

TOXIDERMIES MÉDICAMENTEUSES



Pr Ahmed Bouhamidi



Objectifs pédagogiques



À l'issue de cette formation, vous serez capable de :

1



Définir une toxidémie
médicamenteuse et connaître
sa **classification**



2



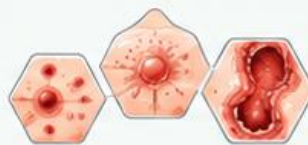
Comprendre les **mécanismes
immunologiques** (Gell & Coombs,
théorie p-i)



3



Identifier les principales **formes
cliniques** bénignes et sévères



4



Évaluer la **gravité** et reconnaître
les **urgences** dermatologiques



5



Conduire une **démarche diagnostique**
raisonnée et structurée



6



Utiliser les **scores d'imputabilité**
(ALDEN, RegiSCAR, EuroSCAR,
Naranjo)



7



Prescrire les **examens complémentaires**
adaptés



8



Mettre en œuvre une **prise en charge**
conforme aux recommandations
actuelles



Comprendre
les mécanismes



Reconnaître
les formes
cliniques



Évaluer
la gravité



Diagnostiquer
de façon
structurée



Utiliser
les outils
validés



Prescrire
les examens
adaptés



Prendre en charge
efficacement



Plan du cours



INTRODUCTION

01



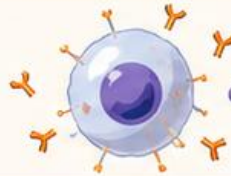
Introduction & épidémiologie



02



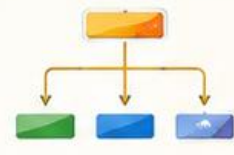
Physiopathologie immuno-allergique



03



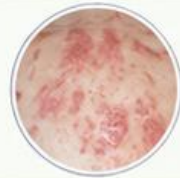
Classification des toxidermies



04



Formes cliniques bénignes



05



Toxidermies sévères (DRESS, AGEP, SJS/TEN)



06



Autres formes & médicaments à risque



07



Démarche diagnostique & imputabilité



08



Traitement & prévention



09



Cas cliniques interactifs



10



Messages clés & synthèse



Définition et historique



Toxidermie : toute réaction cutanée, muqueuse ou des phanères induite par l'administration systémique d'un médicament.



Terme distinct des **dermatoses de contact** (application locale).



Premières descriptions systématiques au **XIX^e siècle** avec l'essor de la pharmacopée moderne.



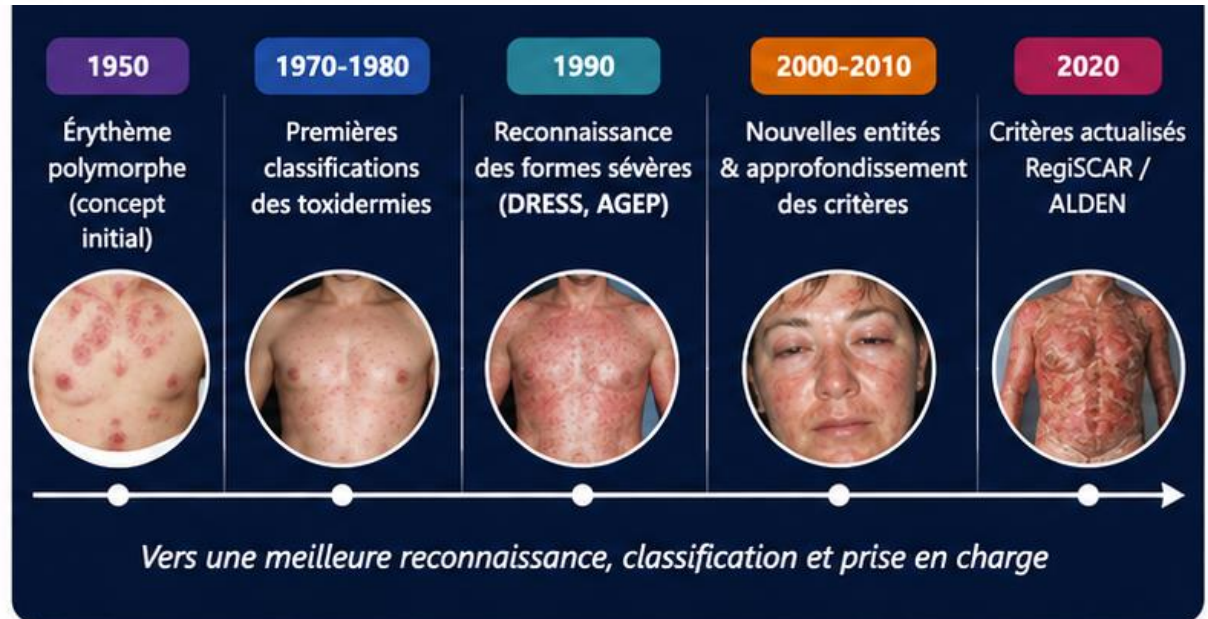
Élargissement majeur du spectre depuis les années 1990 (**DRESS, AGEP**) puis 2010 (immunothérapies).



Concerne **2 à 3 %** des patients hospitalisés recevant un traitement médicamenteux.



Spectre clinique très large : de l'exanthème banal à la nécrolyse épidermique engageant le pronostic vital.



MESSAGE CLÉ

Une toxidermie n'est pas une entité unique mais un **spectre clinique** allant du bénin au **potentiellement mortel**.



Classification générale et épidémiologie



 Critère	 Formes bénignes	 Formes sévères
 Fréquence	~90 % des toxidermies 	< 5 % mais mortalité élevée 
 Exemples	Exanthème, urticaire, érythème pigmenté fixe	DRESS, AGEP, SJS, TEN
 Délai d'apparition	Variable, souvent 4–14 jours	DRESS : 2–8 semaines ; SJS/TEN : 4–28 jours
 Atteinte muqueuse	Absente ou minime 	Fréquente et sévère (SJS/TEN) 
 Mortalité	Quasi nulle 	DRESS ~10 % ; TEN 20–30 % 
 Prise en charge	Ambulatoire 	Hospitalisation spécialisée 



MESSAGE CLÉ

Distinguer précocement forme **bénigne** et forme **sévère** est l'enjeu central de toute consultation pour toxidermie.



Vue d'ensemble immuno-allergique



PHYSIOPATHOLOGIE



Deux grands mécanismes : **immunologique** (allergique) et **non immunologique** (pharmacologique direct)



Les réactions immunologiques suivent la classification de **Gell et Coombs** (types I à IV)



Le médicament ou son métabolite agit comme **haptène**, se liant à une **protéine porteuse**



Reconnaissance par le **système immunitaire adaptatif** : lymphocytes T et/ou anticorps



La théorie p-i (pharmacological interaction) explique les réactions sans sensibilisation classique



Le **terrain génétique (HLA)** conditionne fortement le risque individuel

TYPE I IMMÉDIATE	TYPE II CYTOTOXIQUE	TYPE III IMMUNOCOMPLEXES	TYPE IV CELLULAIRE
< 1 heure	1 – 24 heures	1 – 3 semaines	48 – 72 heures à plusieurs jours
Mastocyte IgE	Anticorps IgG/IgM + complément	Complexes immuns dépôt vasculaire	Lymphocyte T (Th1/Th17/CD8+)
Exemple Urticaire, anaphylaxie	Exemple Anémie hémolytique médicamenteuse	Exemple Vascularite, maladie sérique	Exemple Dermatite de contact, DRESS



MESSAGE CLÉ

Comprendre le **mécanisme sous-jacent** permet d'anticiper le **délai**, la **gravité potentielle** et le **risque de récurrence**.



Types I et II de Gell et Coombs



Type I — Hypersensibilité immédiate



Médiée par les **IgE** spécifiques



Dégranulation mastocytaire et basophile



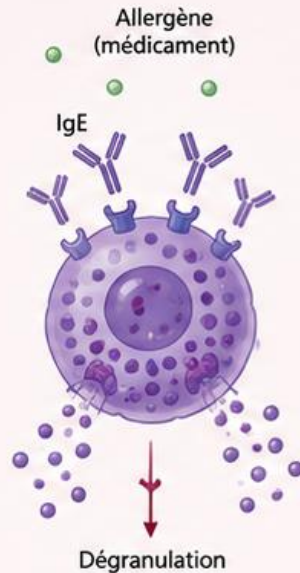
Délai : **minutes à quelques heures**



Cliniquement : urticaire, angio-œdème, **anaphylaxie**



Exemples : **βéta-lactamines**, curares, produits de contraste



Type II — Cytotoxique



Anticorps **IgG/IgM** dirigés contre un antigène cellulaire



Activation du **complément** et cytotoxicité



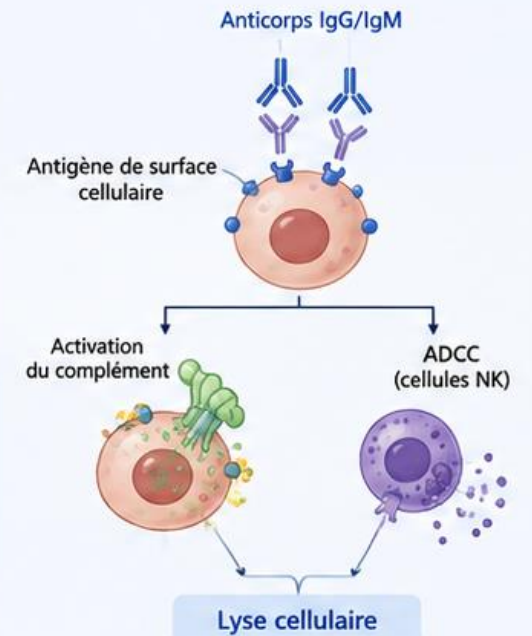
Cible souvent les **cellules sanguines** plus que la peau



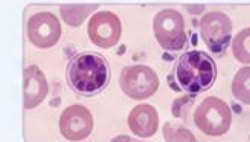
Exemple cutané : **purpura vasculaire** par cytotoxicité



Exemples : **pénicillines**, **quinine** (cytopénies)



Exemple clinique



MESSAGE CLÉ

Le **type I** explique l'urgence allergologique immédiate ;
le **type II** est rarement au premier plan en dermatologie pure.



Type III et vue d'ensemble du type IV



Type III — Complexes immuns



Formation de complexes antigène-anticorps **circulants**



Dépôt vasculaire et activation du **complément**



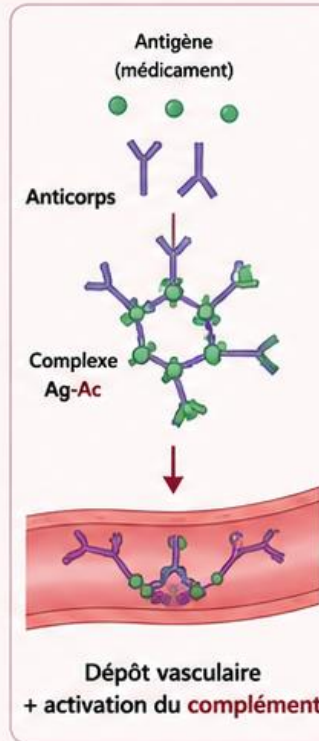
Délai : **1 à 3 semaines**
(maladie sérique)



Cliniquement : **vascularite, urticaire prolongée, arthralgies**



Exemples : sérums, certains **antibiotiques**



Type IV — Hypersensibilité retardée



Médiée par les **lymphocytes T**
(pas d'anticorps)



Mécanisme majoritaire des **toxidermies sévères**



Délai : **plusieurs jours**
à **plusieurs semaines**



Subdivisé en **4 sous-types** (IVa à IVd)
selon la cellule effectrice



Base physiopathologique du **DRESS**, du **SJS/TEN** et de l'**AGEP**

Sous-types de l'hypersensibilité retardée (Gell & Coombs)

IVa



Th1 / Macrophages
(IFN- γ)

Ex : eczéma de contact
allergique

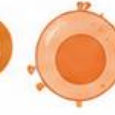
IVb



Th2 / Éosinophiles
(IL-4, IL-5)

Ex : DRESS

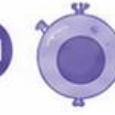
IVc



CTL (CD8+)
Cytotoxicité directe

Ex : SJS / TEN

IVd



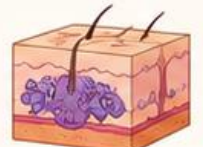
Neutrophiles
(IL-17, CXCL8)

Ex : AGEP



MESSAGE CLÉ

**Le type IV est le mécanisme central des toxidermies sévères :
il justifie un développement séparé et approfondi.**



HLA, susceptibilité génétique et théorie p-i



Certains allèles HLA de classe I augmentent fortement le risque de toxidermie sévère à un médicament donné



HLA-B*15:02 : risque majeur de SJS/TEN sous carbamazépine (populations d'Asie du Sud-Est)



HLA-B*58:01 : risque de DRESS/SJS/TEN sous allopurinol



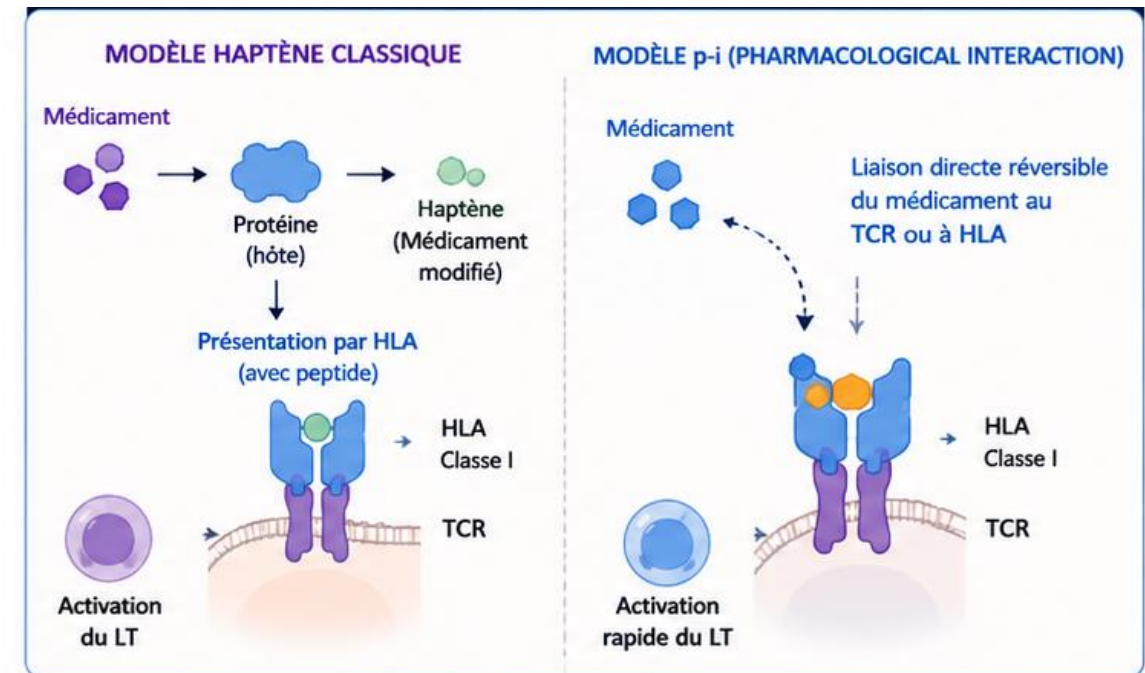
HLA-A*31:01 : risque de DRESS sous carbamazépine (populations européennes)



Théorie p-i (pharmacological interaction) : liaison non covalente directe et réversible du médicament au récepteur T (TCR) ou à la molécule HLA, sans nécessité de métabolisation ni d'haptène



La théorie p-i explique la survenue rapide de certaines réactions dès la première exposition



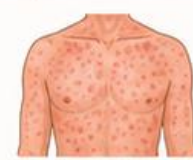
MESSAGE CLÉ

Le dépistage HLA avant introduction de l'**abacavir**, de la **carbamazépine** ou de l'**allopurinol** dans les populations à risque est une **mesure de prévention validée**.

Classification clinique des toxidermies



CLASSIFICATION

CATÉGORIE	DÉLAI TYPIQUE	EXEMPLES
 Réactions immédiates (< 1h)	 Minutes à 1 heure 	Urticaire, angio-œdème, anaphylaxie   
 Réactions retardées bénignes	 4 à 14 jours 	Exanthème maculo-papuleux, érythème pigmenté fixe  
 Réactions retardées sévères	 1 à 8 semaines 	DRESS, SJS, TEN   
 Réactions pustuleuses aiguës	 1 à 2 jours (très bref) 	AGEP  
 Réactions chroniques / différées	 Semaines à mois 	Lupus induit, photosensibilité, éruptions lichénoïdes   



MESSAGE CLÉ

Le délai d'apparition depuis l'introduction du médicament est le premier élément d'orientation diagnostique.



Exanthème maculo-papuleux médicamenteux



FORMES CLINIQUES



Forme la plus fréquente de toxidermie (jusqu'à **90 % des cas**)



Mécanisme : **hypersensibilité retardée** à médiation lymphocytaire T (type IVa/IVb)



Clinique : éruption **maculo-papuleuse**, symétrique, prurigineuse, débutant au tronc



Délai : **4 à 14 jours** après l'introduction (plus rapide en cas de réintroduction)



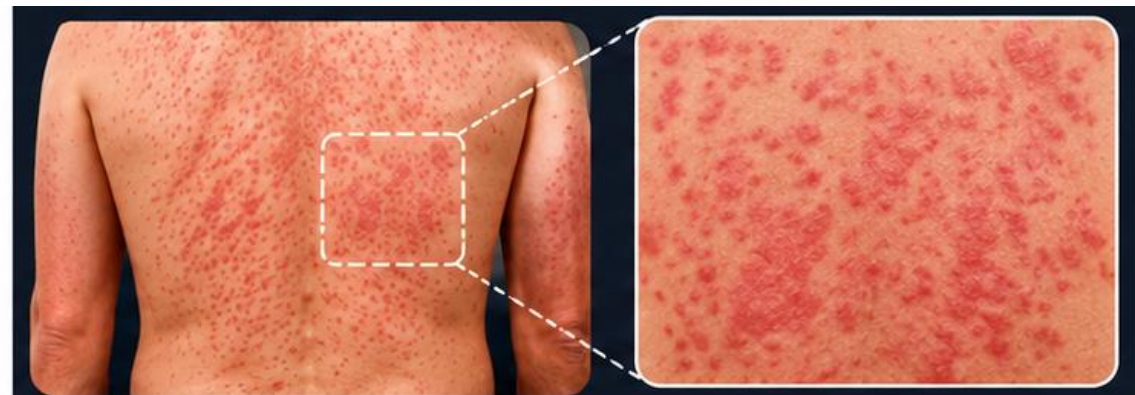
Diagnostic : clinique, éliminer les **signes de gravité** (fièvre élevée, muqueuses, décollement)



Traitement : **arrêt du médicament** suspect, émollients, antihistaminiques, corticoïdes locaux si besoin



Pronostic : excellent, régression en **1 à 2 semaines** avec possible desquamation



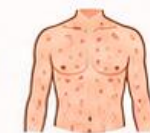
CHRONOLOGIE CLINIQUE ET ASPECT TYPIQUE



Introduction du médicament



4 à 14 jours



Éruption maculo-papuleuse débutant au tronc



Extension symétrique



Régression en **1 à 2 semaines**



MESSAGE CLÉ

Toute **fièvre élevée, œdème du visage ou adénopathies** associés à un exanthème doivent faire reconsidérer le diagnostic de **DRESS débutant**.



Urticaire médicamenteuse et angio-œdème



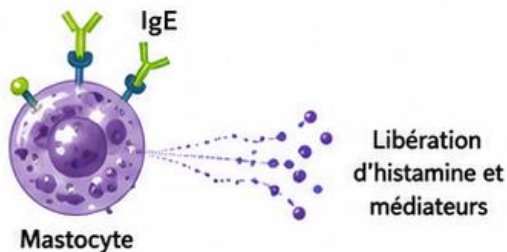
FORMES CLINIQUES



MÉCANISMES ET CLINIQUE



IgE-médiée (type I) ou pharmacologique directe (AINS, produits de contraste)



Libération d'histamine et médiateurs

Mastocyte



Papules œdémateuses **fugaces**, **prurigineuses**, migratrices



Angio-œdème associé possible (**risque respiratoire** si atteinte laryngée)



Délai : **minutes à quelques heures** après la prise



Prise du médicament



Minutes



Heures



DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT



Diagnostic clinique ; rechercher des **signes d'anaphylaxie** associés



Bilan **allergologique** à distance si récidivant ou sévère



Traitement : antihistaminiques **anti-H1 de 2^e génération**

ANTI-H1
2^e génération



Corticoïdes systémiques et **adrénaline** si angio-œdème sévère/anaphylaxie



Éviction du médicament imputable et carte d'allergie



MESSAGE CLÉ

L'angio-œdème facial ou laryngé associé à une urticaire médicamenteuse est une **urgence vitale immédiate**.



Érythème pigmenté fixe



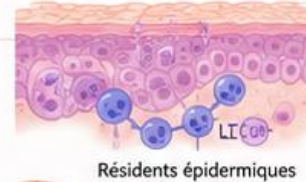
FORMES CLINIQUES



Forme très caractéristique : récidive au même site à chaque réintroduction du médicament



Mécanisme : lymphocytes T CD8+ mémoire résidents épidermiques (type IVc localisé)



Clinique : plaque(s) érythémato-violacée(s) arrondie(s), parfois bulleuse au centre



Localisations préférentielles : organes génitaux, lèvres, mains, tronc



Évolution : guérison avec pigmentation résiduelle brun-grisâtre caractéristique



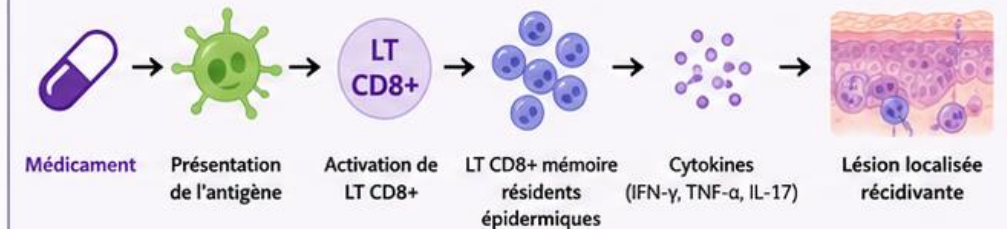
Forme généralisée bulleuse possible, pouvant mimer un SJS/TEN localisé



Médicaments fréquents : sulfamides, AINS, paracétamol, cyclines, carbamazépine



MÉCANISME (TYPE IVc LOCALISÉ)



MESSAGE CLÉ

La récurrence strictement au même site après réexposition est **quasi pathognomonique de l'érythème pigmenté fixe**.



DRESS syndrome — définition et physiopathologie



Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms
= réaction médicamenteuse grave systémique.



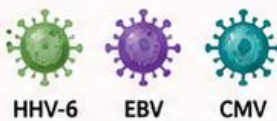
Toxidermie sévère systémique, mécanisme lymphocytaire T type IVb (hypersensibilité retardée).



Délai caractéristique long : 2 à 8 semaines après l'introduction du médicament.



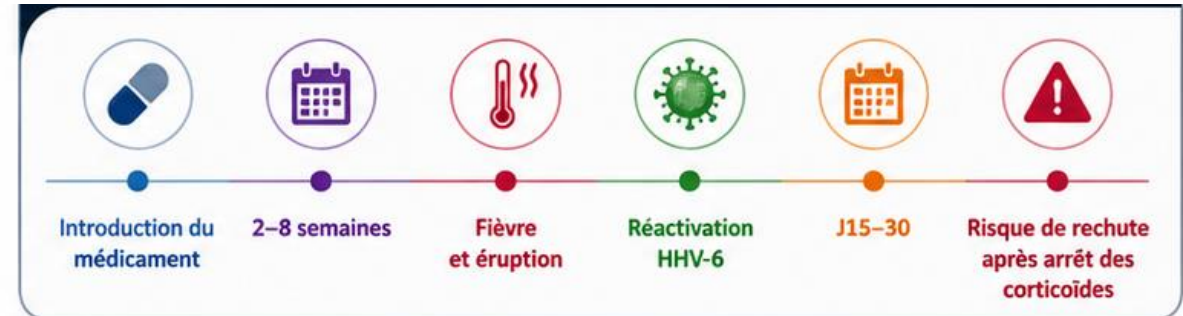
Rôle central de la réactivation virale séquentielle HHV-6, puis possible EBV et CMV.



La réactivation virale amplifierait la réponse immune et prolongerait l'évolution.

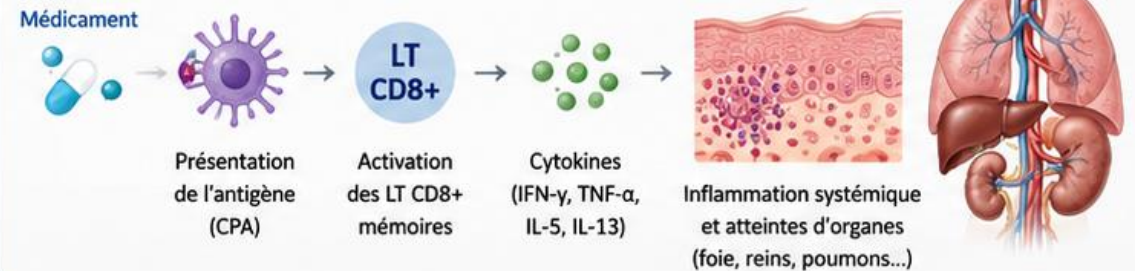


Facteurs de susceptibilité génétique (HLA) et déficit en enzymes de détoxification (ex. époxyde hydrolase).



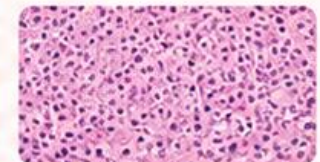
PHYSIOPATHOLOGIE (MÉCANISME TYPE IVb)

Médicament



MESSAGE CLÉ

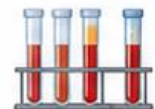
Le **long délai** d'apparition et la **réactivation virale** distinguent le **DRESS** de toutes les autres toxidermies.



DRESS — critères diagnostiques RegiSCAR



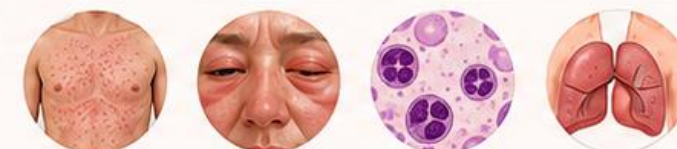
 TOXIDERMIES SÉVÈRES

Critère		Détail	
 Fièvre		$\geq 38,5^{\circ}\text{C}$	 
 Adénopathies		Au moins 2 sites, $> 1\text{ cm}$	
 Atteinte cutanée		Éruption étendue ($> 50\%$ surface corporelle), œdème facial évocateur	
 Atteinte hématologique		Éosinophilie et/ou lymphocytes atypiques	 
 Atteinte viscérale		Au moins un organe (foie, rein, poumon, cœur...)	
 Évolution		Résolution > 15 jours	
 Score		Score global de -4 (exclu) à 9 (certain) : < -2 exclu, 2-3 possible, 4-5 probable, >5 certain	-4 -2 2-3 4-5 >5     



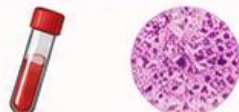
MESSAGE CLÉ

Le score RegiSCAR classe le DRESS en 'exclu', 'possible', 'probable' ou 'certain' selon le nombre de critères réunis.





Foie : cytolyse fréquente, pouvant aller jusqu'à l'hépatite fulminante (1^{re} cause de décès)



Rein : néphrite interstitielle, insuffisance rénale aiguë



Poumon : pneumopathie interstitielle



Cœur : myocardite (parfois tardive, à distance de l'épisode initial)



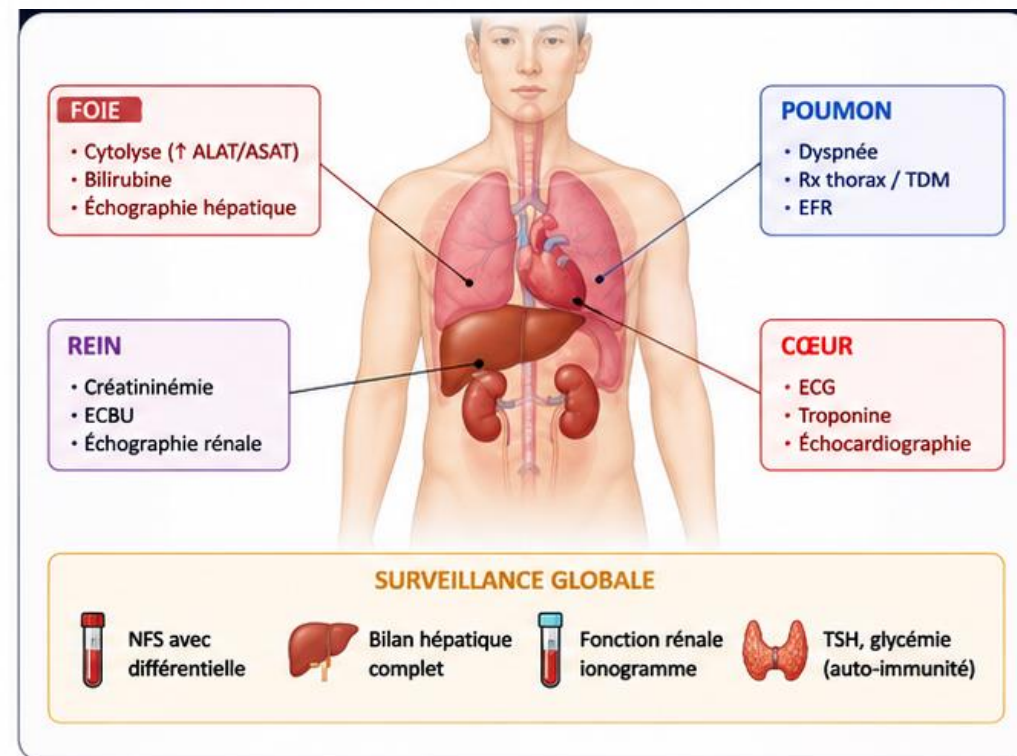
Mortalité : globale estimée à 5–10 %, principalement d'origine hépatique ou cardiaque



Traitement : arrêt immédiat du médicament, corticothérapie systémique prolongée avec décroissance très progressive



Surveillance prolongée (plusieurs mois) : risque de rechute et de complications auto-immunes tardives (thyroïdite, diabète)



MESSAGE CLÉ

La **décroissance trop rapide** des corticoïdes est la principale cause de rechute du DRESS : elle doit s'étaler sur **plusieurs semaines à mois**.



Décroissance progressive

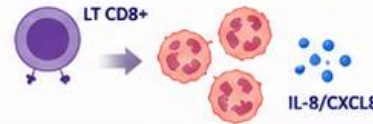


Décroissance trop rapide

AGEP — Pustulose exanthématique aiguë généralisée



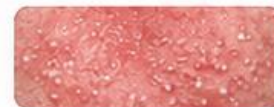
Mécanisme : lymphocytes T type IVd, recrutement massif de polynucléaires neutrophiles via IL-8/CXCL8



Délai très court et caractéristique :
24 à 48 heures après la prise du médicament



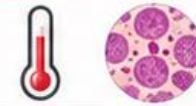
Clinique : nombreuses pustules amicrobiennes non folliculaires sur fond érythémateux oedémateux



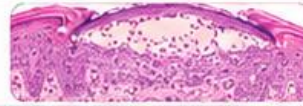
Début typique dans les plis (axillaires, inguinaux) puis extension



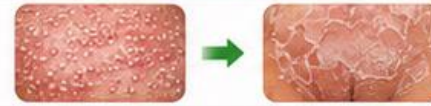
Fièvre élevée et hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles fréquentes



Histologie : pustules sous-cornées spongiformes, œdème dermique



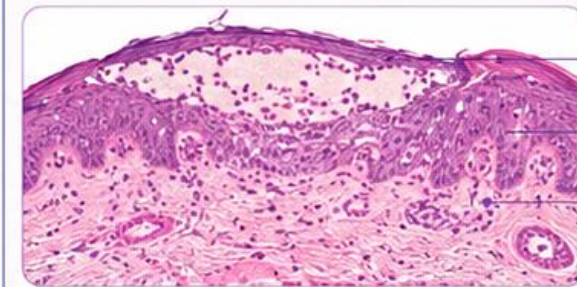
Évolution rapidement favorable après arrêt du médicament (desquamation en collerette)



Médicaments typiques : bêta-lactamines (aminopénicillines), macrolides, diltiazem, hydroxychloroquine



HISTOLOGIE (pustule sous-cornée)



- Pustule sous-cornée à polynucléaires neutrophiles
- Spongiose épidermique
- Œdème du derme superficiel avec infiltrat neutrophilique



MESSAGE CLÉ

Le délai très court (**24–48h**) et l'**évolution rapidement favorable** distinguent l'AGEP des autres toxidermies sévères.



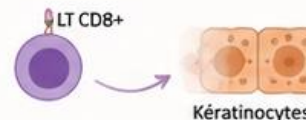
Syndrome de Stevens-Johnson (SJS)



TOXIDERMIES SÉVÈRES



Mécanisme : apoptose kératinocytaire massive médiée par lymphocytes T CD8+ cytotoxiques (type IVc)



Rôle clé : de la granulysine, de la perforine/granzyme B et de Fas-FasL



Signes précoces (prodromes) : fièvre, malaise, brûlure oculaire, odynophagie — 1 à 3 jours avant l'éruption



Atteinte muqueuse constante et précoce : buccale, oculaire, génitale (au moins 2 sites)



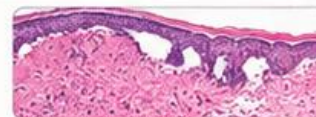
Lésions cutanées : macules purpuriques, cocardes atypiques, décollement épidermique < 10 % de la surface corporelle



Signe de Nikolsky : positif en zone atteinte



Diagnostic : clinique, confirmation histologique si besoin (nécrose épidermique complète)



MESSAGE CLÉ

Toute **atteinte muqueuse bilatérale** associée à des macules purpuriques doit faire suspecter un SJS et **hospitaliser en urgence**.



SJS — diagnostic, pronostic et traitement



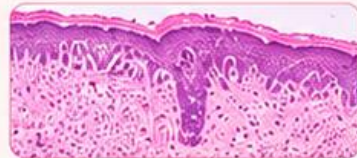
TOXIDERMIES SÉVÈRES



Diagnostic et pronostic



Diagnostic essentiellement clinique, conforté par la biopsie



Décollement épidermique < 10 % de la surface corporelle (définit le SJS)



Score SCORTEN à calculer dès les 24 premières heures



Âge > 40



Cancer



Tachycardie



Urée



Bicarbonate



Score de Glasgow

> 10 mmol/L < 20 mmol/L < 15



Mortalité du SJS pur : environ 5 à 10 %



5-10 %



Séquelles possibles : synéchies oculaires, cécité, sténoses muqueuses



Traitement



Arrêt immédiat et définitif du médicament imputable



Hospitalisation en unité spécialisée (dermatologie/brûlés)



Soins locaux type grand brûlé, réhydratation, nutrition adaptée



Prise en charge ophtalmologique précoce systématique (prévention des séquelles)



Immunoglobulines IV ou cyclosporine selon les équipes ; corticoïdes discutés au cas par cas



MESSAGE CLÉ

Toute atteinte muqueuse bilatérale associée à des macules purpuriques doit faire suspecter un SJS et **hospitaliser en urgence**.



Nécrolyse épidermique toxique (Lyell / TEN)



TOXIDERMIES SÉVÈRES



- **Forme la plus sévère du spectre SJS-TEN** : décollement épidermique > 30 % de la surface corporelle



- **Même mécanisme physiopathologique que le SJS** (apoptose kératinocytaire massive, type IVc)



- **Clinique** : décollement cutané en larges lambeaux, signe de Nikolsky diffusément positif



- **Atteinte muqueuse sévère quasi constante** (buccale, oculaire, génitale, parfois respiratoire/digestive)



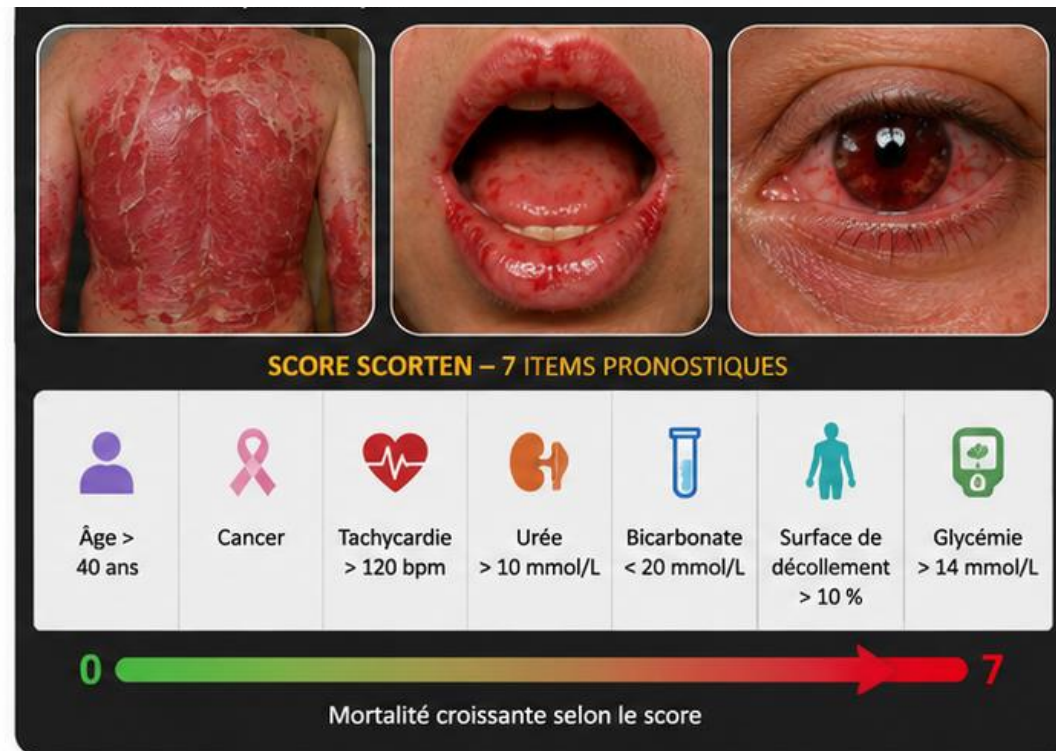
- **Score SCORTEN** : 7 paramètres pronostiques évalués à l'admission, mortalité corrélée au score



- **Complications** : sepsis, défaillance multiviscérale, troubles hydro-électrolytiques majeurs



- **Mortalité** : 20 à 30 % selon les séries, principale cause étant le sepsis



MESSAGE CLÉ

Le TEN est une **urgence vitale** nécessitant un **transfert immédiat** en unité de soins intensifs spécialisée en brûlés ou en dermatologie.



Spectre SJS-TEN — prise en charge en unité spécialisée

TOXIDERMIES SÉVÈRES



Transfert précoce en unité de grands brûlés ou dermatologie spécialisée dès suspicion



Environnement contrôlé : température ambiante élevée, asepsie stricte, manipulation limitée



28-30 °C



Soins cutanés : pansements non adhérents, débridement prudent, surveillance des surinfections



Réanimation hydro-électrolytique et nutritionnelle adaptée aux pertes cutanées



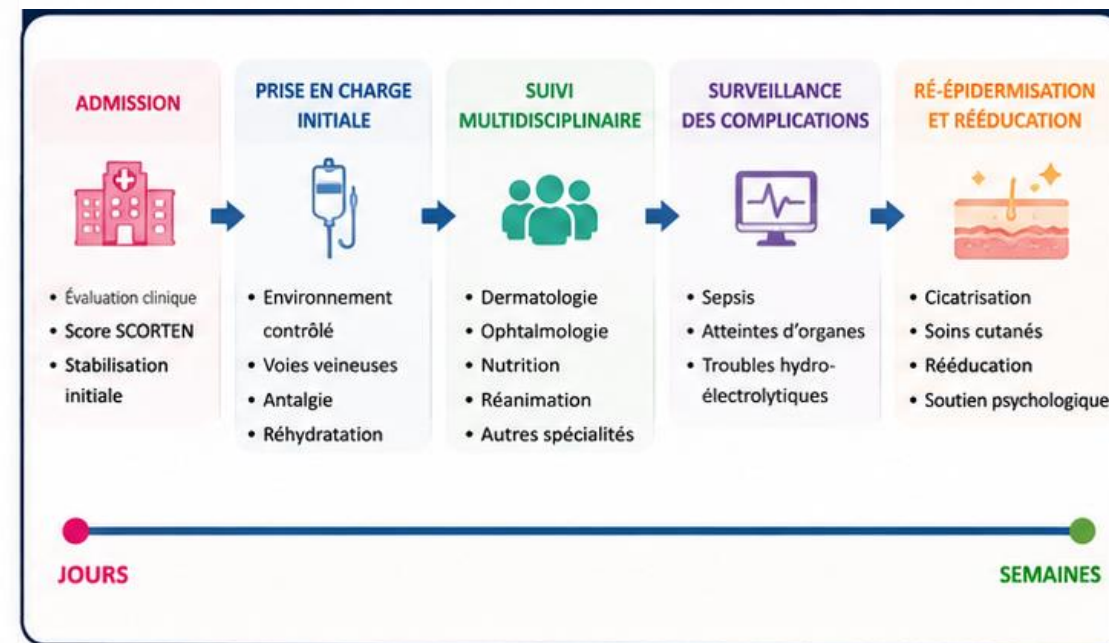
Antalgie majeure systématique (douleur souvent sous-estimée)



Éviter toute antibiothérapie prophylactique systématique (réservée aux signes de sepsis avérés)



Suivi multidisciplinaire : dermatologie, ophtalmologie, réanimation, gynécologie/urologie si atteinte génitale



MESSAGE CLÉ

Le SJS/TEN se prend en charge comme une brûlure étendue : environnement contrôlé, soins de support intensifs et équipe multidisciplinaire.



Vascularites médicamenteuses et lupus induit



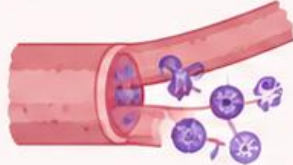
AUTRES FORMES



Vascularite médicamenteuse



Mécanisme : dépôt de complexes immuns (type III) ou ANCA-induits



Clinique : purpura vasculaire palpable des membres inférieurs



Médicaments typiques : propylthiouracile, hydralazine, minocycline



Bilan : recherche d'ANCA, atteinte rénale associée à évaluer



Lupus érythémateux induit



Survenue : après exposition prolongée à certains médicaments



Anticorps : anti-histones fréquents, anti-DNA natif souvent absents



Atteinte : cutanée et articulaire au premier plan, atteinte rénale rare



Médicaments typiques : hydralazine, procainamide, isoniazide, anti-TNF



Régression : généralement complète à l'arrêt du médicament



MESSAGE CLÉ

Ces formes chroniques ou différées imposent de toujours réévaluer l'ensemble du traitement, y compris les molécules anciennes bien tolérées jusque-là.



Photosensibilité et éruptions lichénoïdes/psoriasiformes

AUTRES FORMES



Photosensibilité médicamenteuse



Phototoxique (dose-dépendante, fréquente) ou photoallergique (immunologique, rare)



Clinique : érythème type coup de soleil exagéré sur zones photo-exposées



Médicaments typiques : cyclines, fluoroquinolones, amiodarone, thiazidiques



Prévention : photoprotection stricte pendant le traitement



Éruptions lichénoïdes et psoriasiformes



Lichénoïde : papules violines, souvent après plusieurs mois de traitement (IEC, antipaludéens, anti-TNF)



Psoriasiforme : induite ou aggravée par bêta-bloquants, lithium, anti-TNF (paradoxal)



Diagnostic parfois difficile à distinguer de la dermatose idiopathique



Amélioration lente après arrêt, sur plusieurs semaines à mois



MESSAGE CLÉ

Ces toxidermies chroniques évoluent sur un mode torpide et sont souvent sous-diagnostiquées faute d'un lien temporel évident.



Pseudolymphomes et SDRIFE (Baboon syndrome)



AUTRES FORMES



Pseudolymphome médicamenteux : infiltrat lymphocytaire cutané dense mimant un lymphome cutané



Régression à l'arrêt du médicament, **sans caractère malin**



Médicaments typiques : antiépileptiques, IEC, antidépresseurs



SDRIFE (Symmetrical Drug-Related Intertriginous and Flexural Exanthema), dit "Baboon syndrome" :

- Érythème symétrique et bien délimité des plis (fessier, inguinal, axillaire)
- Mécanisme : hypersensibilité retardée systémique de type IVa/c chez un patient préalablement sensibilisé
- Médicament typique : amoxicilline, en cas de réintroduction
- Évolution favorable rapide après arrêt du médicament



MESSAGE CLÉ

Le SDRIFE se reconnaît à sa distribution symétrique très caractéristique des plis, quasi pathognomonique lorsqu'elle est bien identifiée.



Principales classes médicamenteuses responsables

 **MÉDICAMENTS À RISQUE**

Classe	Molécules typiques	Toxidermies associées
 Antibiotiques	Aminopénicillines, sulfamides, cotrimoxazole	 Exanthème, AGEP, SJS/TEN, DRESS
 Antiépileptiques aromatiques	Carbamazépine, phénytoïne, lamotrigine, phénobarbital	 DRESS, SJS/TEN
 Allopurinol	Allopurinol	 DRESS, SJS/TEN (surtout si dose initiale élevée)
 AINS	Oxicams, ibuprofène	 Urticaire, SJS/TEN, photosensibilité
 Antituberculeux	Isoniazide, rifampicine, éthambutol	 Exanthème, DRESS, lupus induit
 Antirétroviraux	Abacavir, névirapine	 Hypersensibilité systémique, SJS/TEN
 Immunothérapies anti-checkpoint	Anti-PD1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4	 Exanthème lichénoïde, bulloses, DRESS-like
 Biothérapies	Anti-TNF	 Psoriasis paradoxal, lupus induit, eczéma



MESSAGE CLÉ

Un petit nombre de classes médicamenteuses est responsable de la grande majorité des toxidermies sévères : les connaître par cœur est **indispensable**.

Toxidermies liées aux immunothérapies anti-checkpoint

! MÉDICAMENTS À RISQUE



Classe en expansion majeure : anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab), anti-PD-L1, anti-CTLA-4 (ipilimumab)



Toxicités cutanées parmi les effets indésirables immuno-médiés les plus fréquents (jusqu'à **40 % des patients**)



Formes fréquentes : exanthème maculo-papuleux, prurit, vitiligo-like (facteur pronostique positif en mélanome)



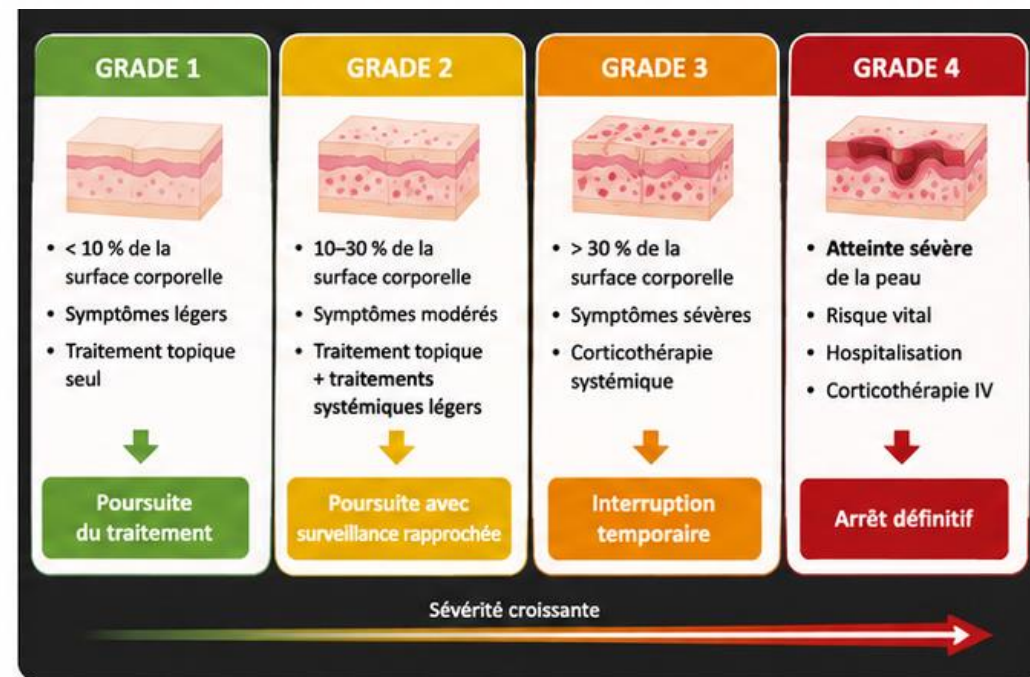
Formes sévères possibles : dermatoses bulleuses auto-immunes (pemphigoïde), DRESS-like, exceptionnellement SJS/TEN



Particularité : le mécanisme est une levée de l'auto-tolérance immunitaire, pas une hypersensibilité classique



La décision d'arrêt versus poursuite dépend du grade de sévérité (classification CTCAE) et non systématiquement de l'arrêt immédiat



MESSAGE CLÉ

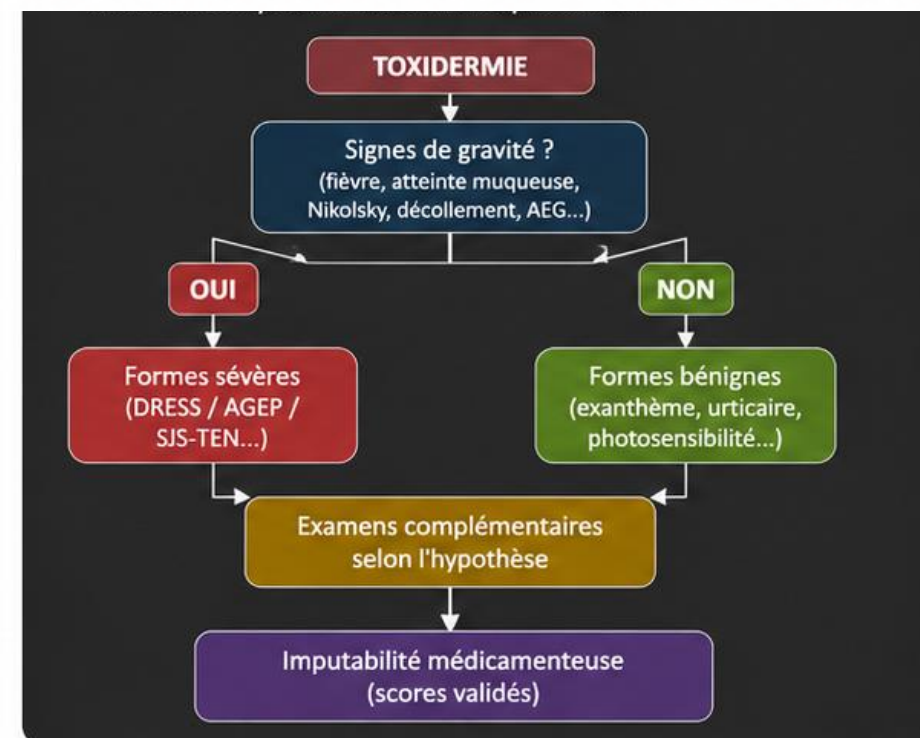
Sous immunothérapie anti-checkpoint, la décision thérapeutique se fonde sur un grading de sévérité spécifique, en **concertation onco-dermatologique**.



Arbre décisionnel devant une toxidermie



- 1**  **Étape 1 — Éliminer une urgence vitale immédiate**
(anaphylaxie, angio-œdème laryngé)
- 2**  **Étape 2 — Rechercher systématiquement les signes de gravité :**
fièvre, atteinte muqueuse, décollement cutané, signe de Nikolsky, œdème facial, adénopathies, altération de l'état général
- 3**  **Étape 3 — Préciser le délai d'introduction de chaque médicament**
pris dans les 8 semaines précédentes
- 4**  **Étape 4 — Caractériser la morphologie des lésions**
(maculo-papuleuse, urticarienne, pustuleuse, bulleuse, purpurique)
- 5**  **Étape 5 — Évaluer l'extension et la surface corporelle atteinte**
- 6**  **Étape 6 — Prescrire les examens complémentaires**
orientés selon l'hypothèse retenue
- 7**  **Étape 7 — Établir l'imputabilité médicamenteuse**
à l'aide des scores validés



MESSAGE CLÉ

La recherche systématique des signes de gravité doit précéder toute autre étape du raisonnement diagnostique.

Examens complémentaires à visée diagnostique



DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

Examen	Intérêt principal
 NFS avec formule	Éosinophilie (DRESS), hyperleucocytose à neutrophiles (AGEP), lymphocytes atypiques
 Bilan hépatique	Recherche de cytolyse/cholestase (DRESS, gravité)
 Bilan rénal (urée, créatinine)	Recherche d'atteinte rénale (DRESS, SCORTEN)
 CRP	Orientation vers surinfection ou inflammation systémique
 Sérologies virales (HHV-6, EBV, CMV)	Recherche de réactivation virale dans le DRESS
 Histologie cutanée	Confirmation diagnostique, distinction AGEP/psoriasis pustuleux, gravité SJS/TEN
 Immunofluorescence directe	Élimination d'une dermatose bulleuse auto-immune
 Tests pharmacogénétiques (HLA)	HLA-B*15:02, HLA-B*58:01, HLA-A*31:01 selon le médicament suspecté



MESSAGE CLÉ

Les examens complémentaires confirment et évaluent la gravité ;
ils **ne remplacent jamais** l'analyse clinique et chronologique.



Patch-tests, tests de réintroduction et pharmacogénétique



DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE



- **Patch-tests médicamenteux** : utiles à distance (6-8 semaines minimum) pour certaines formes (exanthème, DRESS, AGEP, érythème pigmenté fixe)



- **Réalisés sur peau saine ou**, pour l'érythème pigmenté fixe, directement sur la zone anciennement atteinte



- **Sensibilité variable** selon le médicament et la forme clinique, spécificité globalement bonne



- **Tests de réintroduction (provocation orale)** : gold standard d'imputabilité mais risque majeur



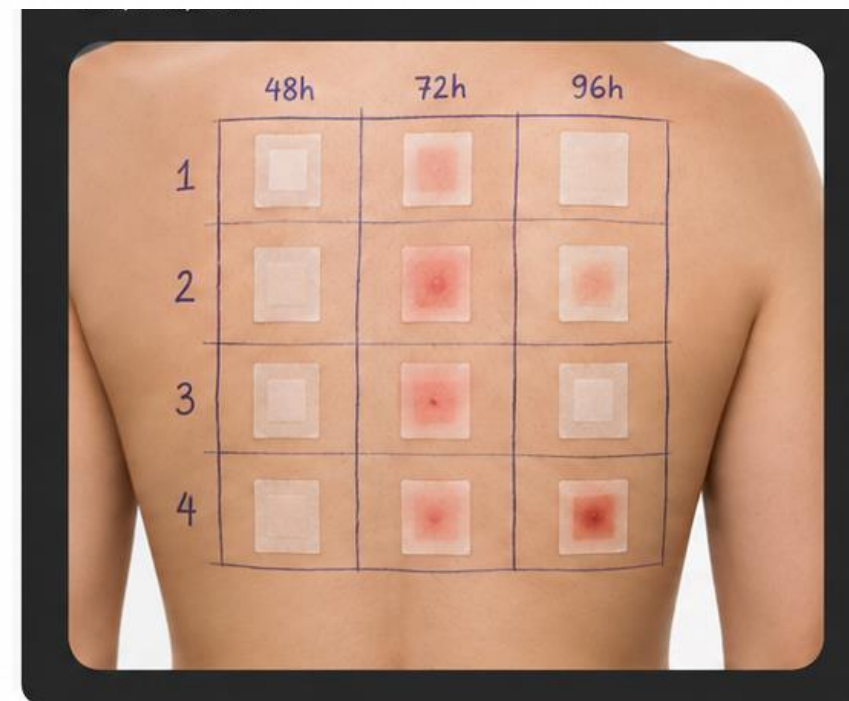
- **Formellement contre-indiqués** après SJS, TEN, DRESS ou AGEP en raison du risque de récurrence potentiellement plus sévère



- **Réservés à des formes bénignes** sélectionnées, en milieu spécialisé et sous surveillance stricte



- **Tests pharmacogénétiques (HLA)** : dépistage préventif avant introduction, non un outil diagnostique rétrospectif de routine



MESSAGE CLÉ

Ne jamais proposer de test de réintroduction après une toxidermie sévère : le bénéfice diagnostique ne justifie **jamais** le risque encouru.

Méthode française et algorithme de Naranjo



IMPUTABILITÉ



Méthode française d'imputabilité



Combine un score **chronologique** et un score **sémiologique**



Score chronologique : délai, évolution à l'arrêt, effet de réintroduction



Score sémiologique : sémiologie évocatrice, facteurs favorisant, autres étiologies éliminées



Résultat exprimé de **10** (exclu) à **14** (**très vraisemblable**)



Algorithme de Naranjo

- 1 10 questions à réponse oui/non/inconnu, chacune pondérée
- 2 Score total classant la réaction de douteuse à certaine
- 3 Outil international, largement utilisé en pharmacovigilance
- 4 Moins spécifique aux toxidermies sévères que les scores dédiés (ALDEN, RegiSCAR)

Score total	Imputabilité
≤ 0	Douteuse
1 – 4	Possible
5 – 8	Probable
≥ 9	Certaine



MESSAGE CLÉ

Ces scores généralistes structurent le raisonnement mais doivent être complétés par des **scores spécifiques** pour les formes graves.

Scores spécifiques : ALDEN, RegiSCAR, EuroSCAR



IMPUTABILITÉ

Score	Utilisation	Principe
 ALDEN	SJS / TEN	 6 critères pondérés (délai, présence du médicament, effet de challenge, type de réaction, notoriété du médicament, autres causes) ; score de -12 à +10
 RegiSCAR	DRESS	 7 critères cliniques et biologiques ; score de -4 (exclu) à 9 (certain), seuil de certitude >5
 EuroSCAR	AGEP	 Critères morphologiques, chronologiques et histologiques ; score de 0 (absence d'AGEP) à 12 (certain), seuil de certitude ≥8
 SCORTEN	SJS / TEN (pronostic, non imputabilité)	 7 paramètres cliniques et biologiques à l'admission, prédictifs de mortalité



MESSAGE CLÉ

ALDEN, RegiSCAR et EuroSCAR sont chacun dédiés à une forme sévère précise :
ne pas les confondre entre eux ni avec **le SCORTEN**, qui évalue **le pronostic** et non **l'imputabilité**.

Principes généraux du traitement



TRAITEMENT



Mesure thérapeutique la plus importante : **arrêt immédiat** et définitif du ou des médicaments imputables



En cas de doute entre plusieurs médicaments introduits simultanément, **arrêter tous les médicaments non indispensables**



Soins symptomatiques adaptés à la forme clinique : émollients, antihistaminiques, antalgiques



Corticothérapie locale ou systémique selon la forme et la sévérité



Surveillance clinique et biologique rapprochée dans les formes à risque d'aggravation secondaire



Prise en charge **multidisciplinaire** pour les formes sévères (réanimation, ophtalmologie, urologie/gynécologie)



Traçabilité stricte dans le dossier médical du médicament imputable et du contexte



MESSAGE CLÉ

Aucun traitement spécifique ne remplace l'**arrêt précoce du médicament imputable** : c'est le geste qui influence le plus le pronostic.



Algorithme thérapeutique gradué selon la sévérité :

Forme bénigne
(ambulatoire)



Forme modérée
(hospitalisation courte)



Forme sévère
(unité spécialisée)



AMBULATOIRE

- Arrêt immédiat
- Soins symptomatiques
- Antihistaminiques
- Émollients / soins locaux
- Surveillance clinique



HOSPITALISATION COURTE

- Arrêt immédiat
- Corticothérapie si besoin
- Soins intensifiés
- Surveillance biologique
- Évaluation quotidienne



UNITÉ SPÉCIALISÉE

- Arrêt immédiat
- Réanimation / soins intensifs
- Prise en charge multidisciplinaire
- Surveillance rapprochée



Documentation et traçabilité : dossier médical + déclaration si nécessaire

Traitement des formes sévères



TRAITEMENT

TRAITEMENT	INDICATION PRINCIPALE	REMARQUE
 Corticothérapie systémique	 DRESS (traitement de référence)	 Décroissance très progressive sur plusieurs semaines à mois
 Immunoglobulines IV	 SJS / TEN (selon les équipes)	 Bloqueraient l'apoptose Fas-FasL ; preuves de niveau modéré
 Ciclosporine	 SJS / TEN	 Inhibition lymphocytaire T ; données encourageantes récentes
 Anti-TNF (étanercept)	 SJS / TEN (protocoles spécialisés)	 Cible le TNF- α impliqué dans l'apoptose kératinocytaire
 Soins de support intensifs	 Toutes formes sévères	 Réhydratation, nutrition, antalgie, prévention infectieuse



MESSAGE CLÉ

Il n'existe pas de consensus international unique sur le traitement immunomodulateur du SJS/TEN : la décision se prend en **centre spécialisé** selon l'expérience de l'équipe.

Prévention et pharmacovigilance



PRÉVENTION



Déclaration systématique et obligatoire de toute toxidermie sévère au centre régional de pharmacovigilance



Remise systématique d'une carte d'allergie médicamenteuse mentionnant le médicament imputable et la réaction observée



Information claire du patient et de son entourage sur l'éviction définitive et les alternatives thérapeutiques



Dépistage HLA préventif avant introduction dans les populations à risque identifié (abacavir, carbamazépine, allopurinol)



Éducation thérapeutique : reconnaissance précoce des signes d'alerte par le patient (fièvre, atteinte muqueuse)



Vigilance particulière lors de toute réintroduction accidentelle d'un médicament de la même classe pharmacologique

! CARTE D'ALLERGIE MÉDICAMENTEUSE



MÉDICAMENT IMPUTABLE : Allopurinol

RÉACTION OBSERVÉE : SJS / TEN

DATE DE LA RÉACTION : 15/04/2024

**ÉVICTION DÉFINITIVE DE CE MÉDICAMENT
et des molécules de la même classe**



**CENTRE RÉGIONAL
DE PHARMACOVIGILANCE**
Tél. : 05 24 34 56 78





MESSAGE CLÉ

La prévention repose sur trois piliers : **déclaration, traçabilité et éducation** du patient.

Tableau comparatif des principales toxidermies sévères



SYNTHÈSE

CRITÈRES	 DRESS	 AGEP	 SJS / TEN
 Délai	 2–8 semaines	 24–48 heures	 4–28 jours
 Lésion typique	Exanthème étendu, œdème facial 	Pustules amicrobiennes 	Macules purpuriques, décollement 
 Atteinte muqueuse	Rare	Rare	Constante et sévère
 Fièvre	Fréquente 	Fréquente 	Fréquente 
 Biologie évocatrice	Éosinophilie, cytolyse hépatique 	Hyperleucocytose à PNN 	Variable, corrélée SCORTEN 
 Mortalité	5–10 % 	< 5 % 	20–30 % (TEN) 
 Score dédié	RegiSCAR 	EuroSCAR 	ALDEN (imputabilité) / SCORTEN (pronostic) 



MESSAGE CLÉ

Ce tableau de synthèse doit être mémorisé : **il permet un diagnostic différentiel rapide au lit du patient.**

15 messages essentiels à retenir



SYNTHÈSE

1

Toute éruption cutanée chez un patient sous traitement est une **toxidermie jusqu'à preuve du contraire**.



6

L'AGEP se distingue par des **pustules amicrobiennes** et une évolution rapidement favorable.



11

Les tests de réintroduction sont formellement **contre-indiqués** après une toxidermie sévère.



2

Le délai d'apparition depuis l'introduction du médicament est **la clé du diagnostic**.



7

Le SCORTEN doit être calculé dès les **24 premières heures** d'un syndrome de Lyell.



12

Les scores d'imputabilité (ALDEN, Naranjo) **structurent le raisonnement**, ils ne le remplacent pas.



3

Toute atteinte muqueuse ou signe de Nikolsky impose une **hospitalisation en urgence**.



8

L'arrêt immédiat du médicament imputable est le geste thérapeutique le plus important.



13

Les inhibiteurs de **checkpoint immunitaires** ont un profil de toxidermies spécifique et croissant.



4

La fièvre, l'œdème du visage et les adénopathies évoquent un **DRESS** jusqu'à preuve du contraire.



9

Les toxidermies sévères relèvent d'une prise en charge en **unité spécialisée** (brûlés/dermatologie).



14

La déclaration en pharmacovigilance est un **devoir médical**, pas une option.



5

Le DRESS peut évoluer sur plusieurs semaines et **rechuter après l'arrêt des corticoïdes**.



10

L'allopurinol, les antiépileptiques aromatiques et les sulfamides sont les **principaux pourvoyeurs** de DRESS et SJS/TEN.



15

Une **carte d'allergie** médicamenteuse doit être remise à chaque patient après une toxidermie confirmée.



MESSAGE CLÉ

Ce tableau de synthèse doit être mémorisé : il permet un **diagnostic différentiel rapide** au lit du patient.

Conclusion



Les toxidermies médicamenteuses forment un **spectre continu**, de l'exanthème banal aux formes engageant **le pronostic vital**.



La **reconnaissance précoce** des signes de gravité est essentielle pour améliorer le pronostic.



La maîtrise des **scores d'imputabilité et pronostiques** permet une évaluation rigoureuse et structurée.



L'**arrêt rapide** du médicament imputable constitue le socle indispensable de leur prise en charge.



