cf [Hypersensibilités et allergies cutanéomuqueuses chez l'enfant et l'adulte](#). Urticaire, dermatites atopique et de contact)
- **Médicaments responsables**
 - Pénicilline / aspirine et AINS
 - Produits de contraste iodés
- **Tableau clinique = urticaire superficielle**
 - Urticaire = papules érythémato-oedémateuses
 - Mobiles / fugaces / prurigineuses ++ / bien limitées
- **Evolution caractéristique**
 - Apparition rapide: quelques min à heures après la prise
 - Disparition rapide: sous 24h sans laisser de traces
- **!! Signe une sensibilisation préalable**
 - Contre-indication formelle ultérieure: risque anaphylactique (**A savoir !**)
- **En association avec polyarthralgies** : maladie sérique
- **Réaction de photosensibilité**
- **Médicaments responsables**
 - ABT +++ : cyclines +++ / fluoroquinolones ++ / sulfamides
 - Amiodarone / fibrates / méladinine (= Psoralène®)
- **Tableau clinique: 2 types**
 - **Photo-toxicité**
 - « Gros coup de soleil » = érythème strictement limité aux zones exposées
 - Mécanisme = action toxique direct du médicament sous UV
 - dépend de la dose de médicament et de la "dose" de soleil
 - **Photo-allergie**
 - Eruption eczématiforme pouvant diffuser au-delà des zones exposées
 - Mécanisme = réaction allergique: médicament est l'haptène activé par les UV
- **Evolution caractéristique**
 - Apparition dans les heures qui suivent une exposition au soleil
 - Localisation sur les zones photo-exposées: visage / mains, etc.
- **Erythème pigmenté fixe**
- **Médicaments responsables**
 - Sulfamides / barbituriques / AINS / Paracetamol
 - Rare en France mais tableau spécifique d'une toxidermie
- **Tableau clinique**
 - Plaques (1 à 10) érythémateuses arrondies +/- bulle centrale, infiltrées
 - Disparition en quelques jours en laissant des tâches pigmentées
- **Evolution caractéristique**
 - Apparition < 48h après la prise du médicament
 - Si réintroduction: réapparition des lésions au même site (OGE et lèvres ++)

Toxidermies graves

Oedème de Quincke / choc anaphylactique (cf [Œdème de Quincke et anaphylaxie](#).)

- **Médicaments responsables**
 - Pénicillines et autres β -lactamines (!! risque croisé)
 - AINS-aspirine / produit de contraste / IEC, etc.
- **Tableau clinique**
 - **Oedème de Quincke = urticaire profonde**
 - Tuméfaction sous-cutanée blanche / ferme / tendue
 - +/- associée à une urticaire superficielle
 - !! risque asphyxique vital si localisation glottique --> aérosols adrénaline + corticoïdes
 - **Choc anaphylactique**
 - Choc distributif par vasodilatation périphérique
 - → collapsus (PAs < 90 mmHg) / marbrures / FC > 120/min
- **Conduite à tenir**
 - Arrêt immédiat du médicament (**A savoir !**) / transfert en REA
 - Adrénaline: 0.1mg IV ou 1mg IM /15min +/- remplissage (cristalloïdes)
 - Remarque: anti-H1 et corticoïdes fréquents mais efficacité non prouvée

Toxidermies bulleuses: nécrolyse épidermique

- Syndromes de Lyell / Stevens-Johnson = « nécrolyse épidermique toxique »
- **Généralités**
 - Toxidermies les plus graves: **nécrose** de l'épiderme étendue
 - Délai de survenue = **7 à 21J** (typiquement 10J) / ré-épidermisation en 3S
 - **Médicaments responsables**
 - Cotrimoxazole (Bactrim®) / chez VIH ++ (ABP si CD4 < 200/mm³)
 - AINS / anti-épileptiques (hydantoïne / carbamazépine / lamotrigine)
 - Allopurinol ++ / antibiotiques: amoxicilline / atovaquone-proguanil
 - **!! Remarque**
 - La seule différence entre SJS et SL est la quantité de surface corporelle touchée
- **Diagnostic**
 - **Tableau commun de toxidermie bulleuse (4)**
 - **Fièvre** élevée et AEG majeure / extension rapide (quelques heures à jours)
 - **Bulles** et érosion multifocale / maculo-papules / plaques purpuriques
 - **Erosions muqueuses** constante et intense: buccale / génitale / oculaire ++ / respi
 - **Signe de Nikolsky**: décollement à la pression ou frottement (« linge mouillé »)
 - Topographie = visage et tronc +++ / atteinte péri-orificielle
 - **En fonction de la surface corporelle touchée, on distingue**
 - **syndrome de Stevens-Johnson**: si décollement cutané < **10%**
 - **syndrome de Lyell**: si décollement cutané > **30%**
 - Remarque: entre 10 et 30%: on attend 24h, l'évolution déterminera le syndrome
 - **Certitude = biopise cutanée**
 - Montre une nécrose de l'épiderme tandis que le derme est peu touché
 - **Diagnostic différentiel: érythème polymorphe**
 - LE diagnostic différentiel du SJ / il est post-infectieux (HSV / mycoplasme)
 - Lésions en **cocarde** / des **extrémités** (mains / pieds ++) / érosions muqueuses
- **Complications (5)**
 - 1 complication muqueuse: **oculaire**: mise en jeu du pronostic visuel +++
 - 1 complication viscérale initiale: pulmonaire: détresse sur **SDRA** +++
 - 3 complications générales: déshydratation / sepsis / dénutrition
- **Traitement**
 - Grande urgence thérapeutique: mortalité = 25-30% / transfert en **REA**
 - Traitement symptomatique: **remplissage** et RHE / support nutritionnel / soins locaux / IOT..
 - **!!** Colonisation bactérienne sur peau lésée inévitable: pas d'ABT tant que pas de sepsis
 - **!!** NPO SAT-VAT: bulles sont équivalents de plaies cutanées

Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse

- = drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (**DRESS**)
- **Médicaments responsables**
 - Anti-épileptiques ++: phénytoïne / phénobarbital / carbamazépine
 - Anti-ostéoporotique: ranélate de strontium (Protélos®) / minocycline
- **Tableau clinique**
 - **Signes généraux**: fièvre élevée
 - **Atteinte cutanée**
 - Erythème **étendu** voire érythrodermie (cf **Exanthème et érythrodermie de l'adulte et de l'enfant**)
 - **Prurit** sévère / lésions infiltrées (oedème) / **poly-ADP** diffuse
 - **Atteintes viscérales**
 - Hépatite cytolytique / néphropathie interstitielle
 - Pneumopathie (PHS) / myocardite... : risque vital
- **Tableau biologique**
 - **Hyperéosinophilie** souvent > 1500/mm³
 - **Cytolyse** hépatique ++ / rechercher IHC (TP-F.V)
 - Syndrome mononucléosique fréquent (cf **Syndrome mononucléosique**)
 - Leucocyturie aseptique, insuffisance rénale
- **Evolution caractéristique**
 - Survenue **tardive**: 2 à 6S après la prise médicamenteuse
 - Régression lente sur plusieurs semaines: hospitalisation +++

Toxidermie pustuleuse

- = pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)
- **Médicaments responsables**
 - ABT: pristinamycine ++ / macrolides / β-lactamines
- **Tableau typique**
 - Eruption **pustuleuse** (!! aseptique) sur fond d'érythème **scarlatiniforme**
 - Prédomine aux grands plis (aisselle / aine) / en nappe

- Début brutal / **fièvre** élevée / AEG / hyperleucocytose à PNN
- Biopsie confirme le diagnostic: accumulation de PNN dans l'épiderme
- **Evolution caractéristique**
 - Délai de survenu de 1 à 4j après prise du médicament
 - Régression spontanée rapide (quelques jours) avec desquamation diffuse

Synthèse pour questions fermées

Quel signe de gravité commun aux formes graves de toxidermie (hors anaphylaxie) est à rechercher devant une lésion cutanée suspecte de toxidermie ?

- Fièvre

Où doit être recherché le signe de Nikolski ?

- En peau Saine+++

Quelle pathologie dermatologique est exclusivement médicamenteuse (pathognomonique de toxidermie) ?

- Erythème pigmenté fixe

Quel est le facteur de risque majeur de toxidermie ?

- Infection VIH

Pourquoi est-il facile de passer à côté d'un DRESS ?

- Car le délai entre la prise médicamenteuse et le DRESS est beaucoup plus long (jusqu'à 6 semaines) que pour les autres toxidermies (maximum 3 semaines pour le Lyell)