

UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2012

THESE N°:242

TOXIDERMIES GRAVES

THESE

Présentée et soutenue publiquement le:.....

PAR

Mr. Ayoub MAAROUFI

Né le 26 Décembre 1986 à M'irt

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Réactions cutanéomuqueuses médicamenteuses grave, aspects cliniques,
modalités thérapeutiques.

JURY

Mr. A. MAHMOUDI

Professeur de Réanimation-Anesthésie

Mr. S. M. HANAFI

Professeur de Réanimation-Anesthésie

Mr. A. CHOHO

Professeur de Chirurgie Générale

Mr. A. MESSARY

Professeur d'Oto-Rhino-Laryngologie

Mr. A. EL KARTOUTI

Professeur Agrégé de Pharmacologie Clinique

**PRESIDENT &
RAPPORTEUR**

} **JUGES**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صِدْقَ اللَّهِ الْعَظِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ**
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mars, Avril et Septembre 1980

1. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie

Mai et Octobre 1981

2. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
3. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
4. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

5. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
6. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire
7. Pr. BENSOUA Mohamed Anatomie
8. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique
9. Pr. LAHBABI Naïma ép. AMRANI Physiologie

Novembre 1983

10. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* Pneumo-ptisiologie
11. Pr. BELLAKHDAR Fouad Neurochirurgie
12. Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

Décembre 1984

- | | |
|--------------------------------------|-------------------------|
| 13. Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 14. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 15. Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 16. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 17. Pr. NAJI M'Barek * | Immuno-Hématologie |
| 18. Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | |
|---|---|
| 19. Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 20. Pr. BENSALID Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 21. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 22. Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 23. Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-ptisiologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | |
|---|------------------------------|
| 24. Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 25. Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 26. Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 27. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq | Pneumo-ptisiologie |
| 28. Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 29. Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 30. Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 31. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 32. Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| .. Pr. YAHYAOUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | |
|-------------------------------------|--------------------------|
| 34. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 35. Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 36. Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 37. Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| .. Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- | | |
|-------------------------------------|--------------------------|
| 39. Pr. ADNAOUI Mohamed | Médecine Interne |
| 40. Pr. AOUNI Mohamed | Médecine Interne |
| 41. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali | Cardiologie |
| 42. Pr. CHAD Bouziane | Pathologie Chirurgicale |
| 43. Pr. CHKOFF Rachid | Pathologie Chirurgicale |
| 44. Pr. HACHIM Mohammed* | Médecine-Interne |
| 45. Pr. KHARBACH Aïcha | Gynécologie -Obstétrique |
| 46. Pr. MANSOURI Fatima | Anatomie-Pathologique |
| 47. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie |
| 48. Pr. SEDRATI Omar* | Dermatologie |
| 49. Pr. TAZI Saoud Anas | Anesthésie Réanimation |

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- | | |
|----------------------------------|------------------------|
| 50. Pr. AL HAMANY Zaïtounia | Anatomie-Pathologique |
| 51. Pr. AZZOUZI Abderrahim | Anesthésie Réanimation |
| 52. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM | Néphrologie |

53.	Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
54.	Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
55.	Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif	Chirurgie Générale
56.	Pr. BENSOU DA Yahia	Pharmacie galénique
57.	Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
58.	Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
59.	Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
60.	Pr. CHANA El Houssaine*	Ophtalmologie
61.	Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
62.	Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
63.	Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
64.	Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
65.	Pr. OUAALINE Mohammed*	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
66.	Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH	Pharmacologie
67.	Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

68.	Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
69.	Pr. BENOUDA Amina	Microbiologie
70.	Pr. BENSOU DA Adil	Anesthésie Réanimation
71.	Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
72.	Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
73.	Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
74.	Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
75.	Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
76.	Pr. EL HADDOURY Mohamed	Anesthésie Réanimation
77.	Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
78.	Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
79.	Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
80.	Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
81.	Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine	Gynécologie Obstétrique
82.	Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
83.	Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

84.	Pr. AGNAOU Lahcen	Ophtalmologie
85.	Pr. AL BAROUDI Saad	Chirurgie Générale
86.	Pr. BENCHERIFA Fatiha	Ophtalmologie
87.	Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
88.	Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
89.	Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
90.	Pr. CAOUI Malika	Biophysique
91.	Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
92.	Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
93.	Pr. EL AOUDAD Rajae	Immunologie
94.	Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
95.	Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie

96. Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
97. Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
98. Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
99. Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
100. Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
101. Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
102. Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
103. Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
104. Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
105. Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
106. Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
107. Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
108. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie
109. Pr. SLAOUI Anas	Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

110. Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
111. Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
112. Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
113. Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
114. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
115. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
116. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
117. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
118. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
119. Pr. EL ABBADI Najja	Neurochirurgie
120. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
121. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
122. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
123. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

124. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
125. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
126. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
127. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
128. Pr. BEDDOUCHE Amocrane*	Urologie
129. Pr. BENZAOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
130. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
131. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
132. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
133. Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
134. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
135. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
136. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
137. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
138. Pr. IBEN ATTYA ANDALOSSI Ahmed	Urologie

- | | |
|--------------------------------|----------------------|
| 139. Pr. IBRAHIMY Wafaa | Ophtalmologie |
| 140. Pr. MANSOURI Aziz | Radiothérapie |
| 141. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia | Ophtalmologie |
| 142. Pr. SEFIANI Abdelaziz | Génétique |
| 143. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali | Réanimation Médicale |

Décembre 1996

- | | |
|--|--------------------------|
| 144. Pr. AMIL Touriya* | Radiologie |
| 145. Pr. BELKACEM Rachid | Chirurgie Pédiatrie |
| 146. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim | Ophtalmologie |
| 147. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan | Chirurgie Générale |
| 148. Pr. EL MELLOUKI Ouafae* | Parasitologie |
| 149. Pr. GAOUZI Ahmed | Pédiatrie |
| 150. Pr. MAHFOUDI M'barek* | Radiologie |
| 151. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid | Chirurgie Générale |
| 152. Pr. MOHAMMADI Mohamed | Médecine Interne |
| 153. Pr. MOULINE Soumaya | Pneumo-ptisiologie |
| 154. Pr. OUADGHIRI Mohamed | Traumatologie-Orthopédie |
| 155. Pr. OUZEDDOUN Naima | Néphrologie |
| 156. Pr. ZBIR EL Mehdi* | Cardiologie |

Novembre 1997

- | | |
|--------------------------------|-------------------------|
| 157. Pr. ALAMI Mohamed Hassan | Gynécologie-Obstétrique |
| 158. Pr. BEN AMAR Abdesselem | Chirurgie Générale |
| 159. Pr. BEN SLIMANE Lounis | Urologie |
| 160. Pr. BIROUK Nazha | Neurologie |
| 161. Pr. CHAOUIR Souad* | Radiologie |
| 162. Pr. DERRAZ Said | Neurochirurgie |
| 163. Pr. ERREIMI Naima | Pédiatrie |
| 164. Pr. FELLAT Nadia | Cardiologie |
| 165. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra | Radiologie |
| 166. Pr. HAIMEUR Charki* | Anesthésie Réanimation |
| 167. Pr. KADDOURI Nouredine | Chirurgie Pédiatrique |
| 168. Pr. KANOUNI NAWAL | Physiologie |
| 169. Pr. KOUTANI Abdellatif | Urologie |
| 170. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid | Chirurgie Générale |
| 171. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ | Pédiatrie |
| 172. Pr. NAZI M'barek* | Cardiologie |
| 173. Pr. OUAHABI Hamid* | Neurologie |
| 174. Pr. TAOUFIQ Jallal | Psychiatrie |
| 175. Pr. YOUSFI MALKI Mounia | Gynécologie Obstétrique |

Novembre 1998

- | | |
|-----------------------------------|------------------------|
| 176. Pr. AFIFI RAJAA | Gastro-Entérologie |
| 177. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali* | Pneumo-ptisiologie |
| 178. Pr. ALOUANE Mohammed* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 179. Pr. BENOMAR ALI | Neurologie |
| 180. Pr. BOUGTAB Abdesslam | Chirurgie Générale |
| 181. Pr. ER RIHANI Hassan | Oncologie Médicale |

- | | |
|-----------------------------|--------------------------|
| 182. Pr. EZZAITOUNI Fatima | Néphrologie |
| 183. Pr. KABBAJ Najat | Radiologie |
| 184. Pr. LAZRAK Khalid (M) | Traumatologie Orthopédie |

Novembre 1998

- | | |
|---------------------------|-----------------------|
| 185. Pr. BENKIRANE Majid* | Hématologie |
| 186. Pr. KHATOURI ALI* | Cardiologie |
| 187. Pr. LABRAIMI Ahmed* | Anatomie Pathologique |

Janvier 2000

- | | |
|---|--------------------------|
| 188. Pr. ABID Ahmed* | Pneumophtisiologie |
| 189. Pr. AIT OUMAR Hassan | Pédiatrie |
| 190. Pr. BENCHERIF My Zahid | Ophtalmologie |
| 191. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd | Pédiatrie |
| 192. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine | Pneumo-phtisiologie |
| 193. Pr. CHAOUI Zineb | Ophtalmologie |
| 194. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer | Chirurgie Générale |
| 195. Pr. ECHARRAB El Mahjoub | Chirurgie Générale |
| 196. Pr. EL FTOUH Mustapha | Pneumo-phtisiologie |
| 197. Pr. EL MOSTARCHID Brahim* | Neurochirurgie |
| 198. Pr. EL OTMANY Azzedine | Chirurgie Générale |
| 199. Pr. GHANNAM Rachid | Cardiologie |
| 200. Pr. HAMMANI Lahcen | Radiologie |
| 201. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim | Anesthésie-Réanimation |
| 202. Pr. ISMAILI Hassane* | Traumatologie Orthopédie |
| 203. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss | Gastro-Entérologie |
| 204. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim* | Anesthésie-Réanimation |
| 205. Pr. TACHINANTE Rajae | Anesthésie-Réanimation |
| 206. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida | Médecine Interne |

Novembre 2000

- | | |
|--------------------------------------|---|
| 207. Pr. AIDI Saadia | Neurologie |
| 208. Pr. AIT OURHROUI Mohamed | Dermatologie |
| 209. Pr. AJANA Fatima Zohra | Gastro-Entérologie |
| 210. Pr. BENAMR Said | Chirurgie Générale |
| 211. Pr. BENCHEKROUN Nabiha | Ophtalmologie |
| 212. Pr. CHERTI Mohammed | Cardiologie |
| 213. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma | Anesthésie-Réanimation |
| 214. Pr. EL HASSANI Amine | Pédiatrie |
| 215. Pr. EL IDGHIRI Hassan | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 216. Pr. EL KHADER Khalid | Urologie |
| 217. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah* | Rhumatologie |
| 218. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 219. Pr. HSSAIDA Rachid* | Anesthésie-Réanimation |
| 220. Pr. LACHKAR Azzouz | Urologie |
| 221. Pr. LAHLOU Abdou | Traumatologie Orthopédie |
| 222. Pr. MAFTAH Mohamed* | Neurochirurgie |
| 223. Pr. MAHASSINI Najat | Anatomie Pathologique |
| 224. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae | Pédiatrie |
| 225. Pr. NASSIH Mohamed* | Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 226. Pr. ROUIMI Abdelhadi | Neurologie |

Décembre 2001

227. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
228. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
229. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
230. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
231. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
232. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-ptisiologie
233. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
234. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
235. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
236. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
237. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
238. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
239. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
240. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
241. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
242. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
243. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
244. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
245. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
246. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
247. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
248. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
249. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
250. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
251. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
252. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
253. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
254. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
255. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
256. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
257. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
258. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
259. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
260. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
261. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
262. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
263. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
264. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
265. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
266. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
267. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

268. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
269. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie

270. Pr. AMRI Rachida
 271. Pr. AOURARH Aziz*
 272. Pr. BAMOU Youssef *
 273. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 274. Pr. BENZEKRI Laila
 275. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 276. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 277. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
 278. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 279. Pr. CHKIRATE Bouchra
 280. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 281. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 282. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 283. Pr. EL MANSARI Omar*
 284. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 285. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 286. Pr. HADDOUR Leila
 287. Pr. HAJJI Zakia
 288. Pr. IKEN Ali
 289. Pr. ISMAEL Farid
 290. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 291. Pr. KRIOUILE Yamina
 292. Pr. LAGHMARI Mina
 293. Pr. MABROUK Hfid*
 294. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 295. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 296. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 297. Pr. OUJILAL Abdelilah
 298. Pr. RACHID Khalid *
 299. Pr. RAISS Mohamed
 300. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 301. Pr. RHOU Hakima
 302. Pr. SIAH Samir *
 303. Pr. THIMOU Amal
 304. Pr. ZENTAR Aziz*

Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

305. Pr. ABDELLAH El Hassan
 306. Pr. AMRANI Mariam
 307. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 308. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 309. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 310. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 311. Pr. BOULAADAS Malik
 312. Pr. BOURAZZA Ahmed*

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie

- | | |
|----------------------------------|-----------------------------|
| 313. Pr. CHAGAR Belkacem* | Traumatologie Orthopédie |
| 314. Pr. CHERRADI Nadia | Anatomie Pathologique |
| 315. Pr. EL FENNI Jamal* | Radiologie |
| 316. Pr. EL HANCI ZAKI | Gynécologie Obstétrique |
| 317. Pr. EL KHORASSANI Mohamed | Pédiatrie |
| 318. Pr. EL YOUNASSI Badreddine* | Cardiologie |
| 319. Pr. HACHI Hafid | Chirurgie Générale |
| 320. Pr. JABOUIRIK Fatima | Pédiatrie |
| 321. Pr. KARMANE Abdelouahed | Ophtalmologie |
| 322. Pr. KHABOUZE Samira | Gynécologie Obstétrique |
| 323. Pr. KHARMAZ Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 324. Pr. LEZREK Mohammed* | Urologie |
| 325. Pr. MOUGHIL Said | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| 326. Pr. NAOUMI Asmae* | Ophtalmologie |
| 327. Pr. SASSENOU ISMAIL* | Gastro-Entérologie |
| 328. Pr. TARIB Abdelilah* | Pharmacie Clinique |
| 329. Pr. TIJAMI Fouad | Chirurgie Générale |
| 330. Pr. ZARZUR Jamila | Cardiologie |

Janvier 2005

- | | |
|-------------------------------------|---|
| 331. Pr. ABBASSI Abdellah | Chirurgie Réparatrice et Plastique |
| 332. Pr. AL KANDRY Sif Eddine* | Chirurgie Générale |
| 333. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid | Microbiologie |
| 334. Pr. ALLALI Fadoua | Rhumatologie |
| 335. Pr. AMAZOUZI Abdellah | Ophtalmologie |
| 336. Pr. AZIZ Noureddine* | Radiologie |
| 337. Pr. BAHIRI Rachid | Rhumatologie |
| 338. Pr. BARKAT Amina | Pédiatrie |
| 339. Pr. BENHALIMA Hanane | Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale |
| 340. Pr. BENHARBIT Mohamed | Ophtalmologie |
| 341. Pr. BENYASS Aatif | Cardiologie |
| 342. Pr. BERNOUSSI Abdelghani | Ophtalmologie |
| 343. Pr. BOUKLATA Salwa | Radiologie |
| 344. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed | Ophtalmologie |
| 345. Pr. DOUDOUH Abderrahim* | Biophysique |
| 346. Pr. EL HAMZAOUI Sakina | Microbiologie |
| 347. Pr. HAJJI Leila | Cardiologie |
| 348. Pr. HESSISSEN Leila | Pédiatrie |
| 349. Pr. JIDAL Mohamed* | Radiologie |
| 350. Pr. KARIM Abdelouahed | Ophtalmologie |
| 351. Pr. KENDOUCI Mohamed* | Cardiologie |
| 352. Pr. LAAROUSSI Mohamed | Chirurgie Cardio-vasculaire |
| 353. Pr. LYAGOUBI Mohammed | Parasitologie |
| 354. Pr. NIAMANE Radouane* | Rhumatologie |
| 355. Pr. RAGALA Abdelhak | Gynécologie Obstétrique |
| 356. Pr. SBIHI Souad | Histo-Embryologie Cytogénétique |
| 357. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam | Ophtalmologie |
| 358. Pr. ZERAIDI Najia | Gynécologie Obstétrique |

AVRIL 2006

- | | |
|---------------------------|--------------|
| 400. Pr. ACHEMLAL Lahsen* | Rhumatologie |
| 401. Pr. AKJOUJ Said* | Radiologie |

402. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
 403. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 404. Pr. BENCHEIKH Razika
 405 Pr. BIYI Abdelhamid*
 406. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibtissam
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 431. Pr. SEFIANI Sana
 432. Pr. SOUALHI Mouna
 434. Pr. TELLAL Saida*
 435. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Dermatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

436. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 437. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 438. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 439. Pr. BAITE Abdelouahed *
 440. Pr. TOUATI Zakia
 441. Pr. OUZZIF Ez zohra *
 442. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 443. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *

Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale

471. Pr. ACHOUR Abdessamad *	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq *	Chirurgie générale
450. Pr. GHARIB Noureddine	Chirurgie plastique
451. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
452. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
459. Pr. MRANI Saad *	Virologie
460. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
461. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
470. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
471. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib *	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
478. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
479. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
480. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
481. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
482. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
483. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Décembre 2008

484. Pr. TAHIRI My El Hassan*	Chirurgie Générale
485. Pr. ZOUBIR Mohamed*	Anesthésie Réanimation

Mars 2009

486. Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
487. Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
488. Pr. BELYAMANI Lahcen *	Anesthésie Réanimation
489. Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
490. Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
491. Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
492. Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire

493. Pr. AMAHZOUNE Brahim *	Chirurgie Cardio-vasculaire
494. Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
495. Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
496. Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
497. Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
498. Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
499. Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
500 Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
501. Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
502. Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
503. Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
504. Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
505. Pr. ABOUZAHIR Ali *	Médecine interne
506. Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
507. Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
508. Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
509. Pr. L'kassimi Hachemi*	Microbiologie
510. Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
511. Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
512. Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
513. Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
514. Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
515. Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
516. Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-ptisiologie
517. Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
518. Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
519. Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
520. Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
521. Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
522. Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
523. Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

524. Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
525. Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
526. Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
527 Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
528. Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie
529. Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
530. Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
531. Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
532. Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
533. Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
534. Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
535. Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
536. Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
537. Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
538. Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
539. Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
540. Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie

541. Pr. LAMALMI Najat
542 .Pr. ZOUAIDIA Fouad
543. Pr. BELAGUID Abdelaziz
544 .Pr. DAMI Abdellah*
545. Pr. CHADLI Mariama*

Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

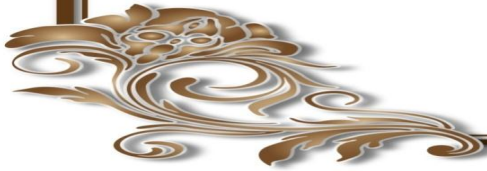
** Enseignants Militaires*

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3. Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5. Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie
10. Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11. Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13. Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootecnie
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie
17. Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19. Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE M ^{ed}	Chimie Organique
21. Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22. Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23. Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

 *Je dédie cette thèse à ...* 



A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A

FEU SA MAJESTÉ LE ROI

HASSAN II



Que Dieu ait son âme dans son Saint Paradis

A
SA MAJESTÉ LE ROI

MOHAMED VI



Chef suprême et chef d'état major général
des forces armées royales.
Que dieu le glorifie et préserve son royaume.

A

SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE HERITIER

MOULAY EL HASSAN



Que dieu le garde.

A TOUTE LA FAMILLE ROYALE



A Monsieur le Médecin Général de Brigade

ALI ABROUQ :

Professeur d'oto-rhino-laryngologie.

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.*

A Monsieur le Médecin Colonel Major

MOHAMMED HACHIM :

Professeur de médecine interne.

Directeur de l'HMIMV –Rabat.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major
KHALID LAZRAK:*

*Professeur de Traumatologie Orthopédie.
Directeur de L'Hôpital Militaire de Meknès.
En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major
MOHAMMED JANATI IDRISSE:*

*Professeur de Chirurgie viscérale.
Directeur de L'Hôpital Militaire de Marrakech.
En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major
HDA ABDELHAMID:*

*Professeur de Cardiologie.
Directeur de l'E.R.S.S.M et de L'E.R.M.I.M.
En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération*

A MES CHERS PARENTS,

*Aucune expression, ni aucune dédicace ne pourrait exprimer mes
meilleures reconnaissances.*

*Vous avez guidé mes premiers pas, et vous étiez toujours une
source intarissable d'amour et de sacrifice..*

*J'espère réaliser en ce jour un de vos rêves, et être digne, toute ma
vie personnelle et professionnelle, de votre éducation et de votre
confiance...*

Puisse Dieu vous protéger, vous accorder santé et longue vie...

A ma très chère épouse:

Toutes les lettres sauraient trouver les mots qu'il faut ...

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, la
reconnaissance de faire partie de ma vie...*

Avec toi la vie prend ses couleurs et sa chaleur...

Ensemble pour toute une vie...

Je vous aime...

A mes très chers frères :

*En témoignage de l'immense affection que je vous porte, je vous
dédie ce travail et vous souhaite tout le bonheur du monde...*

*Merci d'avoir participé à apaiser la mauvaise humeur les jours de
préparation.*

je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour et affection.

Que dieu vous protège...



A tous les membres de ma famille petits et grands...

A ma tante Rachida...

A mes deux beaux-frères...

*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon
affection la plus sincère...*

*J'espère que vous retrouvez dans la dédicace de ce travail, le
témoignage de mes sentiments sincères et de mes vœux de santé et
de bonheur...*

*Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de
prospérité...*



A tous mes amis et camarades de promotion...

A tous les gens qui ont laissé leur empreinte dans ma vie...

A tous ceux qui me sont très chers et que j'ai omis de citer...

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les
moments que nous avons passé ensemble...*

Vous trouverez ici l'expression de mes sentiments les plus sincères.

Avec tout mon amour, je vous souhaite un avenir souriant...



*À Tous Mes enseignants tout au long de mes études médicales et
scolaires...*

*À toutes les personnes malades et qui souffrent
Que Dieu vous garde et vous accorde des jours meilleurs...*

*À tous ceux qui ont cette pénible tâche de soulager les gens et de
diminuer leurs souffrances...*



Remerciements



A notre maître et président de thèse

*Monsieur le professeur ABDELKARIM MAHMOUDI
Professeur d'Anesthésie-Réanimation et Chef du pôle Anesthésie-
Réanimation – Urgences de l'hôpital militaire My Ismail- Meknès*

*Votre dévouement, votre amabilité et vos remarquables qualités
humaines et professionnelles ont toujours suscité notre admiration
et notre respect.*

*Votre compétence, votre rigueur et votre profond humanisme font de
vous un modèle d'éducateur...*

Quoi que je dise, je ne peux pas vous remercier autant que vous méritez

*Vous pouvez vous enorgueillir d'avoir accompli votre devoir
d'éducateur.*



A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur SIDI MOHAMED HANAFI
Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Merci d'avoir accepté de siéger parmi notre jury.

Merci pour votre compétence qui n'a d'égale que votre gentillesse.

Merci pour profond humanisme.

Merci pour votre disponibilité.

*Et surtout merci pour l'admirable séjour qu'on a passé dans votre
service...*

Merci simplement pour être le professeur HANAFI.



A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur ABDELKARIM CHOHO
Professeur de chirurgie générale

Malgré vos multiples obligations, vous avez accepté d'encadrer ce travail ; nous vous en sommes profondément reconnaissants.

Vous avez contribué efficacement à l'élaboration de ce mémoire.

Veillez trouver ici, l'expression de notre gratitude et nos remerciements les plus respectueux.

Merci



A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur ABDELHAMID MESSARY
Professeur Agrégé du Val de Grace
D'Oto-Rhino-laryngologie

Nous avons eu la chance de vous avoir parmi les membres de notre jury, nous vous remercions d'avoir bien voulu nous faire l'honneur de juger ce travail.

Ce travail, c'est le vôtre ; il serait incongru de vous en remercier.

Nous vous prions de trouver dans ce travail le témoignage de notre reconnaissance et de nos sentiments respectueux.



*A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur ABDESSALAM EL KARTOUTI
Professeur agrégé de Pharmacologie Clinique*

*Nous sommes profondément touchés par votre gentillesse et la
spontanéité de votre accueil.*

*Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en
acceptant de juger cette thèse.*

Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.



Sommaire



I-Introduction.....	1
A) Structure de la peau.....	1
1. Épiderme :.....	2
2. La jonction dermo-épidermique :.....	3
3. Le derme :.....	4
4. L'hypoderme :.....	4
5. Annexes de l'épiderme :.....	4
6. Vascularisation cutanée :.....	4
7. Innervation cutanée :.....	5
B) Flore bactérienne cutanée :.....	6
C) Principales fonctions de la peau :.....	6
1. Protection chimique :.....	6
2. Protection mécanique :.....	6
3. Protection calorique :.....	7
4. Protection contre les ultraviolets :.....	7
5. Fonction immunologique :.....	7
D) Définition des toxidermies, épidémiologie :.....	8
1. Définition :.....	8
2. Épidémiologie :.....	9
E) Diagnostic de cause/ imputabilité :.....	9
1. L'anamnèse :.....	9
2. Imputabilité Chronologique :.....	12
a. Délais évocateurs :.....	12
b. Évolution :.....	12
c. Réintroduction :.....	12
d. Imputabilité sémiologique :.....	12
e. Facteurs favorisants :.....	13
f. Élimination des autres causes :.....	13

g. Tests :.....	13
• Le test épicutané :.....	14
• Le prick-test :.....	15
• L'intradermo-réaction (IDR) :.....	16
Utilité des tests cutanés :.....	17
Interprétation des résultats des tests :.....	19
3. Imputabilité extrinsèque: notoriété :.....	21
II- Angioedème (œdème de Quincke) :.....	22
1. Définition:	23
2. Épidémiologie:	23
3. Physiopathologie:	23
4. Clinique:	23
5. Examens complémentaires:	24
6. Évolution:	24
7. Diagnostic étiologique:	25
8. Diagnostic différentiel:	25
9. Traitement:	26
A) Les moyens Thérapeutiques:	26
B) Les INDICATIONS:	27
III- Choc anaphylactique :	28
1. Définition:	29
2. Épidémiologie:	29
3. Physiopathologie:	30
4. Clinique:	31
5. Examens complémentaires:	32
6. Évolution:	32
7. Diagnostic étiologique:	32
8. Diagnostic différentiel:	33

9. Traitement:	33
➤ Premiers gestes:	33
➤ Traitement par adrénaline:	34
➤ L'adrénaline par voie sublinguale:	35
➤ Autres traitements:	35
IV- Syndrome de Lyell:	37
1. Définition:	38
2. Épidémiologie:	38
3. Physiopathologie:	39
4. Clinique:	39
5. Examens complémentaires:	42
6. Évolution:	43
7. Diagnostic étiologique:	45
8. Diagnostic différentiel:	48
9. Traitement:	49
A) Le traitement anti-infectieux:	50
B) Le traitement hydro-électrolytique:	51
V- Syndrome de Steven Johnson:.....	52
1. Définition:	53
2. Épidémiologie:	53
3. Physiopathologie:	54
4. Clinique:	54
5. Examens complémentaires:	59
6. Évolution:	60
7. Diagnostic étiologique:	61
8. Diagnostic différentiel:	62
9. Traitement:	65
VI- DRESS et Syndrome d'hypersensibilité:	66

1. Définition:	67
2. Épidémiologie:	67
3. Physiopathologie:	67
4. Clinique:	68
5. Examens complémentaires:	70
6. Évolution:	71
7. Diagnostic étiologique:	71
8. Diagnostic différentiel:	71
9. Traitement:	72
10. Prévention :.....	73
VII-Dermatose bulleuse à IgA linéaire médicamenteuse.....	74
1. Définition:	75
2. Épidémiologie:	75
3. Physiopathologie:	75
4. Clinique:	76
5. Examens complémentaires:	77
a. IFD:	77
b. IFID:	77
c. Histologie:	77
6. Évolution:	78
7. Diagnostic étiologique:	78
8. Diagnostic différentiel:	79
9. Traitement:	83
VIII -Pustulose exanthématique aigue généralisée	84
1. Définition:	85
2. Épidémiologie:	85
3. Physiopathologie:	85
4. Clinique:	85

5. Examens complémentaires:	87
6. Évolution:	88
7. Diagnostic étiologique:	88
8. Diagnostic différentiel:	89
9. Traitement:	90
IX- Erythème pigmenté fixe bulleux	91
1. Définition:	92
2. Épidémiologie:	92
3. Physiopathologie:	92
4. Clinique:	92
5. Examens complémentaires:	94
6. Évolution:	95
7. Diagnostic étiologique:	95
8. Diagnostic différentiel:	95
9. Traitement:	95
X- Toxidermie érythémateuse.....	96
1. Définition.....	97
2. Épidémiologie.....	97
3. Physiopathologie.....	97
4. Clinique.....	97
5. Examens complémentaires.....	98
6. Évolution.....	98
7. Diagnostic étiologique.....	99
8. Diagnostic différentiel.....	99
9. Traitement.....	101
A) traitement symptomatique.....	102
B) traitement des complications :.....	102
C) traitement étiologique.....	102

XI- Autres manifestations graves liées aux médicaments :	103
A) Pemphigus induit par les médicaments :	104
1. Définition:	104
2. Clinique:	104
3. Examens complémentaires:	105
4. Diagnostic étiologique :	105
5. Évolution et traitement :.....	105
A) Le syndrome de Sweet:	106
B) La pseudomaladie sérique:	107
C) Vascularites médicamenteuses:	109
D) Nécrose cutanée aux anticoagulants:	110
E) Toxidermie chez le patient immunodéprimé infecté par le HIV 1 ou 2 :.....	111
XII- Conduite à tenir lors de la survenue d'une toxidermie :	112
A) Mesures générales:	113
B) Devant des signes de gravité:	117
C) Prise en charge thérapeutique:	118
XIII-Conclusion:	119
XIV-Conclusion:	121

Les abréviations

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

ALAT : Alanine aminotransférase.

AMM : Autorisation de mise sur le marché.

AO : Angioedème.

ASAT : Aspartate aminotransférase.

CRP : C-réactive protéine.

DBAI : Dermatoses bulleuses auto-immunes.

DIGAL : Dermatose à IgA linéaire.

DRESS: Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms.

CMV : Cytomégalovirus.

EBV : Epstein barre virus.

ECG : Électrocardiogramme.

EPF : L'érythème pigmenté fixe.

EPP : Électrophorèse des protéines.

Fig. : Figure

H: Heure.

HHV: Human herpes virus.

HLA: Human leucocyte antigen.

IDR: L'intradermo-réaction.

IFD : Immunofluorescence directe.

IFID : Immunofluorescence indirecte.

Ig : Immunoglobulines.

II : Interleukine.

IV : Intraveineux.

Kg: Kilogramme.

L : Litre.

Mg: Milligramme.

Min : Minute.

Mm³ : Millimètre cube.

NET : Nécrolyse épidermique toxique.

NFS : Numération formule sanguine.

PEAG : Pustulose exanthématique aigue généralisée.

PNN : Polynucléaires neutrophiles.

PNE : Polynucléaires éosinophiles.

RAST: Radio allergo Sorbent test.

SSJ : Syndrome de Steven Johnson.

SSSS : Épidermolyse staphylococcique.

SHM : Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse.

TCA : Taux de céphaline activée.

TNF: Tumour necrosis factor.

TP : Temps de prothrombine.

VIH : Virus d'immunodéficience humaine

I-Introduction



Les toxidermies sont définies comme des complications cutanéomuqueuses secondaires à l'administration par voie entérale, intraveineuse, sous-cutanée ou intramusculaire de médicaments.

La gravité résulte du caractère rapidement évolutif, pouvant, soit aboutir au décès, soit à une atteinte fonctionnelle liée à des lésions irréversibles, et cette situation nécessite une intervention thérapeutique sans délai.

La précocité de traitement étant un élément essentiel du pronostic.

En dermatologie, les toxidermies graves répondent à cette définition vu qu'elles engagent le pronostic vital et/ou fonctionnel du fait soit de leur étendu soit de leur caractère évolutif.

Dans ce travail nous allons essayer de faire une revue bibliographique actualisée de ces toxidermies tout en insistant sur les plus fréquentes ou/et les plus graves : l'angioedème (AO) « œdème de Quincke », le choc anaphylactique, le syndrome de Lyell, syndrome de Steven Johnson (SSJ), DRESS et Syndrome d'hypersensibilité, la dermatose bulleuse à IgA linéaire médicamenteuse, la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), l'érythème pigmenté fixe bulleux, *et la toxidermie érythémateuse.*

A) Structure de la peau :

La peau est formé d'un épiderme : (épithélium malpighien kératinisé) reposant sur un tissu de soutien, le derme, situé sur un coussin cellulo-adipeux de l'hypoderme.

Le derme contient des annexes de l'épiderme développé à partir de celui-ci pendant la vie embryonnaire.

1) Épiderme :

C'est un épithélium malpighien kératinisé. sa surface est trouée de multiples orifices correspondant aux ostium des follicules pileux et de glandes sudorales.

La jonction avec le derme forme un relief escarpé parcouru de crêtes épidermiques s'enfonçant dans le derme.

De la profondeur à la superficie de l'épiderme, plusieurs couches de kératinocytes se différencient par leur aspect morphologique :

- **La couche basale** : siège principale de mitoses, est faite de cellules cubiques implantés perpendiculairement sur la membrane basale. Après division certaines cellules se différencient et migrent vers la couche supra basale.
- **La couche épineuse** :est formée de plusieurs assises de cellules polyédriques contenant des tonofibrilles se fixant à proximité de la membrane cytoplasmique, au niveau des desmosomes, structures assurant la cohésion des kératinocytes.
- **La couche granuleuse** :est caractérisée par la disparition des noyaux cellulaires et la présence des grains de kératohyaline.
- **La couche cornée** :les cornéocytes, cellules lamelleusesanucléés aux limites floues, sont empilées en plusieurs couches, desquamant en superficie, leur cytoplasme contient des macrofibrilles de kératine.

D'autres types cellulaires sont présents dans les couches profondes de l'épiderme :

- Les mélanocytes : cellules dendritiques élaborant la mélanine.
- Les cellules de Langerhans : également dendritiques, jouant un rôle important dans les réactions immunitaires.
- Les cellules de Merkel : cellules épithéliales ayant une fonction sensorielle [1].

2) La jonction dermo-épidermique :

Elle forme une ligne ondulante de crêtes correspondantes à des « papilles » dermiques.

La zone basale qui sépare l'épiderme du derme est constituée de plusieurs couches :

- **Membrane basale liée à l'épiderme par des héli-desmosomes.**
- **Lamina lucida (translucide aux électrons).**
- **Lamina densa (dense aux électrons).**

Avec un réseau de fibres d'ancrages et de fibrilles qui permettent la connexion de l'ensemble de ces structures au derme et assure la cohésion et la résistance de la peau aux traumatismes de friction.

3) Le derme :

Il nourrit et supporte l'épiderme.

Il est constitué de fibres de collagène (support structural), d'élastine et de réticuline (responsables de l'élasticité et de l'extensibilité du derme), synthétisées par le fibroblaste, cellule principale du derme.

Les autres éléments cellulaires sont les mastocytes, les macrophages, les lymphocytes, et les histiocytes.

Le derme papillaire contient les récepteur sensitifs, les plexus vasculaires sous papillaires et la terminaison des vaisseaux lymphatiques.

Le derme profond est traversé par le réseau vasculaire et les annexes sudoripares et sudorales [2].

4) L'hypoderme :

C'est un coussin cellulo-adipeux dans lequel des travées conjonctives (septums) séparent les lobules adipeux, masses arrondies de cellules claires, chargées de lipides.

5) Annexes de l'épiderme :

- **L'appareil pilo-sébacé** : est une unité physiologique qui comporte le poil dans son follicule, la glande sébacée qui se déverse dans le sac folliculaire et le muscle érecteur qui réunit le follicule à une zone voisine de l'épiderme.
- **Les glandes sudorales** : sont réparties sur tout le tégument mais prédominent aux régions palmo-plantaires, au front et au thorax. Ce sont des glandes en tube unique dont la partie inférieure est située dans le derme profond ou la graisse hypodermique. Le canal excréteur doit traverser tout le derme et l'épiderme pour déboucher dans le pore sudoral indépendant des follicules pileux [1].

6) Vascularisation cutanée :

L'épiderme, comme tout épithélium, n'est pas vascularisé ; il est nourri par imbibition des réseaux capillaires des papilles dermiques.

Le derme et l'hypoderme sont en revanche richement vascularisés par un réseau très systématisé d'artérioles de moyen et petit calibre, capillaires et de veinules.

Des anastomoses artério-veineuses se trouvent au niveau du lit des ongles et des régions palmo-plantaires (mains, doigts, pieds et orteils).

Elles jouent un rôle fondamental dans la thermorégulation.

➤ volume sanguin cutané :

* Au repos $\geq 9\%$ volume sanguin total.

* Vasodilatation : 12% du volume sanguin total.

➤ débit sanguin cutané total :

* Repos : 0,5 l/min.

* Exercice modéré : 0,9/min

* Exercice intense + température élevée: 7l/min.

7) Innervation cutanée :

Le derme et l'hypoderme contiennent de nombreux nerfs :

- autonomes, amyéliniques, destinés aux vaisseaux et aux annexes épidermiques.
- d'autre part, les terminaisons nerveuses des voies de la sensibilité, qui jouent un rôle considérable dans la défense de l'individu, myélinisées ou amyéliniques :
 - terminaisons nerveuses libres.
 - terminaisons nerveuses des complexes de Merkel.
 - terminaisons nerveuses des corpuscules de Meissner, de Vater-Pacini, de Krause et de Ruffini.

Ces nerfs se groupent pour former des nerfs de calibre plus en plus gros du derme papillaire vers l'hypoderme [3].

B) Flore bactérienne cutanée [1] :

La flore cutanée est variable en quantité et en qualité (10^2 à 10^6 /cm²) selon la topographie.

- La flore résidente formée de germe Gram + potentiellement peu pathogène :
 - Staphylocoques à coagulase négative.
 - Corynébactéries.
- La flore transitoire est plus polymorphe et peut comporter des germes potentiellement pathogènes, provenant du tube digestif ou du rhinopharynx :
 - Entérobactéries.
 - Staphylocoques dorés.

La main comporte souvent une flore transitoire abondante (rôle dans la transmission croisée).

C) Principales fonctions de la peau [1] :

Les fonctions de la peau sont multiples, intimement liée au corps dont elle fait partie, la peau est l'organe de contact avec l'environnement, jouant un rôle vital de la protection de l'organisme contre les agressions extérieures.

1) Protection calorique :

Lors d'une variation de la température extérieure, le réseau vasculaire peut sensiblement réduire son débit du fait de nombreux shunts artério-veineux et de sa vaso-régulation nerveuse. La sudation joue un rôle important dans le refroidissement ; alors que le pannicule adipeux protège contre le froid.

2) Protection chimique :

Le revêtement cutané protège l'intégrité des organes sous-jacents en s'opposant à la perte des fluides de l'organisme, inversement elle constitue une barrière à la pénétration de nombreux solides, liquides et gaz extérieurs.

3) Protection mécanique :

La peau oppose une résistance souple aux agressions mécaniques. Au-delà de certaines limites, elle se rompt. Cette résistance est liée principalement au tissu fibrillaire du derme et à la couche cornée.

4) Protection contre les ultraviolets :

La peau oppose aux radiations ultraviolettes par une barrière protéique concentrée sur la couche cornée, et une barrière mélanique, dispersée dans l'épiderme.

L'absence totale du pigment chez l'albinos favorise l'apparition de carcinome et un vieillissement cutané précoce.

La synthèse cutanée de vitamine D3 est réalisée dans la couche épineuse et basale de l'épiderme sous l'influence des ultraviolets à partir du 7-dehydrocholestérol.

5) Fonction immunologique :

Celles-ci font principalement intervenir :

- **Les cellules de Langerhans**, dérivées de la moelle osseuse, jouant un rôle de cellules présentatrices d'antigènes.
- **Les kératinocytes**, capables de sécréter de nombreuses cytokines, des facteurs chimiotactiques et d'exprimer les molécules d'adhésion.
- **des lymphocytes**: interviennent dans l'hypersensibilité, le rejet de greffes cutanées, et l'immunité humorale.

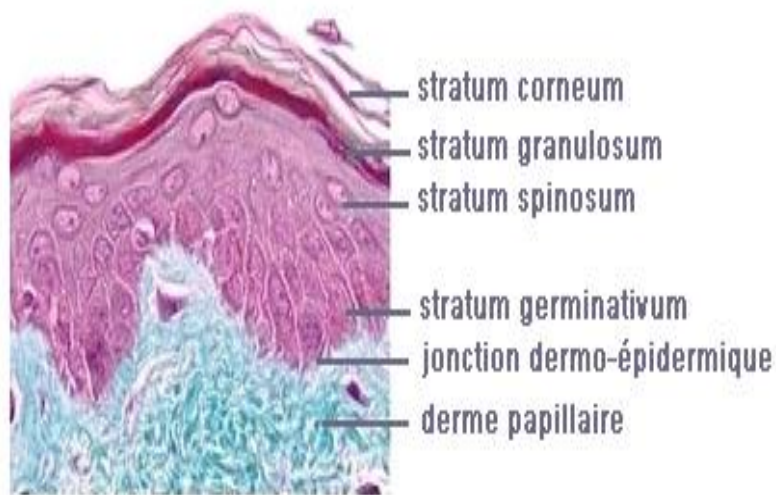


Figure 1 : Structure de la peau :

(Photo prise au microscope optique après coloration au trichrome de Masson)

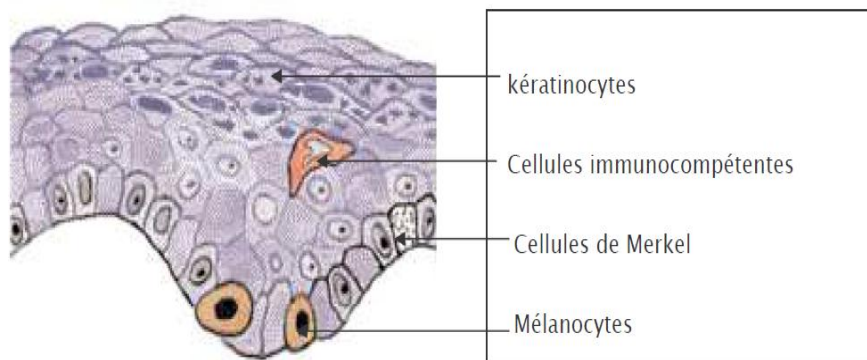


Figure 2 : les 4 populations cellulaires de l'épiderme [4].

D) Définition des toxidermies, épidémiologie :

1) Définition :

Les toxidermies sont définies comme des complications cutanéomuqueuses secondaires à l'administration par voie entérale, intraveineuse, sous-cutanée ou intramusculaire de médicaments. En revanche, des effets secondaires dus à l'application topique des médicaments se traduisent par des eczémas ou dermites de contact [4].

2) Épidémiologie :

L'iatrogénie médicamenteuse est un problème de santé publique.

Elle est fréquente : elle concerne environ 10 % des patients hospitalisés.

Les toxidermies s'observent chez 1 à 3 % des utilisateurs de nombreux médicaments d'usage courant.

Les types de manifestations sont :

- **des réactions idiosyncrasiques** (imprévisibles et survenant avec les doses thérapeutiques usuelles).
- **des effets pharmacologiques ou toxiques** (ex : alopecies des antimétabolites...).

Plus de 90 % des toxidermies sont bénignes mais certaines sont graves : 1/4 à 1/3 des cas.

Les formes qui mettent en jeu le pronostic vital sont très rares (1 cas pour 10 000 à 1 000 000 patients traités) : trop rares pour être détectées lors des essais précédant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un nouveau médicament.

Ces toxidermies graves ou non connues doivent (obligation légale) être notifiées aux instances de pharmacovigilance [5].

Dans leur très grande majorité, les toxidermies se manifestent par des signes cutanés peu spécifiques.

Les toxidermies les plus fréquentes sont les éruptions érythémateuses (ou exanthèmes maculo-papuleux) (40 à 60 % des notifications de toxidermies) [4].

E) Diagnostic de cause/ imputabilité :

1) L'anamnèse :

La recherche de la cause d'une toxidermie repose sur un faisceau d'arguments, mais aucun n'a une valeur absolue.

➤ Il existe de nombreux pièges dans l'interrogatoire médicamenteux :

- Omission de ce qui n'est pas considéré comme médicament (analgésiques ou somnifères pris occasionnellement, édulcorants de synthèse, produits de « médecines » parallèles...)

- Attribution par excès d'un événement à la prise de médicament(s) en coïncidence [4].
- Les publications portent souvent sur de courtes séries et la responsabilité respective de chaque classe médicamenteuse est rarement abordée.
- Le nombre de toxidermies observés avec tel ou tel traitement dépend de la fréquence de cet accident, mais aussi des chiffres de vente des produits incriminés.
- Une difficulté supplémentaire vient des changements d'habitudes thérapeutiques : suppression de certains produits, apparition de nouvelles molécules. Ils entraînent des modifications dans le nombre respectif de ces accidents.
- La recherche du médicament responsable chez des patients souvent poly-médicamentés impose une enquête méticuleuse et difficile : interrogatoire répété du patient, de son entourage et de ses médecins, étude des ordonnances et vérification de leur prise effective.
- En l'absence, pour d'évidentes raisons éthiques, du test de réintroduction, il faut disposer d'un outil d'imputabilité fiable, car les conséquences, médicales pour le patient, médico-légales pour les médecins, économiques pour l'industriel concerné, de la démonstration d'une fréquence élevée de (nécrolyse épidermique toxique) NET avec un médicament sont importantes.
- Le degré d'imputabilité de chaque médicament pris par le patient est mesuré par un score qui intègre des données chronologiques et des données sémiologiques.

Il faut alors accorder une grande importance à l'établissement de l'anamnèse lorsqu'il y'a suspicion d'un exanthème médicamenteux.

Le patient répondra habituellement par la négativité à la question de savoir s'il prend des médicaments.

Il est dès lors préférable de s'intéresser à d'autres symptômes subjectifs, tels des céphalées, un refroidissement ou des insomnies, maux que le patient reconnaît souvent; il sera alors possible de demander quels sont les remèdes que le patient prend dans ces cas-là : celui-ci reconnaîtra presque sans s'en rendre compte qu'il a recours à divers comprimés comme des analgésiques ou des sédatifs; ces remèdes, que beaucoup de gens

ont dans leur placard à pharmacie, sont en effet rarement considérés comme de « véritables » médicaments.

- En présence de manifestations cutanées d'origine inconnue, le médecin d'aujourd'hui doit systématiquement penser à un exanthème médicamenteux, étant donné la forte consommation actuelle de produits pharmaceutiques, de la même manière que les médecins d'autrefois devraient toujours penser à la possibilité d'une syphilis dans une situation analogue.

- Un exanthème médicamenteux est d'autant plus à redouter que le patient aura précédemment subi des effets secondaires des médicaments.

Une question à ce sujet doit figurer dans l'anamnèse, étant donné qu'un tel patient est prédestiné à de nouvelles atteintes.

- Par ailleurs, il ne faut pas non plus exclure que des manifestations cutanées puissent être causées par la maladie primaire du patient (rash viral par exemple).
- Une méthode d'investigation est des plus simples serait de suspendre tout traitement chez le patient puis de réintroduire successivement les médicaments.

Cependant l'interruption thérapeutique n'est bien souvent pas possible à cause de la maladie primaire.

De plus la réexposition n'est pas sans danger lorsque le patient a présenté des signes de choc anaphylactique (chute de tension, bronchospasme ou perte de connaissance); lors de manifestations cutanées graves (syndrome de Steven Johnson (SSJ) ou syndrome de Lyell) l'éthique interdit de prescrire à nouveau le médicament suspecté.

En revanche, lors de l'érythème pigmenté fixe, il est admis de procéder à un test de réexposition, qui est bien souvent, la seule possibilité d'investigation.

- Une aide appréciable est apportée par la consultation d'articles médicaux qui recensent tous les effets secondaires d'origine médicamenteuse connus et donnent aussi, pour certains d'entre eux, leur fréquence d'apparition tableau (I).

Dès lors qu'un médicament est identifié, grâce aux articles consultés, comme responsable potentiel d'un effet secondaire analogue à celui présenté par le patient, il doit être remplacé par un autre chimiquement non apparenté [6;7].

Tableau I : ouvrages de référence concernant les exanthèmes médicamenteux.

- W. BRUINSMA: A guide to drug eruptions, Amsterdam, 1979.
- M.N.G. DUKERS: Myler's side effects of drugs 1972-1980 + Annuals 1-7, Excerpta Medica, Amsterdam.
- K. ZÜRCHER, A. KREBS: Cutaneous side effects of systemic drugs, Karger, Basel, 1980.

2) Imputabilité chronologique :

a. Délais évocateurs

Les délais évocateurs diffèrent selon le type de réaction (Tableau III).

b. Évolution

Les algorithmes d'imputabilité considèrent qu'une amélioration après arrêt du médicament ou une aggravation après sa poursuite sont des arguments en faveur de la relation de causalité.

c. Réintroduction

Une récurrence après réintroduction accidentelle ou, moins rarement, un antécédent d'effet analogue lors d'une prise antérieure ont la même valeur, rendant l'imputabilité très vraisemblable.

d. Imputabilité sémiologique

La clinique est-elle caractéristique d'un accident médicamenteux ?

- C'est le cas de l'érythème pigmenté fixe.
- Cela peut être considéré comme acceptable pour le SSJ, le syndrome de Lyell et la PEAG.
→ Mais tous ces aspects ne sont pas caractéristiques d'un médicament donné.

e. Facteurs favorisants

- L'atopie n'est pas un facteur de risque de toxidermie.
- L'infection par le VIH augmente le risque de toxidermies aussi bien bénignes que graves.

Les raisons de ce risque accru ne sont pas connues.

- DRESS syndrome est associée à une réactivation de virus du groupe herpes (HHV6, EBV et CMV).
- La mononucléose infectieuse associée à la pénicilline entraîne presque toujours une éruption érythémateuse.

Après guérison de la mononucléose, le risque d'éruption aux aminopenicillines redevient le même que dans la population générale ; il ne s'agit donc pas d'une toxidermie mais d'une éruption due à la conjonction simultanée de 2 facteurs infectieux et médicamenteux.

f. Élimination des autres causes

Exceptionnellement, des investigations exhaustives sont justifiées, quand on suspecte un médicament absolument indispensable au patient.

Dans les autres cas, on se limite à rechercher les seules causes qui nécessiteraient un traitement spécifique [5].

g. Tests

Il n'existe pas de test in vitro fiable et répandu pour la toxidermie.

Le test de transformation lymphoblastique demeure un outil expérimental dont l'application pratique est limitée.

Cependant, la plupart des cas de toxidermie sont d'origine immunitaire : L'anaphylaxie, l'angioedème et l'urticaire impliquent la liaison des allergènes à une IgE spécifique et peuvent être considérés comme des réactions de type I selon la classification de Gell et Coombs.

La vasculite leucocytoclasique est un exemple de réaction de type III, alors que la plupart des cas d'éruption maculo-papuleuse, de réaction d'hypersensibilité, de NET, d'érythrodermie, et de pustulose exanthématique aiguë généralisée sont des réactions de type IV déclenchées par des mécanismes faisant intervenir les lymphocytes T.

- Il est donc raisonnable d'évaluer la valeur des tests cutanés in vivo en tant qu'outil diagnostique potentiellement utile dans de telles affections.
- Cependant, à l'exception du prick-test du test par injection intradermique pour identifier une allergie à la pénicilline, ces méthodes n'ont malheureusement pas été normalisées de façon appropriée et des allergènes ne sont pas commercialisés.

En revanche, le nombre de rapports de cas publiés décrivant des toxidermies diagnostiquées par des tests cutanés augmente régulièrement [8-9].

Ces rapports sont souvent anecdotiques et n'incluent pas de témoins [10], mais ils démontrent que les tests cutanés (en particulier le test épicutané) peuvent être un outil inestimable dans l'investigation des cas de toxidermie.

Au cours de ces dernières années, des efforts ont été faits pour mettre au point des lignes directrices standardisées concernant l'utilisation des tests cutanés dans les cas de toxidermie.

- L'European Society of Contact Dermatitis a créé un groupe de travail à cet effet dirigé par le Dr Annick Barbaud de Nancy, France. Son groupe et d'autres ont utilisé des études prospectives pour quantifier la spécificité et la sensibilité de ces tests et jusqu'à présent, les résultats sont encourageants [11, 12, 13].

➤ **Le test épicutané :**

Le test épicutané doit être effectué idéalement 6 semaines après que l'éruption a disparu et un mois après que le patient a cessé de prendre le médicament

Immunosuppresseur [14].

Le test épicutané peut être négatif s'il est différé de plus de 6 mois.

La technique est la même que celle utilisée pour tester la dermatite de contact.

Un patch est appliqué à la partie supérieure du dos, tel que Finn Chambers® sur Scanpor®, IQ Chambers® ou Van Der Bend Chambers®.

Il est important d'effectuer une lecture après 20 à 30 minutes, en particulier si l'éruption initiale était urticarienne. D'autres lectures peuvent être effectuées 2 et 4 jours après le test et parfois, 7 jours après celui-ci.

Les tests épicutanés effectués sur une surface cutanée antérieurement non atteinte sont rarement positifs si la réaction initiale était un érythème pigmenté fixe.

Il est également important dans un tel cas d'appliquer les patchs sur les surfaces cutanées hyper pigmentées antérieurement atteintes [15] : On pense que la persistance de lymphocytes T de mémoire aux sites antérieurement atteints explique la réactivité immunologique accrue de ces sites.

Des études récentes montrent que cela est vrai même dans les cas d'éruptions généralisées, et le résultat du test épicutané peut être intensifié si le patch est appliqué dans des régions qui étaient plus gravement atteintes [16, 17].

Les médicaments sont préparés pour le test épicutané en broyant les comprimés et en ouvrant les capsules et en diluant la poudre à 30 % par poids dans la vaseline et l'eau. Lorsque l'on teste des médicaments purs, la dilution recommandée est de 10 % dans la vaseline et l'eau.

Ces concentrations élevées ont été choisies pour maximiser les résultats de ce test. Cependant, elles augmentent également le risque d'une récurrence de l'éruption.

Lorsque l'on évalue des réactions graves, telles que l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), les réactions médicamenteuses avec éosinophilie et symptômes systémiques ou la NET, le test épicutané doit être effectué initialement à des concentrations de médicament de 0,1 %; Si le test est négatif, la concentration est ensuite augmentée à 1 % et finalement à 10 %.

L'ensemble de l'intervention peut donc nécessiter quelques semaines.

Tableau II : Utilité du test épicutané selon le type de toxidermie.

Type de réaction	% de réactions positifs
Utilité maximale	
• Érythrodermie/eczéma	76,5 %
• Érythème pigmenté fixe	60-75 %
• Éruption maculopapuleuse	54 %
• Pustulose exanthématique aiguë généralisée	50 %
• Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)	-
• Dermatite de contact systémique	-
-	
Utilité minimale	
• Urticaire/angioedème	11%
• Érythème polymorphe	9 %
• Syndrome de Stevens-Johnson	9 %
• Nécrolyse épidermique toxique	9 %
• Vasculite	-
• Prurit	-

➤ **Le prick-test** :

On a recours au prick-test lorsque le résultat du test épicutané est négatif.

Il est effectué sur la face antérieure de l'avant-bras à l'aide des solutions aqueuses utilisées pour le test épicutané.

Cependant, si la toxidermie était urticarienne, on doit utiliser les dilutions recommandées pour les tests par injection intradermique.

Les produits témoins négatifs et positifs sont la solution saline à 0,9 % et l'histamine à une dose de 10 mg/ml, respectivement.

Les lectures sont effectuées 20 minutes et 24 heures après le test.

Pour un grand nombre de réactions, les résultats sont positifs à la dernière lecture, en particulier dans les cas d'éruptions maculopapuleuses et lorsqu'il s'agit d'un test avec des bêtalactamines [18, 19, 20].

➤ **L'intradermo-réaction : (IDR)**

On envisage l'intradermo-réaction seulement lorsque le prick-test est négatif après 20 minutes.

La technique est complexe et potentiellement dangereuse, car elle nécessite de nombreuses dilutions de solutions stériles et une surveillance étroite dans un cadre hospitalier.

Les IDR sont contre indiquées dans les cas de NET et de vasculite leucocytoclasique.

De l'épinéphrine et du matériel de réanimation doivent être facilement accessibles et une perfusion intraveineuse doit être installée; Les signes vitaux sont surveillés pendant le test et pendant 6 heures après celui-ci.

Les médicaments doivent être fraîchement préparés, pas plus de deux heures avant le test, avec une dilution séquentielle de 10-4, 10-3, 10-2 et 10-1 dans une solution salée à 0,9 %.

Le test est effectué en injectant dans le derme superficiel de la face d'extension du bras 0,04 ml de la dilution la plus faible.

Le test est positif lorsque l'on note une papule œdémateuse de plus de 10 mm après 30 minutes.

Si le test est négatif, on passe aux concentrations supérieures d'un volume similaire à des intervalles de 30 minutes jusqu'à ce que l'on observe une réponse positive ou une absence de réponse au médicament dilué. Dans tous les cas, des lectures tardives sont effectuées 6 et 24 heures après le test.

Utilité des tests cutanés :

➤ **Les tests épicutanés :**

Les tests épicutanés sont les tests qui ont été le plus étudiés.

Leur sensibilité globale varie de 31,7 % à 50 % dans des séries de cas publiées [21, 13, 22].

Lorsqu'on les répartit selon le type d'éruption, les tests épicutanés sont des plus utiles pour les éruptions eczémateuses ou érythrodermiques, les éruptions maculopapuleuses, la dermatite de contact systémique, la pustulose exanthématique aiguë généralisée et l'érythème pigmenté fixe qui sont toutes des types de réactions cutanées évoquant une maladie associée à une anomalie des lymphocytes T (tableau II)

En revanche, les tests épicutanés ont une utilité minimale dans l'évaluation des éruptions urticariennes, de la NET, de la vascularite et du prurit [21, 23].

Le médicament qui a causé la réaction indésirable cutanée influe également sur la sensibilité du test épicutané.

On obtient les meilleurs résultats avec les antibiotiques, principalement ceux appartenant à la famille des bêtalactamines et en particulier avec l'amoxicilline, les anticonvulsivants, les corticostéroïdes, les héparinoïdes, les benzodiazépines, le diltiazem, la pseudo éphédrine et l'hydroxyzine.

➤ **Le prick-test et l'intradermo-réaction :**

Le prick-test et l'intradermo-réaction sont des techniques qui n'ont pas été autant étudiées que le test épicutané.

Lorsqu'ils sont associés au test épicutané, ils permettent la détection de cas additionnels, mais l'on observe également des réactions faussement positives.

Dans une étude par Barbaud et coll., la positivité du test épicutané était de 43 % et l'addition du prick-test et de l'IDR a augmenté la sensibilité à 72 % [21].

La valeur des IDR pour les déterminants antigéniques majeurs et mineurs de la pénicilline est bien établie dans les cas de réactions urticariennes ou anaphylactiques.

Il est moins bien connu que d'autres bêtalactamines et les héparines sont positives au prick-test et à l'intradermo- réaction.

Bien que qu'ils soient plus utiles dans l'évaluation des réactions immunitaires de type I, ils produisent souvent des réactions positives tardives dans les cas de réactions maculopapuleuses ou eczémateuses.

Étant donné qu'ils sont plus invasifs, ils sont associés à un risque plus élevé d'anaphylaxie ou de récurrence de la toxidermie initiale.

Interprétation des résultats des tests :

Il est important de réaliser qu'un test négatif n'exclut pas la responsabilité du médicament testé.

Le médicament peut ne pas avoir atteint en quantité suffisante les cellules immunocompétentes pour provoquer une réponse visible, car sa concentration est trop faible ou son véhicule est inapproprié.

La réaction indésirable cutanée peut avoir été causée par un métabolite du médicament testé, par des interactions médicamenteuses ou par des effets toxiques non immunologiques.

Dans la plupart des cas, un test positif indique la présence d'une allergie au médicament.

Cependant, il peut y avoir des réactions faussement positives et celles-ci sont plus fréquentes dans les tests plus invasifs, notamment lorsque l'on effectue le test avec la pénicilline, l'érythromycine et la spiramycine [21].

Ces réactions ne peuvent être détectées que si un nombre suffisant de témoins sont également testés.

Avec le test épicutané, des réactions d'irritation faussement positives ont été observées avec la colchicine, le misoprostol, le captopril et la spironolactone, ainsi qu'avec des préparations contenant du sulfate sodique de lauryle dans leur excipient [24].

Le résultat faussement positif d'un test épicutané peut être dû à une sensibilisation de contact à un ingrédient de l'excipient, tel que les parabènes, le propylène-glycol, l'iode ou l'huile d'avocat [24].

Tableau III : Principaux types cliniques des toxidermies, part des causes médicamenteuses, délais caractéristiques, risque vital et principaux médicaments inducteurs [5].90

Aspect clinique	Part des causes médicamenteuses	délai caractéristique	Risque vital	Médicaments inducteurs
-Eruption érythémateuse (maculo-papuleuse)	{ Enfants : 10 à 20% Adulte : 50à 70%	4 à 15 jours	0	B-lactamines, sulfamides, antituberculeux, anticomitiaux.
-Urticaire	<10%	< 2 h	0	Pénicillines, produits de contraste iodé, IEC, AINS.
-Photosensibilité	Majoritaire (?)	Quelques h à jr après exposition solaire	<1%	Cyclines,quinolones, phénothiazine, amiodarone, méladinine.
-Anaphylaxie	30%	Min, heures	5%	Curarisants, pénicilline.
-Eruptions pustuleuses (PEAG)	70à90%	<4 jr	2-5%	Aminopénicillines, préstinamycine, diltiazem.
-DRESS syndrome	70 à 90%	2 à 6 semaines	5 à 10%	Anticomitiaux, sulfamides, IEC, minocycline, allopurinol.
-NET	70 à 90%	7 à 21 jr	20 à 25%	Sulfamides AB, anticomitiaux, AINS, oxicams, allopurinol, névirapine

Tableau IV: Délais d'apparition de réactions cutanées aiguës après le début du traitement [25]:

	Délai évocateur [réintroduction] versus 1 ^{re} prise	Proportion des causes médicamenteuses
Érythème pigmenté fixe	[quelques heures] à < 24 h	100 %
Syndrome d'hypersensibilité	3 à 6 semaines	100 %
Syndrome de Stevens-Johnson, Lyell	<u>7 à 21 j</u> +++ [< 48 h]	> 95 %
Pustulose exanthématique généralisée	[quelques heures à < 48 h] +++ <u>14 à 21 j</u>	> 90 %
Éruption érythémateuse	[< 3 j] - <u>7 à 14 j</u>	60 à 80 % (adulte)
Photoallergie	[quelques heures] - <u>7 à 21 j</u>	?
Phototoxicité	quelques heures	?
Urticaire/angio-œdème	quelques minutes à quelques heures	10 %
Purpura vasculaire	[< 3 j] - <u>7 à 21 j</u>	< 10 %
Maladie sérique	7-14 j	?

[réintroduction] : délais de survenue lors de la réintroduction du médicament; 1^{re} prise : délai de survenue lors de la 1^{re} prise du médicament.

3) Imputabilité extrinsèque: notoriété.

La connaissance des médicaments qui sont les inducteurs les plus fréquents d'un type donné de toxidermie est un argument diagnostique chez un patient prenant plusieurs médicaments, à imputabilité intrinsèque égale.

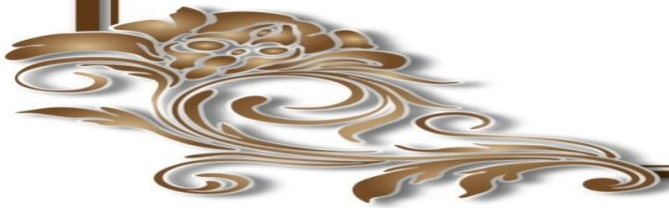
Il ne s'agit bien entendu que d'un argument de probabilité.

La liste des médicaments le plus souvent en cause pour chaque variété de toxidermie est indiqué dans le Tableau (III).

Au terme de cette démarche, on détermine le ou les médicament(s) suspect(s).

En cas de réaction grave, l'utilisation ultérieure de ce(s) médicament(s) est contre-indiquée par écrit sur un document remis au malade ou sur le carnet de santé [5].

II-Angioedème (œdème de Quincke)



1) Définition :

Selon la terminologie actuelle, l'angioedème (AO) correspond à une urticaire profonde où l'œdème est hypodermique contrairement à l'urticaire superficielle où l'œdème siège dans le derme [26].

2) Épidémiologie :

La plupart des individus sont concernés au moins une fois dans leur existence par une poussée fugace d'urticaire; cependant on sous-estime leur incidence qui est de 15% probablement on raison de l'oubli de l'épisode aigu.

Le sexe ratio est proche de 1% avec légère prédominance féminine [27].

3) Physiopathologie :

Les deux mécanismes possibles sont :

- **une réaction IgE-dépendante**, spécifique et comportant un risque élevé de récurrence au même médicament ou à des produits de formule chimique très proche (ex : pénicillines et β -lactamines).
- **une activation pharmacologique des médiateurs de l'inflammation** : réaction anaphylactoïde, qui risque de récidiver avec l'ensemble des produits de même effet pharmacologique, même s'ils ont des formules chimiques différentes (ex : réactions aux produits de contraste iodés hyperosmolaires, angioedème aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) [5].

4) Clinique :

L'AO se traduit par une tuméfaction ferme, mal limitée, non colorée (ou discrètement érythémateuse ou blanchâtre), non prurigineuse mais provoquant une sensation de tension douloureuse [26].

Si toutes les régions cutanées peuvent être affectées par l'œdème, les zones de préférences demeurent la face, les organes génitaux externes et les mains là où la peau est lâche et extensible [26,27].

L'atteinte des muqueuses bucco-pharyngées ou laryngées fait toute la gravité potentielle de cette affection.

L'atteinte digestive peut être à l'origine de problèmes diagnostiques.



Figure 3 : Œdème de Quincke [28].

5) Examens complémentaires :

- **Tests in vitro** : dosage d'IgE spécifiques par radio allergo Sorbent test (RAST).
- **Tests in vivo** : prick-tests, parfois tests intradermique (IDR), voir test de réintroduction en milieu hospitalier.

Les tests in vivo comportent le risque de choc anaphylactique : ils ne doivent donc être réalisés que sous surveillance prolongée et par des spécialistes disposant des moyens de faire face à une telle réaction [29].

6) Évolution :

Généralement, les tuméfactions régressent plus ou moins rapidement en 24 à 48 h selon les thérapeutiques mises en route [26,27].

7) Diagnostic étiologique :

La démarche diagnostique repose sur l'interrogatoire en s'appuyant sur les critères d'imputabilité « intrinsèque et extrinsèque » (voir chapitre correspondant) et l'examen clinique minutieux de qui permet dans la majorité des cas de retenir le diagnostic.

La liste des médicaments souvent rapportés comme inducteur d'urticaire et œdème de Quincke : les β -lactamines, anesthésiques généraux (curares), AINS, acide acétylsalicylique, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, produits de contraste iodés, sérums et vaccins; mais tous les médicaments peuvent être en cause, quelle que soit leur voie d'administration [29].

8) Diagnostic différentiel :

➤ Ce qui n'est pas un œdème de Quincke :

- Un eczéma aigu du visage qui se distingue par l'absence de lésion muqueuse et surtout par la fixité des lésions et leur suintement qui ne s'observe jamais dans l'urticaire.
- Une pemphigoïde de au stade pré bulleux.
- Un érythème polymorphe ou la papule érythémato-oedémateuse est fixe avec un aspect en cocarde.

➤ Devant un œdème de Quincke en l'absence de lésions urticariennes on peut discuter les diagnostics différentiels suivants:

- Herpès ou zona palpébral: qui peuvent être responsables de lésions œdémateuses parfois importantes avant l'extériorisation de L'éruption vésiculeuse.
- Staphylococcie, érysipèle: posent moins de problème du fait des signes généraux associés et de l'atteinte épidermique.
- Les œdèmes palpébraux des maladies systémiques auto-immunes (lupus érythémateux systémique...).
- Le syndrome cave supérieur: les œdèmes palpébraux sont bilatéraux surviennent le matin au lever et régressent dans la journée.
- Une pathologie sinusienne (éthmoïdite).

- une cause générale causant les œdèmes : une pathologie thyroïdienne, syndrome néphrotique, insuffisance hépatocellulaire ou cardiaque, hypo-albuminémie par dénutrition [29,30, 31].
- Œdème angioneurotique :
 - Il est lié à un déficit quantitatif ou plus rarement qualitatif en inhibiteur de la C1 estérase.
 - Il se traduit par des épisodes récidivants d'AO sans urticaire superficielle.
 - Ces épisodes sont évocateurs lorsqu'ils respectent les paupières et prédominent aux extrémités ainsi qu'aux organes génitaux externes.
 - Le pronostic est conditionné par l'atteinte laryngée.
 - L'atteinte digestive est fréquente et trompeuse; à type de douleurs abdominales ou de syndrome pseudo-occlusif est souvent révélatrice.
 - La notion de facteurs déclenchant est très évocateurs en particulier les traumatismes (chirurgie, endoscopie) et certains médicaments dont les œstrogènes [29].

9) Traitement [29]:

Il doit évidemment être celui de la cause quand cela est possible :

- Eviction d'un médicament, d'un ou plusieurs aliments ou agents contacts,
- Suppression du facteur physique déclenchant.
- Traitement d'une infection associée.

A) Les moyens Thérapeutiques :

Médicaments diminuant la synthèse d'histamine ou bloquant ses effets.

1) les antihistaminiques de première génération (Anti-H 1) :

Les molécules de première génération sont également anticholinergiques et sédatives: dexchlorphéniramine (Polaramine[®]), méquitazine (Primalan[®]).

2) Les antihistaminiques de deuxième 8 (Anti-H2):

Les molécules de seconde génération sont connues pas sédatives et généralement prescrites en première intention: cétirizine (ZADRYL[®], CURTEC[®]), loraradine (CLARTINE[®])...

3) Médicaments bloquant la dégranulation des mastocytes :

Le kétotifène (ADHEN®), le cromoglycate di sodique (NALCRO®, INTERCRON®).

4) corticoïdes :

Ils sont souvent prescrits en association à un anti-H 1 et sur une courte durée (3 à 5 jours) dans les urticaires aiguës étendues et très prurigineuses.

Dans ces formes profuses, leur intérêt est de soulager plus vite le malade de son prurit avec un risque assez faible d'effets secondaires.

Leur prescription systématique n'est pas recommandée ; en revanche, leur utilisation par voie intraveineuse n'est pas discutée dans l'œdème de Quincke.

B) Les INDICATIONS :

- L'urticaire aiguë non compliquée est traitée par un antihistaminique par voie orale [32].
- En présence d'œdème de Quincke sans atteinte muqueuse mettant en jeu le pronostic vital ni symptôme évocateur de choc anaphylactique :
 - Commencer par les corticoïdes : bétaméthasone (CELESTENE®) 1 à 2 ampoules à 4 mg/ml ou méthylprednisolone (SOLUMEDROL®) : (20 à 40 mg) par voie IM ou IV lente en fonction de la gravité.
 - Puis Anti-H1 : dexchlorphéniramine (POLARAMINE) 1 ampoule par voie IM OU IV à renouveler en cas de besoin.
- Si gêne laryngée: adrénaline en aérosol; Si dyspnée (œdème de la glotte) :
 - hospitalisation d'urgence en réanimation.
 - Oxygène.
 - adrénaline sous-cutanée ou intramusculaire (0,25 mg à 0,15 mg, à répéter éventuellement toutes les 15 min).
- En cas d'amélioration surveillance en unité de soins intensifs car risque d'effet rebond dans les heures qui suivent, soit pas d'amélioration et ou détresse respiratoire : intubation avec sonde de petit calibre.
- Le traitement du choc anaphylactique sera abordé dans le chapitre suivant.

III-choc anaphylactique :



1) Définition :

Un choc anaphylactique est une réaction immunologique pathologique survenant, lors d'un nouveau contact avec un antigène, chez un individu déjà sensibilisé [34].

Le choc anaphylactique est le prototype de l'urgence absolue dont l'évolution peut entraîner le décès.

Il traduit un trouble brutal et grave de l'équilibre cardio-circulatoire secondaire à l'introduction dans l'organisme d'une substance étrangère [35].

Il représente la forme extrême de la réaction allergique, les formes plus modérées (urticaire au minimum, angio-œdème et œdème de Quincke) pouvant le précéder lors de premiers contacts allergéniques, ou s'y associer sans alors modifier initialement la prise en charge de l'urgence extrême qu'il représente [36].

2) Épidémiologie :

Il survient plus rarement chez l'enfant que chez l'adulte, et touche plus souvent les sujets de sexe féminin [34].

Tableau V : Causes dominantes du choc anaphylactique dans deux séries de la littérature.

Références	[36]	[37]
Âge	275 adultes	76 enfants
Aliments	40 % (crustacés n°1)	57 %
Médicaments	30 % (curares n°1)	11 %
Hyménoptères	20 %	12 %
Tests cutanés – Immunothérapie	1 %	
Froid	1 %	
Idiopathique	7 %	6%

3) Physiopathologie :

La réaction allergique s'accompagne d'une inondation brutale de l'organisme par des médiateurs chimiques libérés par les mastocytes et les basophiles circulants.

Certains de ces médiateurs comme l'histamine sont préformés ; ils sont relayés par des médiateurs néoformés (prostaglandines, leucotriènes (CA, D4, E4), sérotonine, kinines...).

- Quand ce sont les immunoglobulines E fixées à la surface des mastocytes qui sont en cause en rentrant en contact avec l'allergène, il s'agit d'un « vrai » choc anaphylactique.
- Par extension, quand des immunoglobulines G spécifiques sont impliquées, ce terme peut être employé.
- Dans les autres mécanismes d'histaminolibération, soit directe par certains venins ou les morphiniques, soit par activation du complément avec histaminolibération par les facteurs C3a et C5a, le terme de choc anaphylactoïde est plus approprié sur un plan sémantique.

En fait, cette distinction physiopathologique a peu d'importance pratique clinique, les symptômes et la prise en charge étant la même.

Certaines influences neurologiques et endocriniennes pourraient moduler la gravité, voire la survenue de la réaction anaphylactique [38].

Aggravation et décès peuvent survenir par l'atteinte des voies respiratoires (œdème laryngé et spasme bronchique) ou par un choc hypotensif d'origine circulatoire (collapsus par vasodilatation périphérique et dépression myocardique).

La dose de la substance responsable n'a qu'assez peu d'incidence (de l'ordre de la dizaine de microgramme pour les venins d'hyménoptère, inférieure au milligramme pour certains aliments).

Le choc peut survenir en l'absence de toute réaction antérieure adverse connue à l'allergène responsable.

4) Clinique :

Les signes cliniques de l'anaphylaxie aiguë :

- **Cardiovasculaires** : hypotension, collapsus, tachycardie ou bradycardie, troubles du rythme de type extrasystole, fibrillation ventriculaire, troubles de la conduction.
- **Respiratoires** (dans 40 % des cas) : bronchospasmes, œdème pulmonaire.
- **Cutanéomuqueux**: prodromes (démangeaisons, picotements, sensation de brûlure), éruption urticarienne plus ou moins complète.
- **Œdème de Quincke** (voir chapitre concernant).
- **Digestifs**: diarrhée, douleurs abdominales [34].

Assez arbitrairement, on peut séparer trois formes cliniques : choc suraigu, choc sévère, choc d'intensité moyenne.

Le choc suraigu :

Sans prodromes ou après une sensation de malaise intense (brusque adynamie chez le nourrisson) avec altération de la conscience, un collapsus cardiovasculaire, il s'installe de façon brutale.

Le choc sévère :

Il se traduit par un malaise, une pâleur, des sueurs pendant quelques minutes après le contact déclenchant, mais avec au début au moins conservation de la conscience.

Le choc d'intensité moyenne :

Il est étalé dans le temps avec des signes cutanés, en particulier prurit, urticaire et angio-œdème, associés à des symptômes respiratoires (*wheezing*, dyspnée, gêne laryngée) et digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée) [39].

Choc en deux temps :

Bien qu'il s'agisse d'une éventualité rare, il faut toujours évoquer la possibilité d'un choc évoluant en deux temps avec une récurrence du collapsus après quelques heures : d'où la nécessité d'une surveillance hospitalière de 24 h. La rapidité d'évolution et la gravité en sont variables.

Prurit et anamnèse :

Il faut souligner l'importance diagnostique du prurit commençant aux paumes et aux plantes qui peuvent être un des premiers signes de l'anaphylaxie.

Le contexte clinique de survenue est également souvent évocateur : administration d'une substance médicamenteuse (induction d'anesthésie, injection d'extrait allergénique lors d'une immunothérapie spécifique, injection de produit de contraste) [40].

5) Examens complémentaires :

Les examens complémentaires n'ont aucun intérêt dans cette phase aiguë, sauf si cela est possible (en particulier lors d'un choc en cours d'anesthésie) : un prélèvement veineux pour un dosage de tryptase, enzyme mastocytaire qui est un bon marqueur de l'anaphylaxie aiguë [40].

6) Évolution :

L'évolution dépend de la rapidité du diagnostic et la prise en charge adaptée.

Et donc en fonction de ces deux facteurs plusieurs schémas évolutifs peuvent exister.

Dans une série [41] :

- Les formes suraiguës, d'expression essentiellement cardio-vasculaire, concernent le tiers des malades.
- les formes subaiguës, à dominante cutanée, respiratoire, digestive ou neurologique, les 2/3 restants.
- Dans la moitié des cas, le choc anaphylactique s'est manifesté moins de 5 minutes après le contact avec l'allergène.
- Contrairement à une opinion classique, il existe une corrélation entre la gravité de l'état clinique et certaines données biologiques (leucopénie, abaissement du complément sérique).
- Dans cette série de 1 047 malades on déplore 32 décès (3 %).

7) Diagnostic étiologique :

La démarche diagnostique repose sur les critères d'imputabilité (intrinsèques et extrinsèques) → Intérêt de l'interrogatoire⁺⁺ et l'examen clinique⁺⁺.

À distance de l'accident un bilan allergologique est réalisé visant à identifier l'agent causal orienté par l'interrogatoire précis du patient, il comporte :

- Des tests cutanés (prick tests).
- La recherche d'immunoglobuline spécifique E (IgE) spécifiques.
- Les tests de provocation orale.

8) Diagnostic différentiel :

Il comprend deux volets :

- **Éliminer ce qui n'est pas un choc anaphylactique** : Théoriquement, il peut se poser avec une réaction vagale (la perte de conscience est en général immédiate, de courte durée, et s'accompagne d'une bradycardie et non d'une tachycardie), un œdème aigu angioneurotique ou une exceptionnelle mastocytose systémique [40].
- **Les autres causes, non médicamenteuses, de choc anaphylactique**: (voir tableau IV : chapitre épidémiologie).

9) Traitement :

Il est dominé par l'urgence de l'injection d'adrénaline.

➤ Premiers gestes :

Il convient dès que possible d'alerter le Samu pour un transfert médicalisé en milieu de réanimation, mais les premiers gestes visant à assurer la survie doivent être faits sans attendre [42,43].

Le patient doit être mis immédiatement en position de Trendelenburg, ou à défaut en décubitus dorsal la tête tournée latéralement avec une surélévation des membres inférieurs.

Il est important en effet de ne pas tenter de remettre le sujet debout en raison du risque de désamorçage de la pompe cardiaque.

Chaque fois que possible, une oxygénothérapie par l'intermédiaire d'un masque sera mise en place à un débit de 2 à 4 l/ min.

Un garrot proximal (tensiomètre) peut être fait dans le cas d'une injection médicamenteuse au niveau d'un membre.

Il faut tenter également de mettre en place une voie veineuse pour un éventuel remplissage (non systématique) par un soluté macromoléculaire, mais ce geste ne doit pas faire différer le recours à l'adrénaline.

➤ **Traitement par adrénaline :**

L'injection par voie intramusculaire ou sous cutanée d'adrénaline doit être obligatoirement associée aux premiers gestes d'urgence.

L'adrénaline (épinéphrine) est le produit de choix pour agir sur la vasodilatation périphérique et la dépression myocardique à l'origine du collapsus [39-44].

Par son action sur les récepteurs α -adrénergiques, elle entraîne une vasoconstriction périphérique et augmente le retour veineux. Elle est inotrope et chronotrope positive par son action sur les récepteurs β_1 et bronchodilatatrice par son effet β_2 .

Par son effet β , elle entraîne une diminution de la dégranulation des mastocytes et entrave ainsi la poursuite de la réaction allergique [45].

La sous-utilisation de l'adrénaline malgré la gravité des symptômes est rapportée dans deux séries rétrospectives pédiatriques [46, 47].

Les préparations en seringues prêtes à l'emploi ont pour avantage leur rapidité et leur simplicité d'utilisation; en revanche, elles ont une péremption relativement rapide : On peut les transporter hors du réfrigérateur dans le cas d'une trousse d'urgence : c'est une préparation indispensable dans une trousse d'urgence.

Les formes ampoules sont les plus indiquées pour rester au cabinet du médecin au même titre que les autres médicaments de l'urgence.

Il faut vérifier régulièrement la date de péremption : la coloration brunâtre de la solution d'adrénaline signe son oxydation et une possible perte de son efficacité.

De même, la présence d'un précipité doit les faire renouveler.

La voie intraveineuse n'est possible que dans le cadre « privilégié » d'une voie d'abord veineuse préalablement posée lors d'une anesthésie générale ou d'un test de provocation.

On injecte alors 0,5 mg dans 10 ml de sérum physiologique, idéalement à la seringue auto-pousseuse en réglant le débit sur le pouls et la pression artérielle.

➤ **L'adrénaline par voie sublinguale ?**

Une ampoule de 0,25 mg d'adrénaline sur un sucre (éventuellement renouvelable) pourrait être un préalable à l'injection par un médecin ou à l'aide de la trousse d'urgence.

Cette voie d'administration permettrait un passage systémique grâce à une absorption rapide par les veines sublinguales, avec une action locale sur l'œdème laryngé, régionale sur le spasme bronchique, et éventuellement générale.

Cette voie accessible à des personnels non formés au secourisme, à l'école en particulier, reste très controversée et non validée [42].

En l'absence de travaux publiés démontrant un passage systémique, elle ne peut pas à l'heure actuelle être retenue dans la prise en charge d'un choc anaphylactique.

➤ **Autres traitements :**

• **Les corticoïdes ont-ils leur place ?**

L'efficacité des corticoïdes reste très douteuse ne serait-ce que du fait de leur délai d'action. Ils sont pourtant souvent utilisés en première intention, faisant différer à tort l'usage de l'adrénaline.

Ils ne constituent qu'un traitement de deuxième ligne pour leur effet anti-inflammatoire retardé.

Leur voie d'administration idéale est alors en perfusion dans la voie installée secondairement plus que par voie intramusculaire, sous-cutanée ou, encore moins, orale : dexaméthasone ou bêtaméthasone, méthylprednisolone (Solumédrol©) : 1 mg/kg

• **Les β 2-mimétiques :**

Si le bronchospasme résiste à l'adrénaline, un β 2-mimétique peut être associé (terbutaline : BricanylT, salbutamol : VentolineT), soit en aérosol doseur avec l'utilisation d'une chambre d'inhalation chez le jeune enfant, soit par voie sous-cutanée en cas d'obstruction majeure des voies aériennes (ampoule de 0,5 mg/ml).

• **Les antihistaminiques :**

Ils n'ont aucune place à la phase de prise en charge initiale.

Ils sont en revanche utilisables en première intention, associés alors éventuellement aux corticoïdes en cas d'urticaire ou d'angio-œdème sans signe de gravité respiratoire.

- **Traitement alternatif à l'adrénaline :**

Dans certains cas, l'adrénaline peut être contre-indiquée (cardiopathie ischémique hypertension ou coronaropathie), ou inefficace ou un traitement préexistant par bêtabloquants, notons à ce propos que le dictionnaire Vidal met au rang des contre-indications absolues aux bêtabloquants un antécédent de réaction anaphylactique.

L'utilisation de glucagon est alors envisageable.

Il possède une action inotrope et chronotrope par d'autres récepteurs que ceux de l'adrénaline. Il a en outre un effet bronchodilatateur.

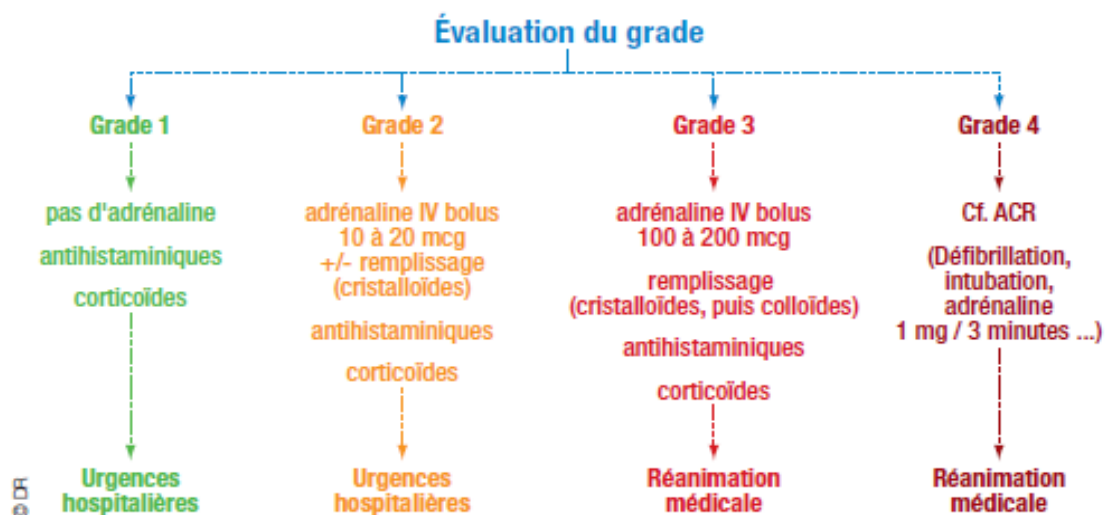
La dose à administrer à un adulte est de 1 mg par voie intraveineuse (injection intramusculaire à défaut) pouvant être répétée toutes les 5 min.

Une dose plus forte jusqu'à 3 ou 5 mg est envisageable, et un relais par perfusion continue à la dose de 1 à 5 mg/h est possible.

Les doses pédiatriques sont moins codifiées : 0,1 mg/ kg sans dépasser 1 mg à répéter toutes les cinq à 20 min. L'intérêt chez l'enfant d'une perfusion en relais n'a pas été étudié.

Des vomissements peuvent en gêner l'utilisation [48].

Figure 4 : Prise en charge d'un choc anaphylactique selon le grade [39].



IV-Syndrome de Lyell:



1) Définition :

C'est la plus grave des réactions cutanées médicamenteuses bulleuses caractérisé par une nécrose aigue de l'épiderme sur toute la hauteur du corps muqueux et exigeant un diagnostic et un traitement rapides.

Il fait partie d'une entité nosologique dénommée : « nécrolyse épidermique toxique » « NET ».

Il s'agit de maladies aiguës et graves, le plus souvent provoquées par une « allergie médicamenteuse », et caractérisées par la destruction brutale de la couche superficielle de la peau (épiderme) et des muqueuses (épithélium).

Le terme de nécrolyse (néologisme impliquant nécrose et détachement) traduit bien le phénomène.

On utilise le nom de syndrome de Lyell (synonymes : nécrolyse épidermique, nécrolyse épidermique toxique, *toxic epidermal necrolysis* [TEN]) pour les formes les plus étendues, et celui de syndrome de Stevens-Johnson (SJS) pour les formes limitées de nécrolyse épidermique qui peuvent le rester ou progresser vers un syndrome de Lyell [49].

2) Épidémiologie :

1 à 3 cas/million/an en général [50].

Dans de nombreux pays, l'incidence du syndrome de Lyell a été évaluée à environ 1 cas par million d'habitants par an.

En Europe, l'incidence est de 2 cas par million d'habitants par an [51].

Elle pourrait être plus élevée dans certains pays, par exemple à Taiwan, pour des raisons génétiques (forte prévalence de groupes HLA favorisants, très rares en Europe) [52].

Il s'agit donc d'une maladie exceptionnelle : environ 120 cas par an en France.

Elle survient à tout âge, le risque augmente au-delà de la quarantaine et est un peu plus élevé chez les femmes.

Au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et plus particulièrement du sida, l'incidence de nécrolyse épidermique est 10 à 100 fois plus élevée que dans la population générale.

La nécrolyse épidermique est la manifestation cutanée la plus sévère de la réaction aiguë du greffon contre l'hôte. Les collagénoses en sont un facteur de risque, ainsi que la radiothérapie. Les raisons de ces risques accrus sont encore inconnues [51].

3) Physiopathologie :

Le mécanisme conduisant à la mort par apoptose brutale et disséminée des cellules de l'épithélium de la peau et des muqueuses a longtemps été un mystère.

Un phénomène de cytotoxicité lymphocytaire contre des cellules épidermiques reconnues comme étrangères après fixation du médicament inducteur de la réaction sur certaines molécules HLA de classe I est évoqué.

Les médiateurs chimiques semblant impliqués dans l'amplification violente et diffuse de l'apoptose restent à mieux caractériser : *tumour necrosis factor* (TNF), FasL, perforine...

Il s'agit alors d'une apoptose kératinocytaire médiée par les LT [52, 53].

4) Clinique :

La NET survient en moyenne 10 à 20 jours après le début de la prise du médicament responsable, mais elle peut parfois se développer dans un délai moindre (de quelques heures à 48 h) ou supérieur (> 1 mois) selon l'état immunologique du patient et la nature du médicament impliqué.

La maladie débute par un syndrome grippal avec malaise, fièvre modérée, sensibilité cutanée et conjonctivite.

Ces prodromes sont rapidement suivis par l'apparition de multiples macules rouge sombre, isolées, ayant secondairement tendance à la confluence.

Parfois, il s'agit d'emblée de placards érythémateux diffus, plus souvent on observe pendant plusieurs jours une progression de l'érythème et des décollements.

Parfois, le syndrome de Lyell reste régional ou même localisé –segment de membre– pronostic évidemment meilleur.

Sur ces lésions, des bulles apparaissent, témoins de la nécrose aiguë et du décollement de l'épiderme donnant souvent un aspect de "linge mouillé" plaqué sur la peau.

Ces lésions peuvent toucher l'entièreté de la surface corporelle.

Le décollement cutané est provoqué par le moindre frottement (signe de Nikolski), mettant à nu un derme rouge foncé et suintant.

Les lésions muqueuses sont souvent très intenses; conjonctivite, kératite avec ulcération et risque de surinfections; stomatite, pharyngite ulcéreuse avec parfois atteinte trachéobronchique et œsophagienne sources de redoutables complications et d'une gêne thérapeutique; lésions génitales de moindre gravité immédiate mais souvent longues à cicatriser.

A ce stade, l'état général se dégrade sévèrement, notamment par un déséquilibre hydro électrolytique, mais également par la fièvre, malaise et gêne dû aux douleurs quasi constantes.

La perte d'eau transcutanée peut en effet atteindre plusieurs litres par jour en cas de décollement cutané excédant 50% de la surface corporelle.

Le pronostic est alors fâcheux.

Il peut être encore aggravé par des atteintes viscérales; les plus redoutables sont l'atteinte hématologique avec leucopénie, thrombopénie, anémie d'origine centrale et/ou périphérique et l'atteinte pulmonaire primitive ou par surinfection et bronchopneumonie de déglutition.

Les autres atteintes sont moins redoutables : hépatique avec cytolysse habituellement prédominante mais pouvant parfois secondairement se compliquer de rétention; pancréatites; désordres de la régulation glycémique présents dans plus de la moitié des cas, aggravant souvent la déshydratation du fait d'une diurèse osmotique, hypophosphorémie, source de troubles de la conscience.

Les risques de septicémie, surtout bactérienne, deviennent également très importants suite à la disparition de la barrière épidermique [54, 55, 56].



Figure 5 : Aspect précoce de nécrolyse épidermique (bulles à toit nécrotique « couleur ardoisée ») [57]



Figure 6 : Érosions muqueuses (NET) [57].



Figure 7 : Syndrome de Lyell : ici la quasi-totalité de l'épiderme

est nécrosée, décollable avec aspect en linge mouillé[5].

5) Examens complémentaires [58] :

- Le diagnostic est clinique, confirmé par l'examen anatomopathologique d'une biopsie cutanée.
- Il n'y a pas d'anomalie biologique spécifique :
 - Leucopénie.
 - Élévation de multiples enzymes.

- Troubles hydroélectrolytiques (déperditions cutanées comme un brûlé).

- **HISTOLOGIE :**

- Nécrose épidermique sur toute l'épaisseur,
- Derme peu modifié (discret infiltrat lymphocytaire)
- L'IFD est négative ≠ Pemphigus.

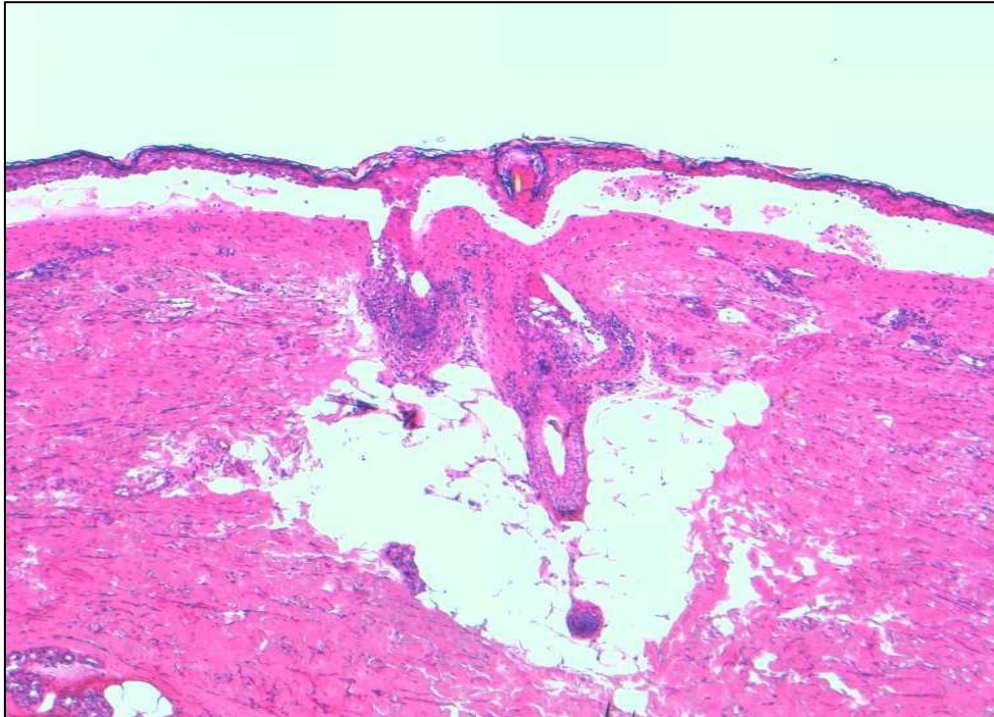


Figure 8 : Syndrome de Lyell. Décollement complet de l'épiderme [59].

6) Évolution :

Il s'agit d'une maladie très grave, avec un pronostic vital mis en jeu à la phase aiguë.

Les séquelles invalidantes sont fréquentes.

Globalement, la mortalité est de 20 à 25 % pendant l'hospitalisation (plus de 30 %).

L'évolution est favorable dans 60 à 80% des cas si le traitement est adapté.

L'épidermisation est rapide en dehors des zones d'appui ou de surinfection; elle permet dans certains zones, le remplacement de l'épiderme alors que l'ancien, nécrosé, reste en place et n'est pas encore éliminé; la cicatrisation complète des fait dans un délai de 10 à 30

jours au prix de séquelles cutanées pigmentaires et phanériennes souvent importantes mais peu gênantes.

Les séquelles oculaires sont souvent la rançon de soins insuffisants, mais peuvent survenir malgré un traitement rigoureux; elles sont redoutables : surinfection avec perforation et possibilité de fonte purulente de l'œil; complications dues à la réparation :

symlépharon, synéchie conjonctivale avec brides des culs-de-sac, entropion avec repousse vicieuse des cils, taie cornéenne.

Un syndrome sec est fréquemment observé au décours de l'accident initial. Il joue un rôle dans la gêne fonctionnelle oculaire persistante de beaucoup de ces patients.

Les évolutions défavorables sont encore relativement fréquentes.

Les troubles hydro électrolytiques et les complications infectieuses sont encore des causes fréquentes de décès : elles devraient en principe être évitées par un traitement adapté.

Les complications viscérales et les décompensations de tares préexistantes sont à l'heure actuelle, lorsque le traitement est bien conduit, les causes principales de décès.

L'âge du sujet et ses tares préexistantes sont donc, avec l'importance du décollement (il faut comptabiliser la surface décollée et la surface décollable quotidiennement), les éléments pronostiques essentiels à l'entrée du patient [56, 58].

Un score prédictif du pronostic a été validé (SCORTEN) [tableau V].

Il comporte 7 items dont chacun apporte 1 point au score : ni l'infection par le VIH ni le sida ne sont des facteurs de mauvais pronostic, un score inférieur à 2 indique un pronostic favorable, au-dessus de 4, il y a un risque vital majeur.

Environ la moitié des survivants ont des séquelles de gravité variable.

Les plus fréquentes sont des anomalies de la pigmentation cutanée qui s'atténuent avec le temps mais peuvent rester marquées pendant plusieurs années.

Les plus graves sont des séquelles oculaires dues à des anomalies du film lacrymal qui protège la surface de l'œil; les lésions qui en découlent, sécheresse, douleurs, photophobie, kératite, sont souvent évolutives et peuvent altérer gravement la fonction visuelle.

Les séquelles génitales sont surtout redoutables chez les femmes : synéchies, sécheresse, érosions persistantes pouvant conduire à une dyspareunie sévère.

Des manifestations psychologiques évocatrices d'un syndrome de stress post-traumatique ne sont pas rares, mais n'ont jamais été évaluées de façon systématique, ainsi que des anomalies du goût, de la sudation, des ongles et des cheveux. Une phobie des médicaments est fréquente.

Ces multiples séquelles retentissent parfois lourdement sur la qualité de vie et souvent interdisent la reprise d'une vie professionnelle et sociale normale [60].

Le SCORTEN	
1 point par item	
■	Âge > 40 ans
■	Cancer, hémopathie
■	Détachement > 10 %
■	Pouls > 120 batt/min
■	Bicarbonate < 20 mmol/L
■	Urée > 10 mmol/L
■	Glycémie > 14 mmol/L

Tableau VI : Le SCORTEN [60].

7) Diagnostic étiologique :

Des études d'observation cas-témoins ont établi que la cause la plus fréquente de ces réactions est une « allergie » médicamenteuse, bien établie dans environ 60 % des cas, plausible dans environ 30 %.

La liste des médicaments impliqués au moins une fois est très longue, mais moins de dix produits rendent compte de près de la moitié des cas survenant en Europe.

Ces médicaments à « haut risque » (*tableau VII*) sont l'allopurinol, les sulfamides anti-infectieux, la névirapine, la carbamazépine, la lamotrigine, le phénobarbital, la phénytoïne, les AINS et dérivés de l'oxicam [54].

L'imputation d'un accident à un médicament est souvent difficile.

Les critères d'imputabilité sont essentiellement cliniques, les tests *in vitro* étant sans valeur.

C'est essentiellement le délai d'apparition : 10 à 30 jours pour une première prise ou inférieure ou égale à 8 jours pour une deuxième prise, ainsi que l'absence d'autres étiologies possibles qui permettent d'incriminer un médicament.

L'existence, chez un même malade, d'un antécédent identique avec le même médicament est évidemment un argument quasi absolu mais rarement observé.

L'imputabilité extrinsèque (référence bibliographique sur un syndrome de Lyell avec le même médicament) est également un argument important, mais difficile à utiliser, les observations publiées étant souvent incomplètes en ce qui concerne les critères d'imputabilité.

Cette imputation est facile lorsque le médicament a été donné à un sujet en pleine santé- par exemple, la prévention de la méningite cérébro-spinale par les sulfamides- est au contraire très difficile voire impossible en cas de polymédication ou si les médicaments ont été reçus pour les symptômes qui pourraient être les signes initiaux du syndrome de Lyell.

Parfois, aucun médicament suspect n'est identifié, aucune exposition médicamenteuse n'est retrouvée.

Quelques-uns de ces cas d'apparence idiopathique ont été expliqués par des infections, en particulier des pneumopathies atypiques à *Mycoplasma pneumoniae* [56].

Tableau VII : médicaments à « haut risque » du syndrome de Lyell [54].

Sulfamides anti infectieux	Anti comitiaux	AINS
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Sulfaméthoxazol-triméthoprimé. ➤ Sulfadiazine. ➤ Sulfasalazine. ➤ Sulfafurazole. ➤ Sulfadoxine. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Carbamazépine. ➤ Phénytoïne. ➤ Phénolbarbital. ➤ Lamotrigine. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Piroxicam. ➤ Ténoxicam. ➤ Méloxicam. ➤ Phénylbutazone.

antiviraux	Hypouricémiant
➤ nivérapine	➤ allopurinol

Tableau VIII : étiologies du syndrome de Lyell (Expérience de Créteil : 60 malades [56]).

Médicamenteux 64%	Idiopathiques 36%
<ul style="list-style-type: none"> • AINS.....30% • Sulfamides : (triméthoprimé-sulfaméthoxazole, salazosulfapyridine).....18% • Anticonvulsivants : (barbituriques, carbamazépine.....12% • Autres.....4% 	<p>En général, prise de nombreux médicaments dont aucun n'est coupable vraisemblable à l'examen des critères d'imputabilité de la pharmacovigilance.</p>

8) Diagnostic différentiel :

➤ l'érythème polymorphe toxique[57]:

- Quelques jours après début de consommation.
- Éruption de lésions en pseudo-cocardes :
 - ❖ Deux zones concentriques.
 - ❖ Sans bulle centrale (Cocardes Atypiques).
- Distribution proximale (thoracique) et souvent muqueuse.
- Lésions érosives muqueuses =« Érythème Polymorphe Majeur ».
- Croûtes hémorragiques des lèvres (aspect fumé).
- Parfois stomatite érosive.
- Dysphagie et sialorrhée.
- Quelques jours après début de consommation.

~~En fait~~ ➤ Tous les intermédiaires existent et la transformation d'une forme grave d'érythème polymorphe en syndrome de Lyell est constamment observée.

Les étiologies se recoupent. Il s'agit en fait d'une question de nosologie.

Le véritable problème est en pratique celui du pronostic.

➤ épidermolyse staphylococcique =SSSS [55, 56, 57]:

- Terrain : il touche le nourrisson; mais ce n'est pas absolu car le SSSS peut se voir chez l'adulte en insuffisance rénale; et le syndrome de Lyell peut être observé chez l'enfant.
- Histologie : décollements sous- cornés (épidermique superficiel) ≠ décollement dermo-épidermique dans le syndrome de Lyell.
- L'isolement du staphylocoque sur la peau n'a aucune valeur : il est quasi constamment présent dans le syndrome de Lyell, il est parfois absent dans le SSSS.
- Respect pas des muqueuses.
- Le diagnostic est cliniquement évident et ces examens ont surtout valeur de documents.

➤ Dermatose bulleuse auto-immune [57]:

- Pas de nécrose de l'épiderme,
- IFD : dépôts d'anticorps.

➤ **Brûlures** [57]:

- Pas de lésions muqueuses.
- Nécrose cutanée de profondeur variable.

9) Traitement :

Les patients doivent être transférés d'urgence en unités spécialisées en prenant garde à l'état cutané (gants et draps stériles, éviction d'électrodes adhésives...), en commençant un remplissage vasculaire par solution d'électrolytes.

La surveillance de la fréquence respiratoire et de la saturation en oxygène doit être l'une des toutes premières mesures prises aux urgences ou pendant le transport médicalisé.

En cas de polypnée franche, il faut réaliser une gazométrie artérielle, car, même si la saturation est presque normale, il peut y avoir déjà une hypoxémie et surtout une hypocapnie qui, dans ce contexte, signent l'atteinte broncho-pulmonaire spécifique.

Le traitement doit parer aux 3 grandes causes de mort : infection, déshydratation et décompensation de tare, en attendant la cicatrisation spontanée [55, 60]. L'antibiothérapie préventive à large spectre pour « couvrir les risques de surinfection » a fait la preuve de son inefficacité et de ses dangers.

Elle n'est pas préconisée par personne.

Il n'existe pas actuellement de traitement de fond de validité démontrée.

La corticothérapie générale massive (100 à 200 mg/j de prédnisone) initiale « pour stopper le processus de nécrose » a encore quelques adeptes, Elle augmente notablement les risques infectieux et métaboliques.

Divers traitements immunosuppresseurs (cyclophosphamide, ciclosporine, anti-TNF) ont été essayés dans quelques cas, sans preuve convaincante de leur efficacité.

La thalidomide s'est avéré nocif [61], et les bénéfices des fortes doses d'immunoglobulines intraveineuses, affirmés depuis 1985 n'ont pas été confirmés [62].

Le médicament présumé responsable et ses analogues doivent être définitivement contre-indiqués chez le patient atteint. Le cas doit être notifié à la pharmacovigilance.

Il faut éviter de favoriser un comportement phobique à l'encontre des médicaments en général. Il n'a jamais été observé de récurrence en dehors de la réintroduction d'un médicament impliqué lors du premier épisode.

D) Le traitement anti-infectieux :

Il doit être guidé par une surveillance bactériologique quotidienne ou, tous les 2 jours, appréciant qualitativement et quantitativement la population microbienne sur le territoire cutané et sur les muqueuses.

Cette surveillance permet de suivre l'évolution normale du bactério-cycle : disparition de la flore cutanée saprophyte, colonisation par des staphylocoques dorés, réapparition secondaire de la flore normale au moment de la cicatrisation; les germes Gram – restent confinés à la périphérie des orifices naturels et dans les zones de macération.

Les anomalies de ce bactério-cycle : envahissement de certains territoires par un germe inhabituel (streptocoque; présence de Gram – sur le thorax); augmentation importante de la population « normale » de staphylocoques doivent conduire à renforcer le traitement local et/ou à associer une antibiothérapie spécifique à spectre étroit.

Les hémocultures sont pluriquotidiennes tant que la température reste supérieure à 38°C et, bien sûr, en cas d'hypothermie.

Une radiographie thoracique est faite tous les 2 jours; la ponction transtrachéale peut être nécessaire pour identifier les germes en cause.

Le traitement proprement dit comporte : une antisepsie locale biquotidienne avec du nitrates d'argent à 1% ou de Chlorhexidine; lorsque cela est possible la mise sur lit à l'air fluidisé qui par son courant d'air chaud participe activement à la lutte anti-infectieuse; les bains antiseptiques lorsque cela est indispensable pour éliminer les fragments d'épiderme et pour assurer la détersion.

Les bains sont très souvent mal supportés par les patients en mauvais état général; leur nombre sera réduit donc à l'indispensable; ils sont plus fréquents si le patient n'est pas sur un lit à l'air fluidisé.

L'utilisation de draps ou d'enceinte stérile, le port de masque ou de casque sont inutiles sauf en cas de granulopénie profonde concomitante.

E) Le traitement hydro-électrolytique :

La réhydratation obéit aux règles classiques du traitement des brûlés.

Elle doit tenir compte d'un catabolisme souvent massif, des risques infectieux occasionnés par la voie veineuse continue et surtout par les cathéters centraux dont il faut s'abstenir dans toute la mesure du possible.

Elle utilise l'alimentation entérale continue sous faible débit par nutri-pompe réfrigérée.

La voie veineuse est cependant indispensable dans plusieurs circonstances : au début car le patient arrive souvent avec une perte de plusieurs litres et sue le débit l'alimentation entérale ne doit être monté que progressivement ; secondairement, pour passer du plasma ou de l'albumine; enfin, en cas d'intolérance à l'alimentation entérale.

La surveillance de l'alimentation entérale continue doit être rigoureuse avec en particulier, vérification pluriquotidienne de l'absence d'un résidu trop important dans l'estomac, source de redoutables pneumonies de déglutition après régurgitation.

Les soins oculaires sont essentiels pour éviter les séquelles fonctionnelles graves.

Ils sont faits toutes les heures, 24h sur 24h pendant les premiers jours avec instillation de collyres antiseptiques antibiotiques éventuellement antalgiques et « trophiques ».

La visite de l'ophtalmologiste qui surveille les effets de ce traitement est quotidienne.

A la phase de réparation, les dangers de surinfection sont atténués, mais les dangers de synéchies et de symblépharon sont prévenus par une thérapeutique adaptée pluriquotidienne.

Parmi les thérapeutiques adjuvants il faut citer le réchauffement du malade par les lampes à infra-rouge, les tranquillisants, les antalgiques; il faut surtout insister sur la qualité des soins et la compétence de l'équipe infirmière qui conditionnent pour une bonne part le pronostic fonctionnel et vital [55, 63].

V-Syndrome de Steven Johnson



1) Définition :

Synonymes : syndrome de Steven Johnson (SSJ), l'érythème multiforme ; érythème polymorphe ; ectodermose pluriorificielle de Fiessinger-Rendu.

L'érythème polymorphe est un syndrome cutanéomuqueux associé à des circonstances étiologiques variées mais la recherche de la « cause », le risque de séquelles oculaires et la crainte de récives désespérantes centrent les préoccupations.

Il fait partie d'une entité nosologique dénommée : « nécrolyse épidermique toxique : NET ». Il s'agit de maladies aiguës et graves, le plus souvent provoquées par une « allergie médicamenteuse », et caractérisées par la destruction brutale de la couche superficielle de la peau (épiderme) et des muqueuses (épithélium).

Le terme de nécrolyse (néologisme impliquant nécrose et détachement) traduit bien le phénomène.

On utilise le nom de syndrome de Lyell (synonymes : nécrolyse épidermique, nécrolyse épidermique toxique, toxic epidermal necrolysis [TEN]) pour les formes les plus étendues, et celui de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) pour les formes limitées de nécrolyse épidermique qui peuvent le rester ou progresser vers un syndrome de Lyell [49].

2) Épidémiologie :

En Europe, l'incidence conjointe de la nécrolyse épidermique (SJS et Lyell) est de 2 cas par million d'habitants par an [51].

Elle pourrait être plus élevée dans certains pays, par exemple à Taiwan, pour des raisons génétiques (forte prévalence de groupes HLA favorisant, très rares en Europe)[52].

Il s'agit donc d'une maladie exceptionnelle : environ 120 cas par an en France.

Elle survient à tout âge; le risque augmente au-delà de la quarantaine et est un peu plus élevé chez les femmes.

Au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et plus particulièrement du sida, l'incidence de nécrolyse épidermique est 10 à 100 fois plus élevée que dans la population générale.

La nécrolyse épidermique est la manifestation cutanée la plus sévère de la réaction aiguë du greffon contre l'hôte.

Les collagénoses en sont un facteur de risque, ainsi que la radiothérapie.

Les raisons de ces risques accrus sont encore inconnues [51].

3) Physiopathologie :

Bien que le mécanisme exact de SSJ soit inconnu, on admet qu'il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité à médiation immunologique induite par des agents variés.

L'interprétation des données expérimentales actuelles suggère que les lésions résultent d'un processus d'hypersensibilité à médiation cellulaire sans vascularite de type complexes immuns; cette réaction se produirait autour d'un antigène viral, bactérien, médicamenteux, etc... [65].

4) Clinique :

→ *Symptômes élémentaires [66, 67,68]:*

- **L'éruption cutanée :**

Elle est caractéristique et permet le diagnostic dès l'inspection : la lésion typique est une « cocarde », élément arrondi constitué de plusieurs zones concentriques, chacune pouvant revêtir un aspect différent : papuleux, vésiculeux, purpurique, bulleux.

Ainsi certaines cocardes sont des papules dont le centre est déprimé et cyanotique, d'autres comportent trois zones : une couronne périphérique micro vésiculeuse, une zone moyenne rouge sombre, une zone centrale formée d'une grosse vésicule (c'est l'aspect dit « herpès iris ») ; parfois la grosse vésicule centrale devient une véritable bulle que circonscrit un anneau papuleux érythémateux ou cyanotique.

Ces aspects reflètent des stades successifs d'un même processus pathologique ; on peut ainsi les observer tous réunis chez un même malade ; au contraire, chez d'autres sujets, les lésions semblent tous bloquées au même stade et l'éruption est d'un remarquable monomorphisme.

Seuls ces « cocardes » son caractéristiques de l'érythème polymorphe bien que d'autres lésions les accompagne parfois (nappes urticariennes polycycliques, bulles tendues, nouures, etc..).

Ces lésions ne sont pas prurigineuse mais plutôt génératrices de sensation de brulure.

L'atteinte symétrique des membres est un élément diagnostique important : les lésions touchent électivement les zones d'extension, les coudes, genoux, poignets, mains.

L'atteinte palmo-plantaire n'est pas rare.

- **Lésions muqueuses :**

Il s'agit de lésions vésiculo-bulleuses qui apparaissent donc rapidement comme des érosions douloureuses.

Sur les lèvres, ces érosions se couvrent de croûtes qui aggravent la douleur.

Sur la langue, la face interne des joues, le gland, la vulve, un enduit jaunâtre fibrinoleucocytaire tapisse des vastes érosions polycycliques bien différentes des aphtes.

Les érosions conjonctivo-palpébrales, voire cornéennes, imposent le recours immédiat à l'ophtalmologiste : elles peuvent laisser des séquelles graves.

- **Etat général et atteintes viscérales :**

Une fièvre et un malaise d'importance variable précèdent et accompagnent l'éruption.

Arthralgies et œdème articulaire ont été décrits.

L'atteinte rénale est exceptionnelle.

L'atteinte pulmonaire est moins rare (toux, infiltrats pulmonaires à type de pneumonie atypique); on l'interprète habituellement comme la localisation d'une infection contemporaine (ou responsable de l'érythème polymorphe.

→ **Tableaux cliniques [69,70]:**

Ces symptômes peuvent s'associer de façon variable et réaliser des tableaux cliniques assez divers pour avoir suscité, au fil des années et des publications, des dénominations multiples. On peut les schématiser en trois situations :

a) **Formes de gravité moyenne à prédominance cutanée :**

Avec peu de signes généraux et une atteinte muqueuse modérée.

b) **Formes hyperfébrile :**

Elles présentent un cortège inquiétant de signes généraux et de signes cutanés abondants, souvent bulleux.

c) Formes avec atteinte muqueuse au premier plan :

Les signes cutanés y sont habituellement discrets (ectodermose pluriorificielle de Fiessinger Rendu, dermo-stomatite de Baader).



Figure 9 : lésions érythémateuses avec décollement bulleux de l'épiderme (SSJ) [5].



Figure10 : lésions en cocarde des membres inférieurs (SSJ à la griséofulvine) [71].



Figure 11 : Atteinte de la muqueuse génitale (SSJ à la griséofulvine) [71].



Figure 12 : SSJ : atteinte buccale (CHU Nancy) [59].

5) Examens complémentaires :

a) Histologie :

Elle montre des lésions de l'épiderme et du derme : dans l'épiderme existe au minimum un œdème intercellulaire qui étire verticalement les kératinocytes dont certains sont nécrosés et au maximum des bulles intra ou sous-épidermiques recouvertes d'épiderme nécrosé et envahie de cellules mononucléées et de polynucléaires.

Dans le derme coexiste un œdème, très marqué dans la zone de la jonction dermo-épidermique et un infiltrat lymphohistocytaire situé autour du plexus vasculaire superficiel sans lésions nécrotiques des vaisseaux eux-mêmes.

Ces lésions sont associées en proportion variable d'une lésion à l'autre et suggèrent que l'érythème polymorphe représente une réaction tissulaire dont l'expression histologique va d'une lésion dermique modérée à une nécrose épidermique voisine de celle qu'on observe dans la nécrolyse épidermique du syndrome de Lyell [65, 72].

b) Immuno-histologie :

L'IFD est négative; dans quelques cas des dépôts granulaires de C3 sont notés autour des vaisseaux superficiels et sont considérés comme secondaires à l'inflammation vasculaire.

L'infiltration cellulaire, étudiée par des anticorps monoclonaux, est similaire à celui de la dermatite allergique de contact [73].

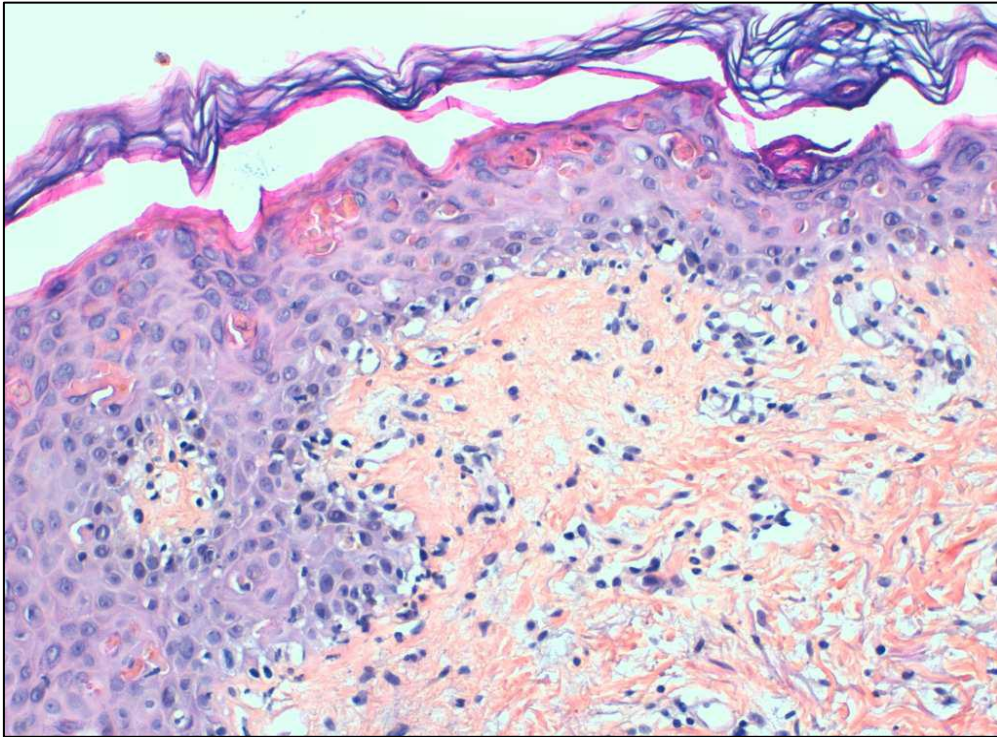


Figure13 : *L'épiderme* : nécroses kératinocytaires superficielles, exocytose, spongiose, vacuolisation de la basale.

Derme superficiel : infiltrat inflammatoire constitué de lymphocytes (SSJ) [59].

6) Évolution [73, 74]:

Elle se fait vers la guérison spontanée en deux à trois semaines dans la forme de gravité moyenne, en quatre à six semaines dans les formes sévères.

Les formes mortelles sont exceptionnelles; elles ont été décrites chez des sujets débilisés et dans les cas très graves avec atteinte pulmonaire.

Certains érythèmes polymorphes graves évoluent vers un tableau similaire à celui d'une nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell).

Les séquelles oculaires représentant le risque majeur des formes pluriorificielles qui peuvent entraîner une cécité.

Les récurrences surviennent dans moins de 5% des cas, surtout chez l'adulte jeune; parfois pluriannuelles, elles peuvent retentir gravement sur la vie sociale et l'équilibre psychologique.



Figure14 : Evolution favorable du SSJ quelques jours après l'arrêt de la griséofulvine [71].

7) Diagnostic étiologique [75, 76, 77]:

Le diagnostic d'érythème polymorphe est essentiellement clinique et repose sur la constatation des lésions en cocardes.

L'érythème polymorphe n'est pas une maladie autonome mais un mode de réaction de la peau et des muqueuses à des agents variés qui agissent vraisemblablement par un mécanisme physiopathologique commun.

Parmi les médicaments, les pyrazolés, d'autres AINS, les sulfamides; barbituriques; hydantoïnes et la pénicilline sont le plus souvent impliqués.

Les médicaments induisant des érythèmes polymorphes sont atypiques par leur asymétrie, par l'existence à côté des cocardes de nombreuses lésions différentes (nappes urticariennes, plaques érythémato-pigmentés, etc..).

Il est souvent difficile d'attribuer à un médicament la responsabilité d'un érythème polymorphe; en effet, le produit peut avoir été prescrit pour la fièvre et les signes rhinopharyngés prodromiques d'une infection.

Les tests in vitro « d'allergie médicamenteuse » n'étant pas actuellement applicables à la clinique, il faut dans tous les cas, et au moindre doute, conseiller la suspension définitive du produit suspect car la réintroduction risque de provoquer une récurrence grave.

Dans quelques observations, une lésion en cocarde a pu être observée 48h après l'application épicutanée du produit suspecté.

8) Diagnostic différentiel :

Il comprend deux volets :

➤ ***Éliminer ce qui n'est pas un érythème polymorphe :***

Des tableaux voisins peuvent être reproduits par les vascularites nécrosantes leucocytoclasiques, le pemphigoïde bulleux, certaines urticaires.

➤ ***Devant un érythème polymorphe éliminer celui dont l'origine n'est pas médicamenteuse :***

La distinction est habituellement facile sur la confrontation des signes cliniques, histologiques et immunopathologiques.

Le tableau IX regroupe les principaux facteurs étiologiques impliqués; on conçoit qu'il est impossible de les chercher tous systématiquement dans chaque cas.

L'enquête doit donc, selon les circonstances, être raisonnablement orientée vers les plus probables et vers ceux dont la découverte serait sanctionnée par une thérapeutique spécifique.

Cette enquête est souvent difficile en raison de l'association de plusieurs causes possibles, par exemple une infection à mycoplasme et un traitement par les sulfamides.

Parfois, au contraire aucune cause n'est retrouvée et l'on peut penser qu'il s'agissait alors d'une infection virale que les moyens biologiques utilisés n'ont pas permis de caractériser. Parmi les causes virales, l'infection et les récurrences herpétiques ont été bien étudiées et offrent un modèle d'analyse physiopathologique.

Dans 15% des cas d'érythèmes polymorphes récidivants une récurrence herpétique précède de 3 à 10 jours l'éclosion de la poussée d'érythème polymorphe.

le virus herpétique est cultivé à partir des lésions d'herpès mais non (ou très exceptionnellement) des lésions d'érythème polymorphe; cependant des antigènes herpétiques peuvent être objectivés dans les lésions d'érythème polymorphe par IF [75].

L'injection intradermique de virus herpétique inactivé reproduit une lésion typique d'érythème polymorphe alors que chez les sujets présentant un herpès sans érythème polymorphe, on note simplement une réaction de type tuberculinique [77].

L'infection à mycoplasme pneumonie peut être responsable de formes graves à type de « SSJ »; dans une série de 44 cas d'infections à mycoplasma pneumoniae sérologiquement prouvée chez des enfants, des signes cutanés étaient présents dans 20% des cas et il s'agissait dans 10% des cas d'érythème polymorphe [78].

Dans une analyse rétrospective de 2544 sérums contenant des agglutinines froides, 34% contenaient également des anticorps anti mycoplasme.

Dans le groupe mycoplasme positif, la fréquence de l' d'érythème polymorphe était de 2,1% avec une majorité de formes graves.

Dans le groupe sans anticorps anti mycoplasme, la fréquence de l'érythème polymorphe n'était que de 0,7% avec une majorité de formes de gravité moyenne [74].

Le diagnostic de l'infection à mycoplasma pneumoniae repose essentiellement sur la sérologie; dans des cas exceptionnels l'agent est retrouvé dans les lésions cutanées [69].

Tableau IX : facteurs associé à la survenue d'un érythème polymorphe ^(*)

<p>1) Infections :</p> <p>a) Virales :</p> <ul style="list-style-type: none">• Herpès.• Vaccination antivariolique; Orf; nodules de trayeurs.• Oreillons, poliomyélite; varicelle.• Infections à adénovirus; grippe.• Mononucléose infectieuse; hépatite virale.• Coxsackie B5. <p>b) Bactériennes :</p> <ul style="list-style-type: none">• Psittacose; ornithose; maladie de Nicolas-Favre.• mycoplasma pneumoniae.• Maladie des griffes du chat.• Salmonelloses; tuberculeuse; cholera.• Foyers infectieux « pathologie focale »; streptococcies. <p>c) Mycosiques :</p> <ul style="list-style-type: none">• Histoplasmose; dermatophytes.
<p>2) Produits chimiques :</p> <p><i>Exposition aux 9-bromo-fluorène et autres toxiques.</i></p>
<p>3) Agents physiques :</p> <p>Froid; soleil; rayons X.</p>
<p>4) Maladies générales :</p> <ul style="list-style-type: none">• Lupus érythémateux systémique.• Colites ulcéreuses; maladie de chron.• Maladie de behçet; Syndrome de Reither.• Cancers.

(*) Non exhaustif.

9) Traitement :

- L'éviction du médicament responsable n'en est pas question.
- Le traitement local comporte des topiques antiseptiques sur les lésions bulleuses et croûteuses.
- les lésions oculaires sont confiées au spécialiste.
- lésion buccales traitées par des bains antiseptiques et anesthésiques.
- Dans les formes graves avec gêne fonctionnelle intense, l'administration de corticoïdes par voie générale (prédnisone 0,5 à 1 mg/kg/jr) est discutés; bien qu'ils améliorent le confort du patient, ils ne raccourcissent pas la durée de la poussée et pourraient favoriser la survenue de complications infectieuses [76].
- Les formes désespérément récidivantes ont justifiés plusieurs essais thérapeutiques dont aucun n'est constamment efficace et/ou sans danger; azathioprine (100 mg/jr pendant plusieurs mois), thalidomide.

*VI-DRESS et Syndrome
d'hypersensibilité :*



1) Définition :

DRESS syndrome « Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms » ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse « SHM »: c'est une toxidermie sévère dont le diagnostic repose sur un ensemble d'arguments clinique et biologiques. [79]

2) Épidémiologie :

Le DRESS est une réaction rare.

Avec les anti comitiaux le risque a été estime de 1 /1 000 à 1 /1 0000 [80].

Les facteurs de risque identifiés ou suspectés incluent un antécédent personnel ou familial de DRESS [81], Une origine afro-américaine [82].

3) Physiopathologie :

La physiopathologie de cette maladie n'est pas encore élucidée.

Souvent, les patients ont une expansion de lymphocytes T activés et parfois monoclonaux dans le sang.

Ces lymphocytes sont de phénotype CD4+ et CD8+ et restreints à une réponse T helper de type1 [83].

Les médicaments qui se lient aux lymphocytes T peuvent avoir certaines caractéristiques des superantigènes.

Le taux important d'éosinophiles circulants est probablement dû au relargage de l'IL-5 et de l'éotaxine par les cellules activées [84].

De plus, plusieurs études ont apporté des éclaircissements sur la relation entre les infections virales et le DRESS. En particulier, il a été démontré que la réactivation du virus HHV-6 était relativement fréquente après le début de la maladie et qu'elle pouvait contribuer aux rechutes ou à l'évolution vers la chronicité de la réaction cutanée, de l'hépatite ou des autres manifestations [85].

4) Clinique [79] :

➤ **Manifestations cutanées :**

Il s'agit initialement d'un exanthème morbilliforme, difficilement distinguable d'une forme bénigne de toxidermie.

La fièvre, une altération marquée de l'état général et un œdème facial à prédominance périorbitaire, présent dans la moitié des cas.

L'évolution est marquée par la coalescence et l'infiltration des lésions maculo-papuleuses aboutissant à la formation de vastes plaques ou nappes infiltrées œdémateuses voire à une érythrodermie, présente chez plus de 50 % des patients.

On peut également observer des cocardes atypiques, quelques vésiculo-bulles rondes en relation avec l'intensité de l'œdème dermique, du purpura, et des pustules dans près de 20 % des cas.

L'atteinte muqueuse est rare (moins de 10 %), unipolaire et le plus souvent discrète: chéilite, conjonctivite, érosions aphtoides, des buccales ou génitales.

➤ **manifestations viscérales :**

a) Une polyadénopathie :

Bilatérale et symétrique, est retrouvée dans 30 à 40 % des cas.

b) L'atteinte hépatique :

La plus fréquente, une cytolyse est retrouvée dans plus de 50% des cas, une détérioration de la fonction hépatique avec baisse du taux de prothrombine signe une forme grave.

c) L'atteinte rénale :

La caractéristique est une néphrite tubulo-interstitielle [86].

Elle peut conduire à l'insuffisance rénale aiguë dans 30 % des cas et parfois justifier une épuration extra rénale en urgence.

d) L'atteinte respiratoire :

Elle est présente dans 15 % des cas, Il s'agit de pneumonies interstitielles à éosinophiles caractérisées par une dyspnée avec toux sèche, une détresse respiratoire.

e) L'atteinte cardiaque :

La moins fréquente : des péricardites, des myocardites ont été rapportées [87].

f) l'atteinte hématologique :

- L'éosinophilie, caractéristique hématologique majeure du SHM/DRESS, elle oscille habituellement entre 2 000 et 5 000 éléments/mm³.
- Un syndrome mononucléosique avec hyper lymphocytose atypique, La réalisation d'un frottis sanguin est nécessaire pour la mettre en évidence.

➤ **Critères diagnostiques de DRESS: [88]**

- Eruption médicamenteuse.
- Eosinophilie $\geq 1\ 500$ et/ou lymphocytes atypiques.
- Au moins une atteinte viscérale :
 - adénopathies diffuses ≥ 2 cm.
 - Hépatite (ASAT $\times 2N$).
 - Pneumopathie interstitielle.
 - néphropathie.
 - Péricardite ou myocardite.



Figures 15; DRESS : éruption érythémateuse et œdème des extrémités [59].

5) Examens complémentaires [82]:

Le bilan biologique est perturbé :

➤ **NFS :**

- L'éosinophilie, caractéristique hématologique majeure du SHM/DRESS, elle oscille habituellement entre 2 000 et 5 000 éléments/mm³.
- Un syndrome mononucléosique avec hyperlymphocytose atypique, La réalisation d'un frottis sanguin est nécessaire pour la mettre en évidence.

➤ **Syndrome d'activation macrophagique** [50].

➤ **Bilan hépatique** : Cytolyse : (ASAT × 2N).

➤ **Histologie** :

Les signes sont très variables pouvant correspondre à ceux observés dans une dermatite spongiforme, mais également ressemblant aux descriptions histologiques des nécrolyses épidermiques toxiques.

- Épiderme : spongiose et exocytose.
- Derme superficiel : œdème dermique majeur avec quasi décollement sous épidermique, infiltrat inflammatoire interstitiel et périvasculaire du derme superficiel constitué majoritairement de cellules mononuclées [59].

Il est également possible d'observer des pustules sous-cornées associées à des dilatations de l'infundibulum folliculaire [89].

6) Évolution : [79]

Le DRESS est une toxidermie engageant le pronostic vital puisque grevée d'un taux de mortalité de 10 %.

La défaillance hépatique est la principale cause de mortalité rapportée dans la littérature [90].

Les infections bactériennes nosocomiales impliquant des germes cutanés, et les septicémies sur cathéter, sont fréquentes chez les patients érythrodermiques.

7) Diagnostic étiologique : [79]

La démarche diagnostique repose sur les critères d'imputabilité (intrinsèques et extrinsèques) associés à un bilan biologique simple mais caractéristique qui occupe une place importante dans le diagnostic étiologique.

- Les médicaments les plus incriminés sont : les antiépileptiques aromatiques (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital), Les sulfamides (dapsonne, sulfasalazine, salazopyrine, sulfamides antibactériens), l'allopurinol et la minocycline.
- D'autres médicaments peuvent être en cause: autres antiépileptiques (lamotrigine, gabapentine), antirétroviraux (zalcitabine, nevirapine), AINS, fluindione, thalidomide, antithyroïdiens de synthèse.

8) Diagnostic différentiel : [79]

Les diagnostics à éliminer dans un tableau évoquant DRESS syndrome sont :

- **Toxidermie maculo-papuleuse :**

Le DRESS peut prendre le masque initial d'une toxidermie maculo-papuleuse d'apparence bénigne.

Quatre éléments doivent alerter le clinicien :

- Fièvre.
- Œdème facial.
- Survenue plus tardive que 7 à 10 jours.
- Poly adénopathies.

L'un ou l'autre de ces éléments justifie la réalisation d'une numération formule sanguine et d'un bilan hépatique [91].

- **Érythrodermie :**

En cas d'érythrodermie les autres causes doivent être évoquées voir chapitre « toxidermie érythémateuse ».

- **Pustulose :**

La pustulose exanthématique aigu généralisée (PEAG) survient plus précocement, guérit plus vite et s'accompagne rarement d'une éosinophilie $\geq 1\ 500$.

- **Syndrome de Stevens Johnson :**

Les lésions muqueuses sont absentes ou discrètes dans le DRESS syndrome.

- **Lymphome angioimmunoblastique :**

Le Lymphome angioimmunoblastique s'accompagne d'un exanthème dans 50% des cas et parfois de fièvre et d'une hyperéosinophilie.

L'absence de monoclonalité de l'Infiltrat lymphocytaire, à l'examen histologique d'un ganglion.

- **Pseudo-lymphome médicamenteux:**

Le pseudo lymphome médicamenteux, ses caractéristiques cliniques sont différentes du DRESS: Très long délai de survenue (semaines ou mois).

Évolution indolente, atteinte cutanée Faite de quelques nodules nu plaques isolées.

- **Syndrome hyperéosinophilique :**

Enfin le syndrome hyperéosinophilique, dont l'atteinte cutanée est plutôt caractérisée par des placards urticariens, est écarté par la notion de prise médicamenteuse et la régression spontanée habituelle du DRESS.

9) Traitement : [79,92]

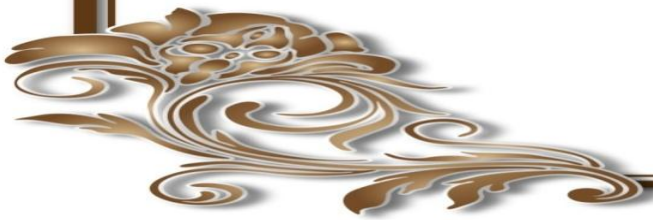
- Le traitement princeps est l'arrêt Immédiat du médicament inducteur.
- L'hospitalisation est conseillée car les manifestations Viscérales peuvent se déclarer tardivement.
- La corticothérapie générale est employée de façon empirique en cas d'atteintes viscérales menaçantes, la posologie initiale varie de 0,5 à 1 mg/kg/j.
La diminution de posologie s'effectue sur environ 4 semaines.
- Si l'atteinte viscérale n'est pas menaçante il est préférable de n'utiliser qu'une corticothérapie locale de classe I ou II pour diminuer l'intensité de l'exanthème et du prurit.
- Après l'hospitalisation un suivi prolongé est recommandé du fait du risque de rechute et de retard de guérison.

10) prévention : [79]

L'exclusion à vie du médicament inducteur doit être notifiée par écrit au patient.

Les molécules apparentées, notamment pour les anticomitiaux, aromatiques sont également proscrites.

*VII-Dermatose bulleuse à IgA
linéaire médicamenteuse :*



1) Définition :

Le concept de dermatose à IgA linéaire (DIGAL) a été défini par Chorzelski en 1978 par le dépôt linéaire d'IgA au niveau de la jonction dermo-épidermique.

C'est une forme rare de dermatose bulleuse auto-immune (DBAI) de la jonction, qui est plus fréquente chez l'enfant[93].

2) Épidémiologie :

L'éruption débute habituellement avant l'âge de cinq ans, sans prédominance de sexe ni de race [94].

3) Physiopathologie :

Il existe une association avec l'haplotype HLA B8 DR3 [80].

Les antigènes cibles sont variables : la protéine BP 180 des pemphigoïdes bulleuse et cicatricielle ou ses fragments protéolytiques de 97 et 120 kDa, la protéine BP230 de la pemphigoïde bulleuse ou le collagène VII comme dans l'épidermolyse bulleuse acquise (EBA) et le lupus bulleux (Fig. 16).

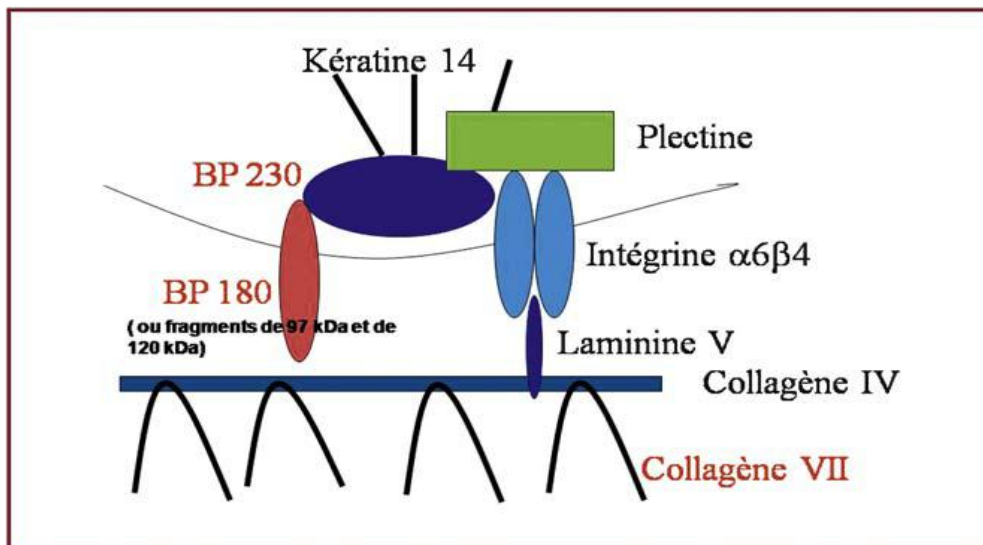


Figure 16 : Antigènes cibles de la dermatose à IgA linéaire (en rouge).

4) Clinique :

Sa présentation habituelle correspond à une éruption vésiculo-bulleuse touchant surtout le tronc et les extrémités, à laquelle peuvent s'associer des érosions cutanées.

Une atteinte muqueuse est décrite dans 40 % des cas.

Le tableau clinique est souvent typique chez l'enfant, avec une disposition en « rosettes » des lésions, le diagnostic clinique peut être difficile chez l'adulte en raison d'une présentation polymorphe (voir diagnostic différentiel) [95, 96].

Les lésions peuvent être généralisées, mais siègent avec prédilection dans les régions périnéales et péri-orales. Elles sont constituées de vésicules et de bulles de grande taille, tendues, à liquide clair sur peau saine ou érythémateuse, disposées en rosettes ou en bouquets herpétiformes avec un prurit fréquent [94].



Figure 17 : DIGAL chez une patiente hospitalisée en réanimation [97].

5) Examens complémentaires :

a) Immunofluorescence directe :

L'immunofluorescence directe (IFD) cutanée met en évidence en peau périlleuse des dépôts fins et linéaires d'IgA le long de la membrane basale de l'épiderme (Fig.18 [98]).

b) immunofluorescence indirecte :

L'immunofluorescence indirecte (IFID) est fréquemment positive chez l'enfant, contrairement à l'adulte. Elle met en évidence la présence d'auto anticorps circulants de type IgA plus ou moins associés à des IgG [99].

Les dépôts sont isolés dans 50 % des cas, ou associés à du C3, voire à de l'IgG ou de l'IgM, mais beaucoup moins intenses.

L'IFID met en évidence (50 % des cas) des anticorps circulants anti-membrane basale de l'épiderme de classe IgA, parfois associés à des IgG [100].

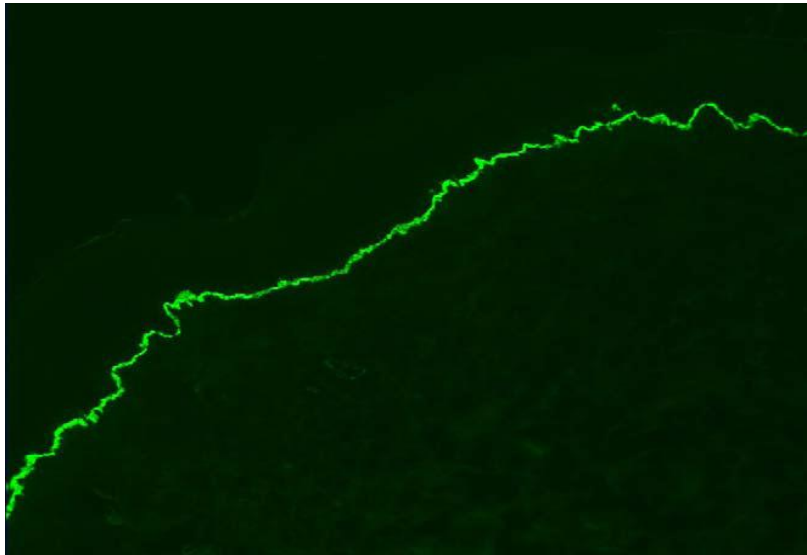


Figure 18 : DIGAL : IFD montrant des dépôts linéaires d'IgA le long de la jonction dermo-épidermique [98].

d) Histologie :

Dans les lésions récentes, l'aspect histologique est identique à celui de la dermatite herpétiforme [99].

Il existe un infiltrat dermique superficiel dense à prédominance de PNN avec quelques PNE, réalisant des microabcès au sommet des papilles dermiques avec ébauche de décollement dermo-épidermique; puis, le clivage dermo-épidermique réalise une bulle dont la cavité contient de nombreux PNN (Fig.19).

Parfois, les éosinophiles peuvent prédominer, mimant une pemphigoïde bulleuse.

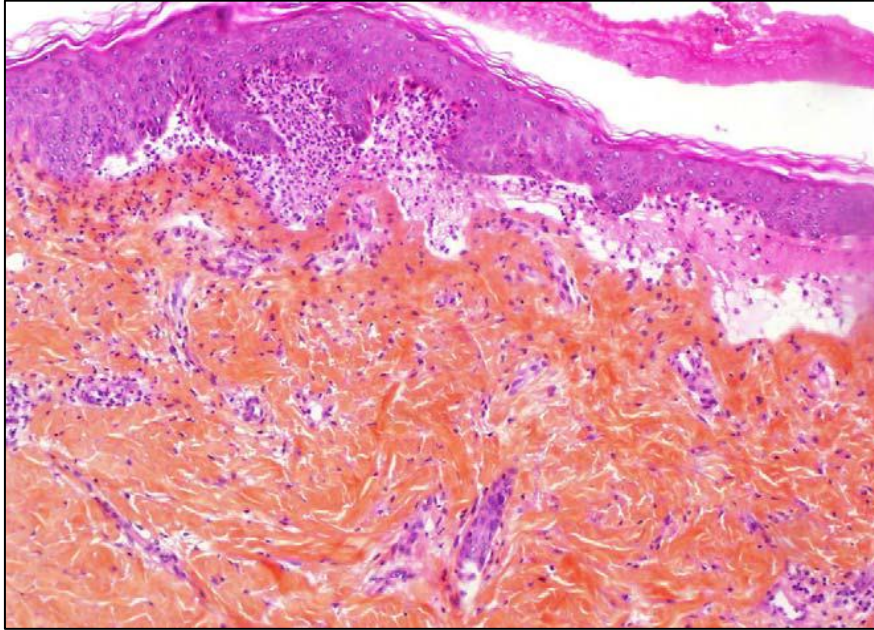


Figure 19 DIGAL: Bulle sous-épidermique contenant des PNN ($\times 100$) [98].

6) Évolution :

L'évolution sous traitement (disulone en première intention) est favorable en 2 ans en moyenne.

Dans la quasi-totalité des cas, la guérison est survenue sans traitement spécifique 2 à 3 semaines après l'arrêt du médicament [101, 102].

L'éruption guérit habituellement sans cicatrice [99].

7) Diagnostic étiologique :

Les critères d'imputabilité, la clinique et surtout l'étude histologique avec immunofluorescence sont dans la majorité des cas suffisants pour étayer le diagnostic.

L'étiopathogénie de la DIGAL est variable.

Des associations à certaines maladies systémiques, notamment digestives ou néoplasiques, ont été décrites mais ce sont surtout des DIGAL d'origine iatrogène (médicamenteuse) qui ont été rapportées.

Les patients atteints sont souvent plus âgés ; l'éruption survient entre un et 15 jours après l'instauration du traitement et l'on observe une moindre fréquence de l'atteinte conjonctivale ou muqueuse [95, 103].

Parmi les différents médicaments identifiés comme potentiellement pourvoyeurs de DIGAL, on compte principalement la vancomycine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et la phénytoïne [95, 104, 105], la pénicilline et captopril [106, 94].

Plus exceptionnellement l'interféron gamma, l'interleukine 2 [106] et la quadrithérapie antituberculeuse [107].

Pour la vancomycine, le risque de DIGAL n'est pas lié à la dose administrée et la sévérité des lésions cutanées n'est pas proportionnelle aux concentrations sériques de vancomycine [104].

Parmi les DIGAL iatrogènes, plusieurs cas mimant des NET ont été publiés dans la littérature : Cette présentation clinique n'est pas le fait d'une molécule en particulier.

8) Diagnostic différentiel :

La DIGAL semble le plus fréquemment idiopathique.

Des associations à certaines maladies systémiques, notamment digestives ou néoplasiques, ont été décrites...

Les autres pathologies responsables de bulles avec PNN sont :

a) Dermatite herpétiforme :

C'est le principal diagnostic différentiel de la DIGAL.

La présentation clinique est toutefois différente, puisqu'elle touche les adultes jeunes et se présente sous forme d'une éruption qui est plus papulo-vésiculeuse que bulleuse. L'éruption est prurigineuse, symétrique et touche les membres et les fesses.

Contrairement à la DIGAL, elle est associée à une entéropathie au gluten.

Le diagnostic de dermatite herpétiforme est éliminé par l'aspect des dépôts d'IgA en IFD (dépôts granuleux au sommet des papillesdermiques) (Fig. 20).

b) Lupus érythémateux systémique :

Le lupus érythémateux systémique peut donner des lésions bulleuses.

Il s'agit de bulles jonctionnelles, par accumulation de polynucléaires neutrophiles à la jonction dermo-épidermique, pouvant mimer une DIGAL ou une dermatite herpétiforme.

La présence de leucocytoclasie, d'infiltrats lymphocytaires péri vasculaires et de dépôts mucineux sont des éléments en faveur du lupus bulleux.

L'IFD cutanée montre souvent une bande lupique en peau saine, et en peau péri lésionnelle, des dépôts (linéaires ou granuleux) d'IgG isolés ou associés à des dépôts d'IgM, d'IgA et de C3 le long de la jonction dermo-épidermique.

c) Pustuloses à PNN :

Les bulles sont de siège intra-épidermique et non sous-épidermique.

À côté des causes infectieuses (impétigo, septicémie à gonocoques, Herpès, Varicelle-Zona, gale du nourrisson, candidose, dermatophytose), les formes amicrobiennes sont nombreuses (Tableau X) [108].

Elles sont classées selon leur aspect histologique spongiforme ou non spongiforme.

Les pustules spongiformes (ou multiloculaires) ont un aspect en petite maille, formant un réseau de petites cavités juxtaposées, remplies de polynucléaires neutrophiles (Fig. 21).

La pustule uniloculaire correspond à un espace bien limité, rempli de polynucléaires neutrophiles (Fig. 22).

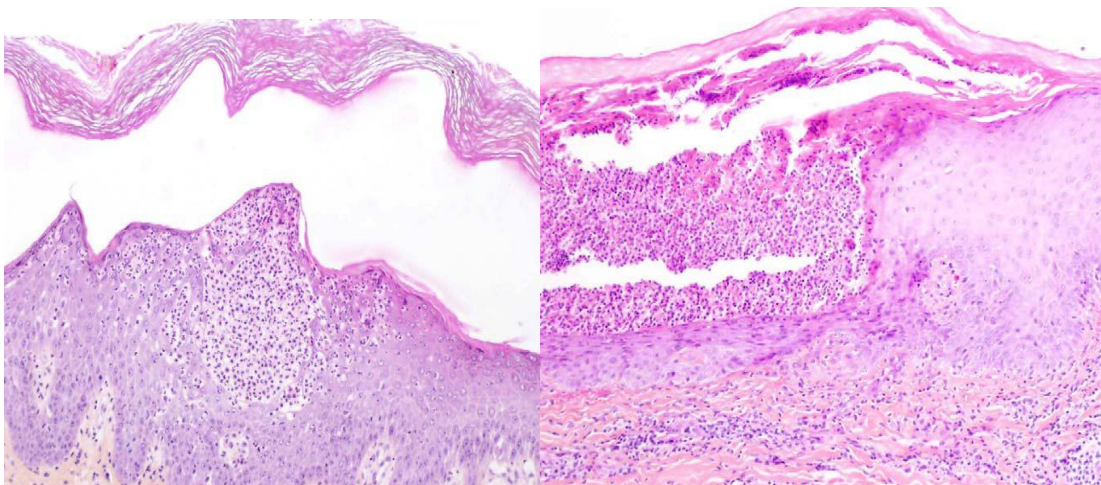


Figure 20 : Pustule spongiforme (multiloculaire) ($\times 200$) **Figure 21 :** Pustule non spongiforme (uniloculaire) ($\times 200$).

d) La maladie de Sneddon-Wilkinson :

Parmi les causes de pustuloses uniloculaires (pustulose sous-cornée).

Elle touche les sujets âgés, souvent dans un contexte de gammopathie à IgA.

Il s'agit de grandes pustules flasques avec un aspect d'hypopion, localisées préférentiellement aux plis.

e) La dermatose pustuleuse à IgA intra-épidermique :

Elle se caractérise par une pustulose uniloculaire.

C'est une pathologie exceptionnelle, qui se distingue de la pustulose sous-cornée par la présence de dépôts d'IgA intraépidermiques en IFD et dont le rapport avec cette entité et le pemphigus à IgA reste discuté.

f) La pustulose des collagénoses :

C'est une forme de pustulose localisée aux plis, au cuir chevelu et à la région rétro-auriculaire.

Elle survient chez les jeunes femmes, dans un contexte de maladie auto-immune, notamment de lupus érythémateux systémique.

g) La pustulose érosive :

Il s'agit de pustulose érosive du cuir chevelu et des jambes réalisent des plaques érosives bordées de pustules, d'évolution chronique, survenant chez des sujets âgés.

h) Les autres dermatoses bulleuses auto-immunes de la jonction (DBAI):

Les autres DBAI de la jonction (groupe des pemphigoïde) peuvent s'accompagner de dépôts linéaires d'IgA en IFD, mais beaucoup moins intenses que les dépôts d'IgG ou de C3.

Dans la pemphigoïde bulleuse, les PNE prédominent dans l'infiltrat.

Ils ont tendance à se marginer le long de la basale et réalisent des microabcès (Fig. 23).

Les bulles sont généralement peu inflammatoires.

Cependant, certaines formes peuvent comporter un infiltrat inflammatoire modéré, lymphocytaire avec un nombre plus ou moins important de PPN et PNE.

Le syndrome de Sweet sera abordé ultérieurement (voir chapitre correspondant).

Tableau X : Étiologies des pustules [108].

Spongiformes (multiloculaires)	Non spongiformes (uniloculaires)
<ul style="list-style-type: none"> • Psoriasis pustuleux. • Pustulose exanthématique aiguë généralisée. • Hypocalcémie. • Syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter (palmoplantaire)*. • Psoriasis pustuleux acral, des plis*. <p data-bbox="108 1227 287 1265">*Formes localisées.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Halogénides (bromide, iodide). • Vascularite pustuleuse. • Pustulose sous-cornée de Sneddon-Wilkinson. • Dermatose pustuleuse à IgA intraépidermique/ Pemphigus à IgA. • Maladie de Behçet. • Dermatose neutrophilique du dos des mains*. • Acropustulose infantile (nourrisson)*. • Pustulose palmoplantaire (foyer infectieux, tabac, ostéoarthrites)*. • Pustules des collagénoses (plis)*. • Pustulose érosive du cuir chevelu/des jambes*.

9) Traitement :

A) Chez l'enfant :

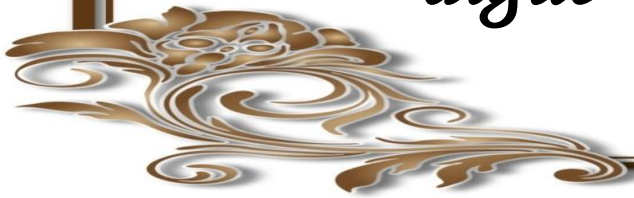
Le traitement repose sur les sulfamides (sulfa-méthoxyypyridazine 20 à 50 mg/kg/jr).

En cas d'échec une corticothérapie générale (0,25 à 0,5 mg/24h) peut être associée aux sulfamides.

B) Chez l'adulte :

Le traitement repose sur des doses de sulfones (DDS 100 mg / 24h) associés à des doses faibles de prédnisone (30 à 40 mg/ 24H) ce qui permet de contrôler l'éruption [82].

*VIII-Pustulose exanthématique
aigue généralisée :*



1) Définition :

La pustulose exanthématique aigue généralisée (PEAG) est une toxidermie rare dont l'individualisation remonte à 1980 [109].

2) Épidémiologie :

L'incidence est estimée à 1 à 5 nouveaux cas par an et par habitants en Europe [110].

3) Physiopathologie :

L'immunomarquage montre des lymphocytes T activés HLA-DR+ ou CD25+ CD4+ et CD8+ dans l'épiderme et le derme [111].

Ces données suggèrent que les lymphocytes T sont également impliqués dans la PEAG. De plus, la fréquence de patch tests fortement positifs aux médicaments semble plus élevée chez les patients qui ont eu une PEAG que dans d'autres types d'éruptions médicamenteuses [112].

Chez ces patients, les patches tests positifs miment parfois la réaction d'origine avec présence de pustules.

Des lignées et des clones de lymphocytes T spécifiques du médicament ont été obtenus de patch tests positifs et du sang de malades atteints de PEAG [113].

Ces lymphocytes T produisaient de L'IL- 8 et RANTES de façon significativement plus élevé que les clones de patients ayant présenté d'autres toxidermies.

La PEAG est un modèle pour l'étude des interactions lymphocytes-polynucléaires neutrophiles.

4) Clinique : [109 ; 110]

➤ L'atteinte cutanée :

Elle se caractérise par la survenue brutale d'un érythème en nappe œdémateux diffus rapidement couvert d'un semis de pustules superficielles de petites tailles (5 mm) prédominant sur le tronc et les grands plis.

Cette éruption cutanée débute le plus souvent sur le visage ou dans les plis et se généralise en quelques heures des cocardes atypiques, des vésicules et des bulles tendus par l' de me peuvent être observés un œdème du visage peut être présent.

Les lésions muqueuses sont rares : Il s'agit le plus souvent d'érosions buccales et de la langue [114].

➤ **Les signes généraux :**

- La fièvre est constante, souvent élevée à 39-40 °C associée à des frissons.
- L'atteinte extra cutanée est avant tout secondaire à la défaillance de la barrière cutanée entraînant une insuffisance rénale fonctionnelle par déshydratation, une hypo-albuminémie.

➤ **Le risque d'infection à départ cutané :**

Il existe mais il est nettement moindre que dans le syndrome de Lyell.

➤ **La survenue d'une atteinte viscérale :**

Possible mais assez rare : on peut observer une atteinte biologique hépatique modérée, des adénopathies périphériques [115].



Figure 22 : PEAG : plaque érythémateuse couverte de petites pustules [59].



Figure 23 : PEAG [25].

5) Examens complémentaires : [116]

- **NFS** : Une hyperleucocytose à PNN.
- ***l'examen histologique*** d'une lésion met en évidence une pustule le plus souvent multiloculaire, spongiforme, un œdème du derme superficiel avec un infiltrat à polynucléaire neutrophiles et parfois éosinophiles.
- **L'immuno-marquage** montre des lymphocytes T activés HLA-DR+ ou CD25+ CD4+ et CD8+ dans l'épiderme et le derme [111].

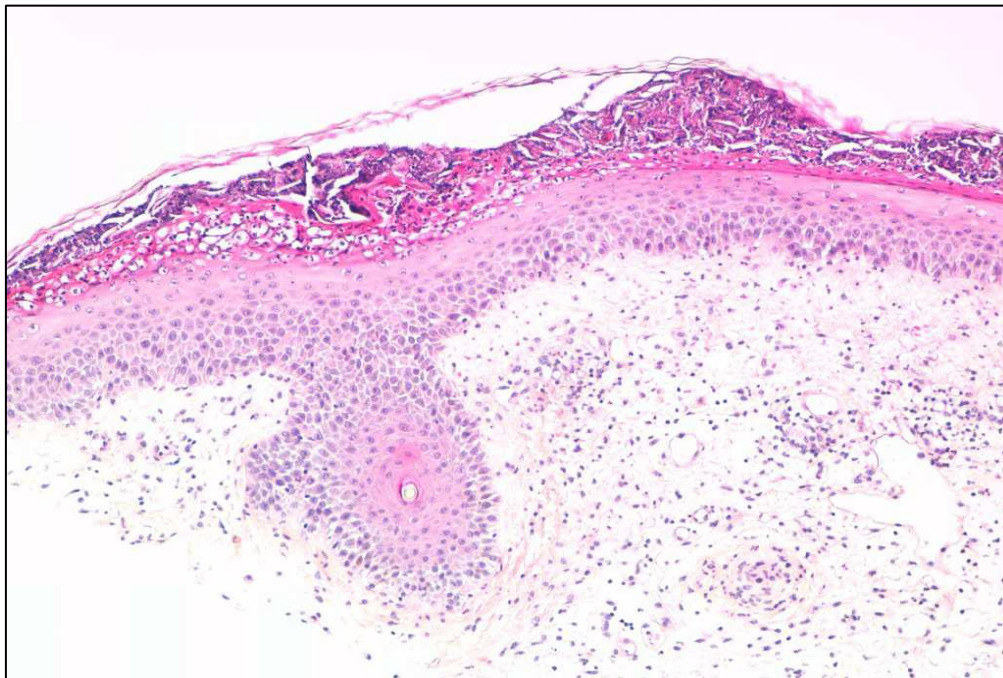


Figure 24 : PEAG.

Épiderme : pustules sous-cornées, spongieuse et exocytose.

Derme superficiel : infiltrat inflammatoire périvasculaire et intersticiel, polymorphe constitué de PNE, PNN et lymphocytes [59].

6) Évolution : [109]

La guérison survient assez rapidement en moyenne en 1 à 2 semaines sans traitement spécifique, en laissant une desquamation superficielle.

7) Diagnostic étiologique : [109]

La démarche diagnostique repose sur les critères d'imputabilité (intrinsèques et extrinsèques) → Intérêt de l'interrogatoire⁺⁺ et l'examen clinique⁺⁺.

La réalisation de tests épicutanés peut aider de manière rétrospective à imputer un médicament suspect en reproduisant d'une manière localisée les lésions.

Les médicaments responsables sont principalement :

- Les antibiotiques (β -lactamines, macrolides).
- Les inhibiteurs calciques avec le diltiazem.
- Les antipaludéens de synthèse.

- Les quinidiniques.
- Les cyclines.
- les quinolones.
- les sulfamides dont l'association triméthoprim-sulfaméthazole.

8) Diagnostic différentiel :[109]

- **Le psoriasis pustuleux généralisé:**

- L'aspect clinique est en effet très voisin avec toutefois quelques nuances:

- Le début est souvent, moins brutal.
- La fièvre moins élevée.
- La durée d'évolution est prolongée au-delà de 3 semaines.
- Le patient a des antécédents de psoriasis (mais un psoriasique peut également être atteint d'une PEAC ...).
- L'aspect histologique est très voisin de celui observé dans une PEAG, mais il peut coexister des signes histologiques de psoriasis avec une hyperacanthose, et l'œdème dermique y est plus rare.

- **Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse:**

La principale différence avec la PEAG est l'absence ou le peu de caractère pustuleux de l'éruption.

- **Le syndrome de Lyell (NET):**

Les 2 maladies débutent de façon assez similaire par un érythème fébrile, mais l'évolution critique est différente.

- **Une septicémie:**

Le début brutal, avec un exanthème fébrile, rapidement pustuleux.

L'hyperleucocytose à PNN.

L'élévation souvent considérable de la CRP, peut à tort orienter vers une infection septicémique.

9) Traitement :

- Interrompre tout médicament qui peut être en cause.
- Assurer une hydratation abondante (voir traitement hydro-électrolytique du Syndrome de Lyell).
- Les soins cutanés visant à éviter une infection a départ cutané, et cela d'autant plus que la surface corporelle atteinte est importante (voir traitement anti-infectieux du Syndrome de Lyell).
- La corticothérapie locale ou générale ; il n'y a pas de consensus concernant leur utilisation, les effets secondaires des corticoïdes surtout par voie générale, doivent être mis en balance avec le bénéfice éventuel [117] car la PEAG guérit spontanément très vite [118].

*IX-Erythème pigmenté fixe
bulleux:*



1) Définition :

L'érythème pigmenté fixe (EPF) décrit pour la première fois par Brocq (1894) est une toxidermie rare [119].

Il est défini comme une éruption récurrente laissant une pigmentation résiduelle.

Il est toujours d'origine médicamenteuse [120].

2) Épidémiologie :

Inconnue [50].

Il est rare en France [5].

3) Physiopathologie :

L'immunohistochimie montre un infiltrat dermique de lymphocytes T CD4+ et CD8+, tandis que l'infiltrat épidermique est composé en majorité de lymphocytes T CD8+.

Une persistance inhabituelle de ces lymphocytes T CD8+ le long de la jonction dermo-épidermique a été observée dans les biopsies faites sur des plaques non inflammatoires et pigmentées, 3 semaines après l'épisode aigu.

Mais ces lymphocytes ne prolifèrent pas en culture avec le médicament responsable [121, 122].

Les récurrences des lésions cutanées aux mêmes sites pourraient être dues à l'activation des lymphocytes T CD8+, avec potentiel cytotoxique, résidant dans l'épiderme à l'endroit des anciennes lésions.

Ces lymphocytes produisent l'IFN-gamma qui joue un rôle dans l'activation des kératinocytes [123].

L'expression de ICAM-1 par les kératinocytes, induite par le médicament et dépendante du TNF-alpha, pourrait induire un stimulus local initial qui provoquerait l'activation des lymphocytes T épidermiques associés à la maladie [124].

4) Clinique [120]:

L'EPF débute quelques minutes à quelques heures (24 heures après) après l'ingestion du médicament de manière brutale par un prurit et des brûlures localisés.

Puis apparaissent rapidement une ou quelques plaques ovalaires, de quelques centimètres de diamètre, érythémato-violacées ou brunes œdémateuses, parfois vésiculeuses ou bulleuses.

A la reprise de l'agent causal, les anciennes lésions se réactivent : elles redeviennent érythémateuses parfois prurigineuses : ceci définit la notion de fixité [125].

Les muqueuses (en particulier génitales) peuvent être touchées isolément, ou avec des lésions cutanées.

Il y'a peu de signes systémiques.

Atteinte viscérale: possible extension TEN-like.



Figure 25 : Érythèmes polymorphe : lésions en « cocarde » [126].

5) Examens complémentaires :

- **Bilan biologique** : non indispensable vu la bénignité de la pathologie et l'absence de signes spécifiques.
- **Histologie** : Figure 28
 - **Épiderme** : nécroses kératinocytaires superficielles et confluentes.
 - **Derme superficiel** : infiltrat inflammatoire superficiel périvasculaire constitué de lymphocytes et nombreux PNE, présence de pigment [59].
- **L'immunohistochimie** : montre un infiltrat dermique de lymphocytes T CD4+ et CD8+, tandis que l'infiltrat épidermique est composé en majorité de lymphocytes T CD8+ [121,122].

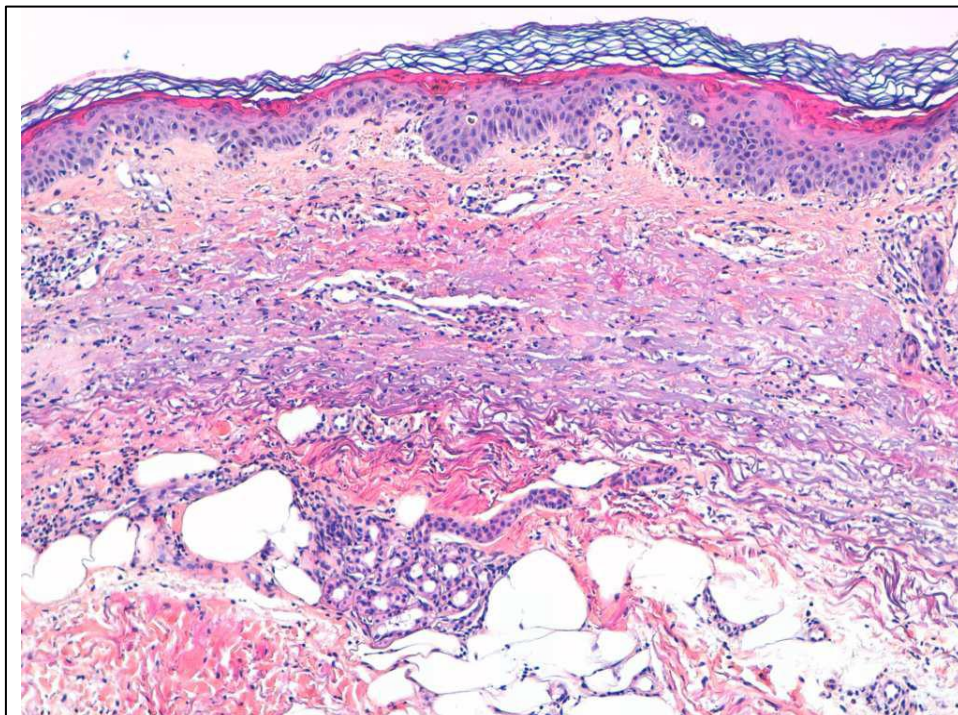


Figure 26: (a + b). EPF.

Épiderme : nécroses kératinocytaires superficielles et confluentes.

Derme superficiel : infiltrat inflammatoire superficiel périvasculaire constitué de lymphocytes et nombreux PNE, présence de pigment [59].

6) Évolution :

Elle est favorable, en quelques jours, avec séquelles pigmentées.

Après réintroduction, les récurrences se font aux mêmes endroits, mais d'autres zones peuvent être touchées [120].

7) Diagnostic étiologique :

L'érythème pigmenté fixe est essentiellement médicamenteux, puisque c'est la seule réaction cutanée pour laquelle les médicaments, les colorants chimiques ou alimentaires sont les seuls agents étiologiques [125].

Ainsi la démarche diagnostic est facile en présence d'arguments anamnestiques et cliniques.

Les principaux médicaments inducteurs sont : la phénazone, les barbituriques, les sulfamides, les cyclines, la carbamazépine [120], antalgiques (pyrazolés, aspirine, paracétamol) et cyclines [50].

8) Diagnostic différentiel :

Sa distinction d'avec la nécrolyse épidermique toxique (NET) et le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) est parfois difficile puisque la présence de bulles avec nécrose épidermique et larges décollements cutanés est commune aux deux maladies [125].

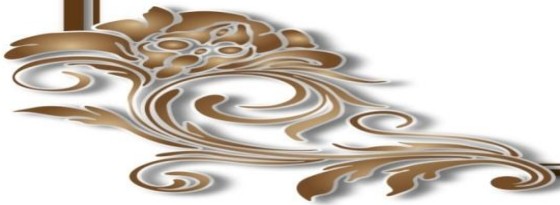
9) Traitement :

- L'arrêt du ou des médicament (s) suspect (s) est la base du traitement.
- La Puvathérapie est déconseillée au cours de la phase inflammatoire initiale.
- En cas de mauvaise tolérance, des dermocorticoïdes de classe I (Dermoval[®] ou diprolène[®]) ou classe II (Betnval[®], Diprosone[®], Efficort[®], Locoïd[®]...) doivent être débutés.

Sur une peau érythrodermique, un passage systémique non négligeable des dermocorticoïdes est probable, surtout avec les classes I.

- La corticothérapie n'est jamais utilisée en première intention; elle peut être proposée dans les formes rebelles [126].

X-Toxidermie érythémateuse:



1) Définition :

D'origine médicamenteuse ; l'érythrodermie est un symptôme dont la définition est simple : érythème inflammatoire de plus de 90% de la peau.

Ainsi est éliminé la grande majorité des éruptions érythémateuses qui ne sont pas continues de la tête au pied et sans espace de peau saine.

C'est une atteinte grave, nécessitant l'hospitalisation car elle s'accompagne le plus souvent de signes généraux mal tolérés.

Évaluer le retentissement général, rechercher les complications infectieuses, cardiovasculaires avec prise des mesures symptomatiques est la première étape avant la recherche étiologique [127].

2) Épidémiologie :

Les érythrodermies d'origine médicamenteuse représentent 16% des causes générales des érythrodermies [127].

3) Physiopathologie :

Hypersensibilité retardée médiée par les LT CD8+ spécifiques du médicament [50].

4) Clinique [50, 128]:

L'érythrodermie d'origine médicamenteuse apparaît au minimum une semaine après l'introduction du médicament.

- Fièvre possible.
- Eruption maculopapuleuse prurigineuse parfois bulleuse.
- Début au niveau des plis puis extension, jusqu'à l'érythrodermie.
- Atteinte viscérale: rein, foie.

Une érythrodermie d'origine médicamenteuse s'intègre le plus souvent dans le tableau du DRESS (voir chapitre correspondant).



Figure 27 : érythrodermie bulleuse [50].

5) Examens complémentaires :

- **Biologie** : hyperéosinophilie.
- **Histologie** : infiltrat dermique lymphocytaire et à éosinophiles, vacuolisation de la membrane basale, nécrose kératinocytaire, exocytose lymphocytaire, spongiose.

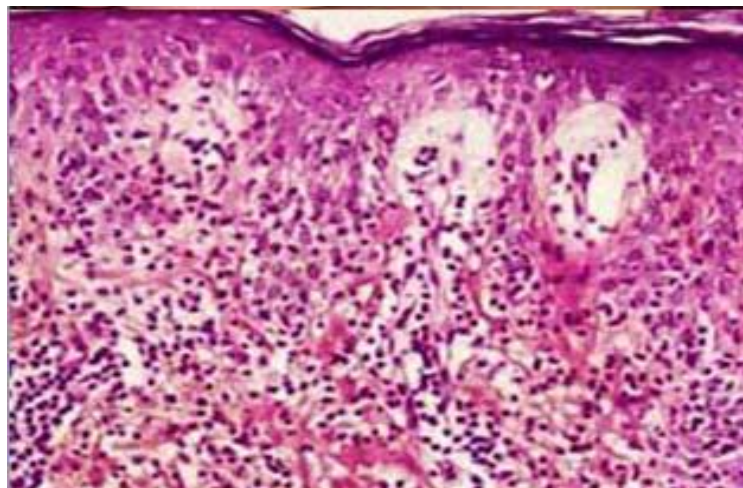


Figure 28 : coupe histologique d'une pièce érythrodermique [50].

6) Évolution [50]:

- **Guérison** : 1 à 3 semaines avec desquamation.
- **Mortalité** : non connue.

7) Diagnostic étiologique :

Le diagnostic est généralement facile reposant sur l'interrogatoire⁺⁺ et l'examen clinique⁺⁺.

- **Médicaments incriminés:** pénicillines, sulfamides, céphalosporines, antituberculeux, anti-comitiaux, allopurinol, sel d'or, captopril, AINS, phénothiazine, la cimétidine, cimétidine, l'hydantoïne et le propylthiouracil, etc [50].

8) Diagnostic différentiel :

Généralement c'est facile vu les arguments anamnestiques et cliniques.

Les principaux différentiels sont :

a) Eczéma et atopie [127]:

La présence de poussées antérieures est en faveur de cette étiologie.

Il faut chercher une rupture thérapeutique ou surtout l'introduction d'un nouveau traitement topique.

b) Le psoriasis [127] :

Complicque 2% des psoriasis, rarement l'érythrodermie peut être la forme inaugurale de la maladie chronique

c) Hémopathies [128] :

L'hypothèse d'un lymphome T cutané épidermotrope, en particulier d'un syndrome de Sézary doit être soulevée devant une érythrodermie chronique, prurigineuse et infiltrée, surtout si elle est associée à des adénopathies périphériques.

D'autres hémopathies peuvent, beaucoup plus rarement se manifester par une érythrodermie : maladie de Hodgkin, lymphome malin non Hodgkinien, leucémie myélodysplasique...

d) Érythrodermie d'origine infectieuse:

Les principaux arguments en faveur d'une éruption d'origine infectieuse sont :

- Le contagé.
- le syndrome infectieux.
- l'érythème ;
- le monomorphisme de l'exanthème [5].

Les causes infectieuses sont rares tel le choc toxinique staphylococcique et streptococcique pour les causes bactériennes.

Rarement une érythrodermie peut révéler une primo-infection VIH [129], mais en revanche, l'infection par le VIH favorise les érythrodermies secondaires aux toxidermies ou les aggravations de psoriasis [130].

Parmi les causes parasitaires, la gale coûteuse dite « norvégienne » mérite d'être précisée car parfois le diagnostic est retardé.

Les lésions érythémateuses chroniques peuvent en effet faire retenir à tort le diagnostic de psoriasis.

e) Le pemphigus [127]:

Peut se compliquer d'érythrodermie exfoliante et suintante.

L'IFD et l'IFID, associée à l'histologie, permettent le diagnostic.

f) Autres causes d'érythrodermies [128]:

La réaction aigue du greffon contre l'hôte peut s'accompagner d'une érythrodermie, le diagnostic est dans ce cas aisé compte tenu du contexte.

Les érythrodermies paranéoplasiques ont été décrits révélant des cancers viscéraux (poumon, œsophage, prostate, thyroïde, sein, ovaire, rectum).

g) Érythrodermies idiopathiques [127]:

Le suivi pendant plusieurs années de ces patients révèle dans 20% des cas une transformation en lymphome T cutané.

Malgré la progression des techniques diagnostiques, le pourcentage d'érythrodermies chroniques de cause inconnue reste élevé.

9) Traitement [131]:

La mauvaise tolérance d'une érythrodermie nécessite souvent une hospitalisation en urgence.

A) traitement symptomatique :

- ✓ Rééquilibration des troubles hydro électrolytiques et traitement des éventuels défaillances viscérales notamment l'insuffisance cardiaque qui est probablement l'une des causes des patients érythrodermiques.
- ✓ L'arrêt ou la diminution provisoire de médicaments pouvant aggraver l'état hémodynamique, la déshydratation et donc la fonction rénale, doit être discuté en fonction du rapport bénéfice/ risque.
Ceci concerne les AINS, les antihypertenseurs, les diurétiques et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.
- ✓ En cas de mauvaise tolérance hémodynamique, l'application de dermocorticoïdes d'activité très forte est souhaitable : l'amélioration est secondaire à la vasoconstriction locale diminuant le débit sanguin cutané.
- ✓ Le réchauffement du malade permet de limiter ses pertes caloriques, l'hyper catabolisme et la dénutrition.
- ✓ Les antihistaminiques.
- ✓ Prise en charge nutritionnelle : une nutrition hypercalorique et hyper protidique.

En cas d'altération de l'état général ou d'atteinte muqueuse empêchant des apports satisfaisants, une nutrition entérale par sonde nasogastrique doit être préférée à une nutrition parentérale du fait du risque infectieux.

Dans l'attente de diagnostic, des crèmes émoullients, doivent être proposés pour des érythrodermies sèches.

B) traitement des complications :

- prise en charge des complications infectieuses
 - ✓ critères d'infection :
 - modification de critères cliniques comparés à ceux d'arrivée :
Fréquence respiratoire, décharge thermique, désaturation en oxygène, confusion, oligurie, hypotension, intolérance aux glucides, frissons inhabituels.
 - Plus de deux hémocultures, d'une même série, positives au même germe.
 - Foyers infectieux cliniques ou radiologiques, notamment pulmonaires.
 - ✓ L'isolement en chambre seul permet de diminuer le risque de transmission d'infections nosocomiales fréquentes chez ce type de patients.
 - ✓ La pose d'une voie veineuse constitue sur ce terrain une porte d'entrée infectieuse qui doit être évitée; une réhydratation entérale, en l'absence de signes de choc doit être privilégiée.
 - ✓ Les hémocultures ne doivent pas être réalisés qu'après désinfection locale prolongée, afin d'éliminer une contamination lors du prélèvement.
 - ✓ L'antibiothérapie doit être dirigée au moins contre le staphylocoque et le streptocoque.
 - ✓ Une cartographie bactérienne, permet d'orienter l'antibiothérapie en cas de suspicion d'infection.

C) traitement étiologique :

L'arrêt du ou des médicaments suspects est la base du traitement.

La Puvathérapie est déconseillée au cours de la phase inflammatoire initial

*XI-Autres manifestations graves
liées aux médicaments :*



A) Pemphigus induit par les médicaments :

1) Définition :

Les pemphigus sont des maladies auto-immunes rares qui touchent la peau et les muqueuses.

Les auto-anticorps présents dans les sérums des malades sont dirigés contre des constituants du desmosomes, et sont responsables de l'acantholyse et du clivage intra-épidermique [126].

La notion de pemphigus iatrogène a été introduite par J. Hewitt et son groupe [132] qui ont observé une série de pemphigus de type érythémateux chez des patients traités par D-pénicillamine pour polyarthrite rhumatoïde.

2) Clinique [126]:

L'aspect clinique est le plus souvent celui d'un pemphigus érythémateux :

Il débute le plus souvent par des lésions muqueuses.

L'atteinte buccale, faite d'érosions douloureuses (figure 7), trainantes, pouvant gêner l'alimentation, est plus fréquente que l'atteinte génitale et oculaire.

L'atteinte cutanée survient secondairement, plusieurs semaines ou plusieurs mois après les érosions muqueuses : elle se caractérise par la survenue de bulles flaccides à contenu clair, siégeant en peau non érythémateuse.

Fragiles, les bulles laissent rapidement place à des érosions post-bulleuses cernées par une collerette épidermique.

Il existe un signe de Nikolsky en peau péri-bulleuse et parfois en peau saine.

Les lésions peuvent être localisées ou généralisées et prédominent aux points de pression, dans les grands plis, sur le visage et le cuir chevelu, ainsi qu'aux extrémités.

Des érosions œsophagiennes, vaginales et rectales sont également possibles.



Figure 29 : Pemphigus vulgaire : érosions de la muqueuse buccale [126].

3) Examens complémentaires [126]:

- L'IFD est négative.

Mais le plus souvent le médicament ne fait que déclencher un pemphigus auto-immuns.

- L'IFD montre alors la présence d'Ig G et de complément à la surface des kératinocytes, prenant un aspect en « mailles de filet » pathognomonique du pemphigus et par l'examen du sérum en IFID (mise en évidence d'anticorps circulants de classe IgG dirigés contre la surface des kératinocytes).

4) Diagnostic étiologique [126]:

Le diagnostic est généralement facile reposant sur l'interrogatoire et l'examen clinique voir l'examen histologique en cas de nuances.

- **Médicaments incriminés:** Les pemphigus médicamenteux sont déclenchés par les médicaments contenant un groupe thiolé, tels que la D-pénicillamine, le captopril, la thiopronine, la pyrithioxine, mais également avec d'autres (piroxicam, bêtabloquants, phénylbutazone, rifampicine).

5) Evolution et traitement :

- L'arrêt du ou des médicament (s) suspect (s) est la base du traitement.

Le pemphigus induit disparaît spontanément en quelques semaines dans le 1/3 des cas, sous traitement par prédnisone dans le 1/3 des cas, mais peut persister plus d'un an malgré le traitement par prédnisone (1 à 1,5 mg/kg/jr) et azathioprine.

Il existe un risque d'autonomisation de la maladie malgré l'arrêt du médicament, nécessitant le recours à la corticothérapie [126].

L'évolution semble d'autant plus longue que la dose de pénicillamine a été importante et la durée du traitement prolongée [133].

B) LE SYNDROME DE SWEET:

Classiquement, le syndrome de Sweet est associé à une hémopathie, une tumeur solide, une maladie inflammatoire, la grossesse.

Depuis peu, certains médicaments ont été décrits comme pouvant être responsables d'un syndrome de Sweet à noter : le furosémide, Lithium, Hydralazine, Minocycline, GMCSF, etCo-trimoxazole.

Le délai d'apparition est court (de 1 à 4 semaines).

Le syndrome de Sweet doit être évoqué devant l'apparition de plaques infiltrées, érythémateuses, pseudo bulleuses situées essentiellement sur le front, les joues, les épaules, parfois les jambes accompagnées d'une fièvre élevée et d'une hyperleucocytose essentiellement neutrophilique.

Des malaises généraux sont parfois observés.

Un syndrome inflammatoire peut être mis en évidence (VS et CRP élevées) [134].

Sur le plan histologique il peut exister un décollement sous-épidermique, mais qui résulte d'un œdème massif

L'IFD est négative [98].

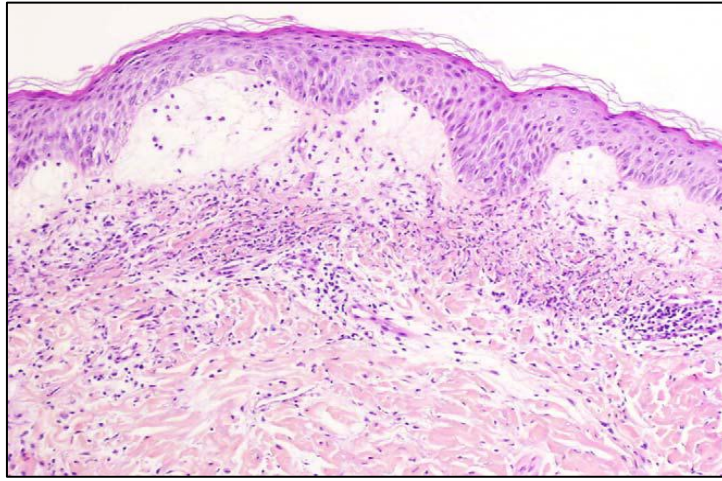


Figure 30 : Syndrome de Sweet : infiltrat riche en PNN dans le derme superficiel avec bulle sous-épidermique secondaire à un oedème papillaire massif [98].

C) La pseudomaladie sérique : [134, 135]

La maladie sérique se définit par l'association d'une fièvre, d'une polyadénopathie, d'arthralgies, d'une éruption cutanée, d'un malaise ou de douleurs abdominales [136].

Elle résulte d'une réaction d'hypersensibilité de type III : initialement décrite après l'injection de protéines exogènes, antitoxines, la maladie sérique est secondaire aux dépôts tissulaires de complexes immuns, et à l'activation du complément responsable d'une réaction inflammatoire.

La pseudomaladie sérique d'origine médicamenteuse est une affection aiguë survenant généralement plusieurs jours, et jusqu'à trois semaines, après le début du traitement (en moyenne sept jours après la prise du médicament responsable).

La guérison spontanée se fait en sept à dix jours sans séquelles [137].

La plupart du temps, une exposition antérieure au médicament responsable n'a pas été accompagnée d'une semblable éruption.

Les facteurs favorisants sont l'âge inférieur à 5 ans ainsi que la notion d'antécédents allergiques médicamenteux à d'autres substances.

Cliniquement la pseudomaladie sérique associe un exanthème œdémateux à des lésions urticariennes faisant parfois évoquer un érythème polymorphe, des arthralgies inflammatoires et une fièvre modérée voir apyrétique.

Les symptômes généraux sont en principe absents.

Contrairement à la classique maladie sérique, il n'existe ni adénopathies, ni protéinurie, ni complexes immunes circulants (CIC).

Le diagnostic de pseudomaladie sérique induite par les médicaments a été porté chez les enfants, sur la positivité des tests cutanés à la lecture retardée ou des résultats des tests de réintroduction qui est contre-indiqué en pratique courante.

Cependant, la majorité des enfants consultent pour suspicion de pseudomaladie sérique induite par les bêtalactamines et ayant des tests cutanés (intradermoréactions et patch-tests) négatifs à ces antibiotiques tolèrent parfaitement les tests de réintroductions prolongés, effectués à domicile, à dose thérapeutique, suggérant ainsi que la majorité des pseudomaladies sériques ne résultent pas d'une réelle hypersensibilité médicamenteuse [138, Ponevert et al. non publié].

Le principal médicament responsable est le céfaclor : la prévalence des pseudomaladies sériques associées à un traitement par le céfaclor est comprise entre 0,02-0,05% et 1,1-3,4% des enfants traités [139, 140].

Les autres médicaments rapportés sont les sulfamides, les macrolides et les bêtalactamines minocycline, bupropion, bupropion, rituximab, rituximab [141, 145].

Pour le céfaclor, malgré un risque faible de réactions croisées à la prise d'autres bêtalactamines ou de céphalosporines [146], certains cliniciens préconisent l'éviction des bêtalactamines toutes confondues en cas de maladie sérique médicamenteuse.

L'interruption du médicament est souvent suffisante à l'arrêt du tableau clinique, néanmoins, une courte corticothérapie systémique est parfois nécessaire dans les formes sévères [147].

D) Vascularites médicamenteuses [148, 149]:

Les vascularites médicamenteuses sont rares et représentent moins de 10 % des vascularites.

Apparaissant de 7 à 21 j après la prise médicamenteuse (moins de 3 j en cas de réintroduction).

Les médicaments fréquemment impliqués dans les vascularites médicamenteuses sont nombreux à savoir l'allopurinol et les AINS.

Les vascularites médicamenteuses sont secondaires soit à une réaction d'hypersensibilité de type II (cytotoxique), soit à une réaction de type III avec complexes immuns.

Les lésions des vaisseaux de petits calibres peuvent être induites par une toxicité du médicament sur les cellules endothéliales avec réaction cytotoxique, ou par des dépôts d'anticorps dirigés contre l'haptène-médicament.

Ils sont constitués de lésions infiltrées, palpables, sensibles, avec parfois des éléments urticariens, des ulcérations, des bulles hémorragiques, des nécroses prédominant aux membres inférieurs (fig. 32).

Plus rarement, il s'agit d'une vascularite nécrosante du type périartérite noueuse.

Des purpuras thrombocytopéniques peuvent également être induits par des médicaments.

Le purpura vasculaire peut être purement cutané ou accompagné d'autres signes de la vascularite (arthralgies ; myalgies et rarement, une atteinte viscérale « digestive, rénale, cardiaque, pulmonaire ou neurologique » qui fait la gravité potentielle de ces vascularites médicamenteuses [150].

Du fait de sa rareté (< 10 % des causes), l'origine médicamenteuse d'un purpura vasculaire reste un diagnostic d'élimination.

- De très nombreuses classes médicamenteuses peuvent être en cause.
- L'histologie est non spécifique et correspond le plus souvent à une vascularite des petits vaisseaux de type leucocytoclasique : il existe un infiltrat périvasculaire riche en polynucléaires neutrophiles, au noyau picnotique, une hyalinisation des cellules endothéliales.

L'IFD met en évidence des dépôts d'immunoglobuline (IgM, etc.) et/ou de C3 en regard des vaisseaux dermiques.

Le diagnostic requiert l'élimination par un bilan infectieux et auto-immun d'autres étiologies (tumorales, auto-immune, infectieuse, etc.).

Aucun test in vitro ou in vivo ne permet de reproduire le mécanisme.

L'évolution est favorable à l'arrêt de l'agent causal.

L'introduction d'une corticothérapie générale peut être nécessaire selon la sévérité du tableau clinique, notamment lors d'atteinte viscérale associée.

La réadministration du médicament responsable est formellement contre-indiquée.



Figure 32 : Purpuras vasculaires médicamenteux.

E) Nécrose cutanée aux anticoagulants : [151]

Les nécroses cutanées aux anticoagulants type warfarine sont rares et mortelles.

Elles surviennent 3 à 5 jours après la prise du médicament.

Cliniquement, on observe des plaques érythémateuses purpuriques douloureuses avec bulles hémorragiques et nécrose cutanée, liée à des thromboses des vaisseaux cutanés et sous-cutanés.

Les lésions siègent souvent sur les seins, les fesses ou le haut des cuisses.

Le traitement repose sur l'interruption du traitement, l'administration de vitamine K, des concentrés d'anticorps anti-protéine C.

Dans le cas d'une nécrose liée à l'héparine, cette dernière est consécutive à des thrombus liés aux agrégations plaquettaires.

F) Toxidermie chez le patient immunodéprimé infecté par le HIV 1 ou 2 :

Les patients immunodéprimés pour le VIH 1 et 2 ont un risque accru de développer une toxidermie.

L'incidence du SJS/TEN est de 1/1 000 par an versus 1/1 000 000 par an dans la population générale [152].

Certains auteurs ont mis en évidence un déficit acquis en glutathion, responsable, chez les patients, d'un métabolisme altéré du triméthopime-sulfaméthoxazole augmentant le risque de toxidermie, hypothèse actuellement discutée [153].

En outre, la corrélation entre le taux de CD4+ (100-400/mm³) et le risque de toxidermie, ou même le type HLA du patient a été établie [154].

Ainsi l'association de l'HLA-DRB1 et d'un taux de CD4 bas jouerait un rôle dans la survenue du syndrome d'hypersensibilité à la névirapine, et la présence d'HLA-B*5701 avec les réactions à l'abacavir [155, 156].

Ces toxidermies posent le problème de l'interruption du médicament incriminé : dans le cas de SJS/TEN ou de syndrome d'hypersensibilité, le traitement doit être suspendu ; néanmoins en cas d'EMP sans signe de gravité, la poursuite du traitement devra être discutée en fonction du bénéfice attendu.

*XII-Conduite à tenir lors de la
survenue d'une toxidermie :*



A) Mesures générales :

Elle doit suivre les grandes étapes suivantes [157, 158] (tableau XI).

1) Le conseil n'est pas donné par téléphone, tout patient ayant une toxidermie doit être examiné. Il est nécessaire de décrire la toxidermie et si possible d'en faire une photographie. Les lésions élémentaires sont décrites, le type de toxidermie précisé et l'extension des lésions précisée avec une quantification de la surface cutanée atteinte. L'atteinte muqueuse est recherchée.

2) Il faut immédiatement faire un examen clinique à la recherche des signes de gravité de cet accident iatrogène.

- Devant une urticaire, un antihistaminique est administré.
- En cas d'angioedème (œdème de Quincke), d'asthme ou de chute tensionnelle associés, une hospitalisation est indispensable avec si nécessaire mise en route du traitement de choc anaphylactique.
- Devant une éruption érythémateuse, maculeuse, les signes de gravité à rechercher sont une extension à plus de 60 % de la surface cutanée, une fièvre au-delà de 38,5 °C, des adénopathies [159].

Si un seul de ces signes est présent, une surveillance clinique est préconisée ;

Si plusieurs signes sont associés, une hospitalisation est souhaitable.

Djien et al. [159] ont montré que la durée d'hospitalisation est augmentée de façon significative s'il existe une éosinophilie supérieure à 500 éléments/mm³ ou si la surface cutanée atteinte est de plus de 60 %.

Une hospitalisation sera envisagée si l'examen clinique met en évidence une hépatosplénomégalie, un œdème ferme du visage, fixe, prédominant aux paupières, des érosions muqueuses ou génitales, des bulles et/ou des décollements cutanés spontanés, un signe de Nikolsky ou un purpura.

- En l'absence de signe de gravité, le bilan à demander devant un exanthème maculo-papuleux n'est pas codifié, on peut recommander de réaliser une numération formule sanguine, un dosage des transaminases, des phosphatases alcalines et une bandelette urinaire.

3) Il est indispensable lors de la toxidermie de réaliser un schéma chronologique (tableau XII) de toutes les prises médicamenteuses.

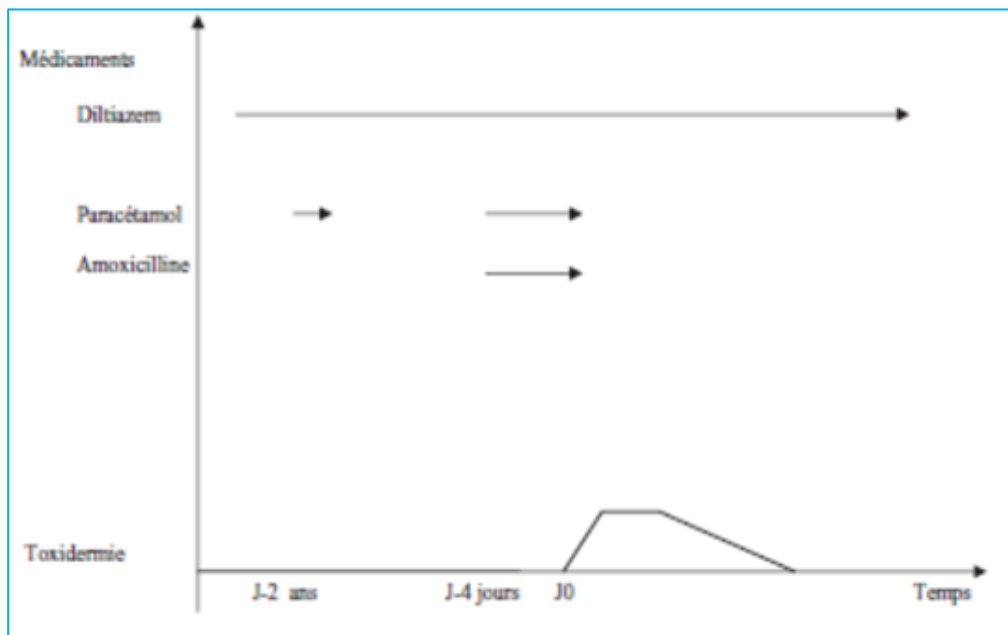


Figure XI : Tableau chronologique d'une toxidermie.

Les dates de début de début et de fin de prises médicamenteuses sont notées parallèlement à l'évolution de l'accident iatrogène.

Sur ce schéma, tous les médicaments pris dans les semaines qui précèdent l'éruption sont strictement reportés avec leur date de début et d'arrêt de prescription en recherchant systématiquement les prises oubliées d'antalgiques, traitements antigrippaux, hypnotiques...

5) Il faut interrompre tous les médicaments qui peuvent être responsables dans le déclenchement de la toxidermie (tableau XIII).

Le retard d'interruption du médicament responsable entraîne une gravité accrue de la toxidermie [160].

Il ne faut pas essayer de deviner quel médicament parmi plusieurs a déclenché l'éruption mais faire la liste de toutes les thérapeutiques prises, y compris les médicaments usuels ou supposés être sans effet secondaire.

Il ne faut pas éliminer la responsabilité d'un médicament parce qu'il avait été supporté antérieurement.

La sensibilisation survient lors d'une prise, mais la révélation de la sensibilisation, ici la toxidermie, se produit lors d'une prise ultérieure.

5) Une déclaration auprès du Centre régional de pharmacovigilance doit être faite en cas de toxidermie grave ou d'un effet secondaire méconnu (non signalé dans la monographie Vidal®).

6) Il faut donner immédiatement des consignes écrites au patient vis-à-vis des classes médicamenteuses suspectes qui sont contre-indiquées jusqu'à la poursuite du bilan.

En général, il est conseillé de supprimer toutes les classes auxquelles appartiennent les médicaments suspectés comme pouvant être inducteurs de l'accident iatrogène constaté.

7) Il faut rappeler au patient de conserver le(s) médicament(s) responsable(s) car ils pourront être utiles si des investigations complémentaires sont réalisées ultérieurement.

Ils permettront par ailleurs de savoir précisément quelle forme commercialisée, quel générique avait été pris lors de la toxidermie.

8) Il faut, si possible, programmer dans les 6 mois qui suivent un bilan dermato-allergologique pour aboutir à des conseils précis vis-à-vis des molécules contre-indiquées de façon définitive et de celles qui pourront être prises en remplacement.

La sensibilité, la spécificité et la valeur prédictive de ces tests cutanés sont en cours d'évaluation.

- Examiner le patient
- Décrire la toxidermie, en déterminer le type sémiologique, l'extension et si possible la photographier
- Rechercher des signes de gravité
- Faire un schéma chronologique de toutes les prises médicamenteuses
- Interrompre tous les médicaments imputables, les remplacer par d'autres d'une classe chimique différente si le traitement est indispensable
- Remettre au patient une lettre précisant toutes les classes médicamenteuses interdites jusqu'à un éventuel bilan ultérieur
- Dire au patient de ne pas jeter les médicaments suspects mais de les conserver jusqu'au bilan ultérieur
- Programmer si possible et nécessaire un bilan dermato-allergologique dans un centre spécialisé dans les tests cutanés médicamenteux, dans les 6 mois qui suivent
- Déclarer tout accident iatrogène grave ou inattendu au centre régional de pharmacovigilance

Tableau XI : que faire devant une toxidermie?

Sémiologie	Délai d'apparition après début de prise du médicament	Délai de disparition après arrêt du médicament
Urticaire, œdème de Quincke	Quelques minutes à 24 heures	Quelques heures à quelques jours
Vasculite	1 à 10 j	2 à 3 semaines
Exanthème maculopapuleux	24 heures à 10 j	4 à 10 j
Pustulose exanthématique aiguë généralisée	24 heures à 10 j	4 à 15 j
Érythème polymorphe atypique	48 heures à 15 j	3 à 4 semaines
Syndrome de Stevens Johnson		
Syndrome de Lyell		
Érythème pigmenté fixe	24 heures à 4 j	1 semaine mais pigmentation persistante
SDRIFE	Quelques heures ou jours	
DRESS	Quelques jours à 6 semaines	Plusieurs semaines
Photo-allergie	Quelques heures après l'exposition solaire	1 semaine
Allergie de contact	Quelques heures à 48 heures	1 à 3 semaines

Figure XIII : Chronologies évocatrices des toxidermies.

B) Devant des signes de gravité [50]:

➤ **Reconnaitre les signes cliniques de gravité :**

- Altération de l'état général.
- Extension rapide des lésions.
- Erosions des muqueuses.
- Œdème du visage.
- Signe de Nikolski.
- Douleurs intense.
- Signes de gravité du DRESS :
 - Transaminases >5 N.
 - Insuffisance rénale organique.
 - Pneumopathie.
 - Hémophagocytose.
 - Atteinte cardiaque etc...

➤ **Arrêt de tous les médicaments si possible.**

➤ **Prendre des photos numériques.**

➤ **Bilan para clinique systématique :**

- NFS, frottis sanguin.
- ASAT, ALAT, GGT, PAL, biturbine.
- Créatininémie et BU.
- Histologie cutanée (confirmation du diagnostic).
- ANA et hémocultures (diagnostic différentiel).

➤ **Bilan para clinique en fonction de la pathologie :**

- NET :
 - Glycémie, bicarbonates (SCORTEN).
 - Sérologie et PCR à la recherche de mycoplasme pneumonie (sang et gorge), sérologie VIH, Chlamydiae, Légionellae.
 - IFD et IFID.

- DRESS :
 - PCR quantitative HHV-6, HHV-7, ABV, CMV.
 - TP, TCA, CPK, troponine, lipasémie.
 - Ionogramme sanguin, LDH, ferretinémie, triglycéridémie (SAM).
 - EPP, calcémie.
 - RP, ECG.

C) Prise en charge thérapeutique [50]:

- Corticothérapie locale associée aux émoullients.
- Si prurit : antihistaminiques.
- Traitement des formes graves :
 - Adresser à un spécialiste référent.
 - Hospitalisation pour surveillance
 - NET :
 - **soins locaux, pas de traitement spécifique.**
 - DRESS avec signes de gravité :
 - **corticothérapie générale et Ig IV.**
 - DRESS avec signes de gravité et réactivation virale :
 - **corticothérapie générale et antiviraux (ganciclovir) +/- Ig IV.**
 - Déclaration à la pharmacovigilance.
 - Prévoir le bilan immuno-allergologique (≥3 mois plus tard).

XIII-Conclusion :



Les toxidermies sont des complications cutanéomuqueuses secondaires à l'administration des médicaments.

Certaines toxidermies graves mettent en jeu le pronostic vital en quelques secondes...

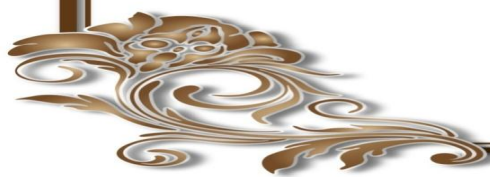
L'interrogatoire minutieux et l'examen clinique vêtent toute l'importance en vue d'un diagnostic précoce et précis.

Les examens complémentaires occupent la deuxième place dans la chronologie et l'intérêt et ne doivent plus retarder l'acte salvateur et le geste thérapeutique.

Bien que les toxidermies graves (syndrome d'hypersensibilité DRESS syndrome, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, choc anaphylactique) représentent moins de 5 % des toxidermies, elles représentent une entité bien individualisée, pouvant mettre en jeu le pronostic vital, et cette gravité peut être liée soit à l'étendu de l'éruption, soit aux atteintes viscérales associées et la peau constitue ainsi le signe révélateur, soit au terrain.

La précocité de traitement étant un élément essentiel du pronostic.

XIV-Résumé :



Résumé :

Titre : toxidermies graves.

Auteur : Ayoub MAAROUFI.

Mots clés : Réactions cutanéomuqueuses médicamenteuses grave, aspects cliniques, modalités thérapeutiques.

Les toxidermies graves sont rares, mais devant toute dermatose, il faut savoir chercher les signes de gravité en vue d'un diagnostic précoce car le pronostic vital et ou fonctionnel peut être mis en jeu. La gravité résulte du caractère rapidement évolutif, pouvant, soit aboutir au décès, soit à une atteinte fonctionnelle liée à des lésions irréversibles, et cette situation nécessite une intervention thérapeutique sans délai.

Au cours de ce travail nous avons passé en revue les principales toxidermies graves à savoir l'angioedème (œdème de Quincke), le choc anaphylactique, Syndrome de Lyell Syndrome de Steven Johnson, DRESS (Syndrome d'hypersensibilité), la dermatose bulleuse à IgA linéaire médicamenteuse, l'érythème pigmenté fixe bulleux, la toxidermie érythémateuse et finalement le pemphigus induit par les médicaments.

Tout en insistant sur : les manifestations clinique, éliminer les diagnostics différentiels, les principaux examens complémentaires qui pourraient être nécessaires en urgence, même si dans la plupart des cas leurs place est après l'épisode aigue tardivement pour aboutir à des conseils précis vis-à-vis des molécules contre-indiquées de façon définitive et de celles qui pourront être prises en remplacement.

La sensibilité, la spécificité et la valeur prédictive de ces tests cutanés sont en cours d'évaluation.

Et pour conclure dans chaque pathologie on a abordé la conduite à tenir pratique incluant le traitement immédiat dont la principale et incontournable décision : Interrompre tout médicament qui peut être en cause.

Abstract:

Title: serious cutaneous adverse drug reactions.

Author: Ayoub MAAROUFI.

Keys words: serious drug muco-cutaneous reactions, clinical appearance, therapeutic procedures.

The serious cutaneous adverse drug reactions are rare, but in front of any dermatosis, it is necessary to know seek signs of gravity for early diagnosis because the vital and/or functional prognosis can be involved.

The gravity results from the quickly evolution which may lead either to the death or a functional affect by irreversible hurts which require an urgent therapeutic intervention.

During this work we reviewed the main serious cutaneous adverse drug reaction namely: the angioedema (Quincke's oedema), the anaphylactic shock, toxic epidermal necrolysis, the drug hypersensitivity syndrome: DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), the linear IgA bullous dermatosis, the bullous fixed eruption, erythema drug eruption and finally the pemphigus induced by drugs.

We insisted on clinical manifestations, differential diagnoses that must be excluded in each case, the main supplementary tests that may be required in an emergency; even though in most cases their place is late after the acute episode to reach at specific advice about the molecules against-indicated permanently and those that may be taken instead.

The sensibility, specificity and predictive value of skin tests are currently under evaluation.

And to conclude, in front of every pathology were addressed to behave practice treatment to hold, including immediate treatment whose main and unavoidable decision: Interrupt any medication that may be the cause.

المخلص

العنوان: الطفح الجلدي الخطير من أصل دوائي

من طرف: أيوب معروف.

الكلمات الأساسية: الطفح الجلدي المخاطي من أصل دوائي ، الأعراض السريرية ، طرق العلاج

الطفح الجلدي الخطير من أصل دوائي نادر لكنه جد مستعجل لذا فأمام أي طفح جلدي يجب البحث عن الأعراض المنذرة بخطورة الداء من أجل التشخيص المبكر لأن حياة الفرد وحواسه الوظيفية تكون على المحك.

تكمن خطورة الداء في تطوره السريع المفضي إلى الموت أو العاهات المستديمة وهذا ما يفسر ضرورة التدخل السريع والجاد.

في هذا البحث تم التطرق إلى أهم الطفوح الجلدية الخطيرة من أصل دوائي، وأهمها:

الوذمة الوعائية الحادة ، الصدمة الأرجية، متلازمة ليل، متلازمة استيفن جونسون، الطفح الفقاعي من أصل دوائي ، الطفح الإحمراري العام، داء الفقاع المرضي.

وقد استعرضنا في هذا العمل الأعراض السريرية والأمراض اللازم تمحيصها مع التحاليل المخبرية التي تمكن من معرفة التدابير الوقائية وأصل الداء لتجنبه مع الدواء الواجب منعه أو استبداله في المستقبل.

أما التحاليل الجلدية فلا زالت في طور التجريب والمعاينة.

وختاماً تم إدراج العلاج الفعال والمناسب على أنه يكمن أساس في وقف الدواء المسبب للطفح.

XV- Bibliographie :

- [1]** Frances C, structure et fonctions de la peau traité de médecine, chapitre 146, p:681,683, 3ème édition médecine-science. Flammarion, sept 1991.
- [2]** Guillet G, Cartier. H, dermatologie guide pratique, page 8-9 Editions heure de France 1991.
- [3]** Histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes. *Ann dermatol Venereol* 2005; 132:855-48.
- [4]** Grattan C. Powell S. Humphreys F. Management and diagnostic guidelines for urticarial and angio-ederma. *Br J Dermatol* 2001; 144: 708-14.
- [5]** Jean-Marie.Iatrogénie, diagnostic et prévention : Toxidermies ou réactions cutanées médicamenteuses. *Ann Dermatol Venereol* 2008; 135S, F168-F174.
- [6]** SAURAT (J.H.): *Rev. Prat.*, 1975, 57, 4509.
- [7]** ZÜRCHER (K.), KREBS (A.): *Cutaneous side effects of systemic drugs*, S.karger, 1980.
- [8]** Alanko K. Patch testing in cutaneous reactions caused by carbamazepine. *Contact Dermatitis* 1993; 29: 254-257.
- [9]** Michel M, Domp martin A, Louvet S, Szczurko C, Castel B, Leroy D. Skin reactions to hydroxyzine. *ContactDermatitis* 1997; 36: 147-149.
- [10]** Calkin JM, Maibach HI. Delayed hypersensitivity drug reactions diagnosed by patch testing. *Contact Dermatitis* 1993;29:223-233.
- [11]** Barbaud A, Reichert-Pénétrat S, Tréchet P, et al. The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 1998; 139: 49-58.
- [12]** Bruynzeel DP, Van Ketel WG. Skin tests in the diagnosis of maculopapular eruptions. *Semin Dermatol* 1989; 8:196- 203.
- [13]** Osawa J, Naito S, Aihara M, Kitamura K, Ikezawa Z, Nakajima H. Evaluation of skin test reactions in patients with non-immediate type drug reactions. *J Dermatol* 1990; 17:235-239.
- [14]** Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *ContactDermatitis* 2001; 45:321-328.

- [15] Alanko K, Stubb S, Reitamo S. Topical provocation in fixed drug eruption. *Br J Dermatol* 1987; 116:561-567.
- [16] Barbaud A, Tréchet P, Reichert-Pénétrat S, Granel F, Schmutz JL. The usefulness of patch testing on the previously most severely affected site in a cutaneous adverse drug reaction to tetrazepam. *Contact Dermatitis* 2001; 44: 259-260.
- [17] Klein CE, Trautman A, Zillikens D, Brocker EB. Patch testing in an unusual case of toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermatitis* 1995; 33:448-449.
- [18] Lisi P, Lapomarda V, Stingeni L, et al. Skin tests in the diagnosis of eruptions caused by betalactams. *Contact Dermatitis* 1997; 37:151-154.
- [19] Barbaud A, Béné MC, Schmutz JL, Ehlinger A, Weber M, Faure GC. Role of delayed cellular hypersensitivity and adhesion molecules in maculopapular rashes induced by Amoxicillin. *Arch Dermatol* 1997; 133:481-486.
- [20] Rosso R, Mattiacci G, Bernardi ML, et al. Very delayed reactions to b-lactam antibiotics. *Contact Dermatitis* 2000;42:293-295.
- [21] Barbaud A, Reichert-Pénétrat S, Tréchet P, et al. The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 1998; 139:49-58.
- [22] Gonçalves M, Fernandes B, Oliveira HS, Figueiredo A. Epicutaneous patch testing in drug eruptions. *Contact Dermatitis* 2000;42:(suppl. 2)22.
- [23] Wolkenstein P, Chosodow O, Fléchet ML, et al. Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions, including Stevens- Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermatitis* 1996; 35:234-236.
- [24] Barbaud A, Tréchet P, Reichert-Pénétrat S, Commun N, Schmutz JL. Relevance of skin tests with drugs in investigating cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001; 45:265-268.
- [25] Jullien D, Grande S, Faure M. *Toxidermies Médicamenteuses ; Dermatologie : B 168 ; La Revue Du Praticien : 2 0 0 0, 5 0.*
- [26] Pecquet C. Œdème de Quincke. *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130:219-24.
- [27] Hellgren L. The prevalence of urticarial in the total population. *Acta Allergol* 1972; 27: 236-240.

- [28]** Allergies cutanéomuqueuses chez l'enfant et l'adulte: urticaire et oedème de Quincke; Mod 8 : Immunopathologie, Réaction inflammatoire. Ann Dermatol Venereol; 2005; 132: 7S71-7S78.
- [29]** Urticaire et œdème de Quincke: Allergies cutanéomuqueuses chez l'enfant et l'adulte. Urticaire, dermatites atopiques et de contact Ann Dermatol Venereol 2003; 130: 3S79-3S86.
- [30]** The diagnosis and management of urticaria : A practice parameter part I : acute urticaria/ angioedema part II : chronic urticaria/ angioedema. Joint Task Force on Practice Parameters. Ann Allergy Asthma Immunol. 2000, 85: 521-44.
- [31]** Scrivener Y, El Aboudi-kühne S, Marquart-Elbaz C, Cribier B. Diagnostic d'un œdème orbito-palpébral. Ann Dermatol Venereol 1999 ; 126 : 844-8.
- [32]** Francès C. urticaire et oedème de Quicke, traité de médecine, troisième édition médecine-science. FLAMMARION 1996 page 705-708.
- [33]** Bouillet L. Ponard D, Drouet C. Massot C. L'angio-œdème non allergique : mise au point. Rev Med interne 2002 ; 23 ; 533-41
- [34]** Sébastein F. Actualités Pharmaceutiques, n° 497, juin 2010: formation dossier: comment réagir devant un choc anaphylactique
- [35]** Kagy L, Blaiss MS, Kelly MA, Wilson NW. Anaphylaxis in children. Ann Pediatr 1998; 27: 140-226.
- [36]** Wynn SR, Frazier CA, Munoz Furlong A, Ostrom NK, Sampso HA, Yunginger JW. Anaphylaxis at school: etiologic factors, prevalence and treatment. Pediatrics 1993 ; 91 : 515.
- [37]** Guinépain MT, Brunet-Moret MJ, Eloit C, Raffard M, Herpin-Richard N, Colas des Francs V, et al. Bilan étiologique de 275 chocs anaphylactiques. Recueil des affiches et communications présentées lors des 6es Journées parisiennes d'allergie. G2. Rev Fr Allergol 1997 ; 37 : 84.
- [38]** Ponvert C, Paupe J, Scheinmann P. Relation entre anaphylaxie et système neuroendocrinien. Rev Fr Allergol 1996 ; 36 : 813-5.

- [39] Paupe J. Le choc anaphylactique. In : Paupe J Scheinmann P, De Blic J, Eds. Allergologie pédiatrique. Paris : Flammarion Médecine-Sciences ; 1994. p. 509-13.
- [40] William G, Evans T. Clinical assessment and management of anaphylaxis. Care Crit Ill 1997 ; 13 : 65.
- [41] Résultats d'une enquête nationale portant sur 1047 cas, Service de réanimation médicale. Hospices civils de Strasbourg; La Revue de Médecine Interne; Vol 3, Issue 4, December 1982, Pages 331–338.
- [42] Demoly P, Meynadier J, Bousquet J. Choc anaphylactique ; étiologie, physiopathologie, diagnostic, traitement. Rev Prat 1998 ; 48 : 2169-71.
- [43] Tazarourte K, Goix L, Le Tarnec JY, Porta MC, Compagnon F. Choc anaphylactique ; diagnostic et traitement. Sem Hôp Paris 1999; 75: 226-32.
- [44] Vickers DW, Maynard L, Evan PW. Management of children with potential anaphylactic reactions in the community: a training package and proposal for good practice. Clin Exp Allergy 1997; 27: 898-903.
- [45] Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. N Engl J Med 1992 ; 327 : 380-4.
- [46] Marguet C, Couderc L, Blanc T, Amar R, Leloet C, Feray D, et al. Anaphylaxie de l'enfant et de l'adolescent : à propos de 44 patients âgés de deux mois à 15 ans. Arch Pédiatr 1999 ; 6 Suppl 1 : 72-8.
- [47] Commission tripartite de l'allergo française. Guide de bonne pratique médicale en allergologie : hyposensibilisation spécifique parentérale. Rev Fr Allergol 1990; 30: 41-3.
- [48] Compton J. Use of glucagon in intractable allergic reactions and as an alternative to epinephrine: an interesting case review. J Emerg Nurs 1997; 23: 45-7.
- [49] Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Université Médicale Virtuelle Francophone, La Revue du Praticien, Dermatologie, n° 23, 13 octobre 1988.

- [50] Nosbaum A. Séminaire Allergie au Médicament; 20-21 Janvier 2011 : Les 7 principales toxidermies sévères et démarche diagnostique, Allergologie et Immunologie Clinique CHU Lyon-Sud.
- [51] Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995;333:1600-7.
- [52] Viard I, Wehrli P, Bullani R, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998;282:490-3.
- [53] Roujeau JC, Gelard K, Bensussan A. Nécrolyse épidermique, mécanismes de l'apoptose des kératinocytes. *Med Sci (Paris)* 2006; 22:188-91.
- [54] Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al. A marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004;428:86.
- [55] Revuz (J.) et coll. : in, Journées de Réanimation de l'Hôpital Claude Bernard. Masson, Paris, pp. 111-130, 1978.
- [56] LYELL (A.) et coll. : *Br. J. Derm.*, 1979, 100, 69.
- [57] Roujeau JC. Syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson. Encyclopédie Orphanet. Juin 2007 : www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/LyellStevensJohnson-FRfrPro12597v01.pdf.
- [58] Cours dermatologie, 4ème année de médecine 2006/2007 ; fac de médecine et de pharmacie ; Rabat.
- [59] Weinborn M. Analyse histologique de 6 types de toxidermies médicamenteuses prouvées. Thèse présentée le 05 octobre 2011 ; autorisé n°3732. Fac de médecine de Nancy.
- [60] Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, et al. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000;115:149-53.
- [61] Garabio L B. et coll.: *Ann. Med. Int.*, 1976, 127, 670.
- [62] Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, et al. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998; 352: 1586-9.11.
- [63] Faye O, Roujeau JC. Treatment of epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins (IVIg): clinical experience to date. *Drugs* 2005; 65:2085-90.

- [64] REVUZ (J.) et coll.: *Nouv. Presse Med.*, 1987, 47, 4273.
- [65] TONNESEN (M.G.), SOTER (N.A.): *J. Am. Acad. Derm.*, 1979, 1, 375.
- [66] BLUEFARB (S.), SZANTO (P.): *Arch. Derm.*, 1965, 92, 367.
- [67] CAVENDISH (A.): *Brit. J. Derm.* 1940, 52, 155.
- [68] COMAISH (H.S.), Kerr (D.N.S)/ *Br. Med. J.*, 1961, 2, 84.
- [69] CANTON (P.) et coll.: *Nouv. Presse Med.*, 1980, 9, 1517.
- [70] DEFEO (C.P): *Arch. Derm.*, 1966, 94,545.
- [71] Disky A. Zouhair K. Khadir K. Benchikhi. *Revue Francaise d'Allergologie et d'Immunologie clinique.* 47 (2007); 484-486.
- [72] BEDI (T.R), PINKUS (H.): *Br; J; Derm.*, 1976, 95, 243.
- [73] MARGOLIS (R.J.) et coll.: *J. Invest. Derm.* , 1983, 81, 403.
- [74] LinD (K.): *Lancet*, 1987, 1, 655.
- [75] ORTON (P.W.) et coll., *J. Invest. Derm.* , 1982, 954, 361.
- [76] RASMUSSEN (J.E) : *Br. J. Derm.* , 1976, 95, 181. N.
- [77] SHELLEY (W.B):*J.A.M.A.*, 1967, 201,153.
- [78] STEVENS (D) et coll.: *Arch. Dis. Child.*, 1987, 53, 38.
- [79] Begon E. Roujeau JC, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) *Ann Dermatol Venereol* 2004 ; 131 : 293-7.
- [80] Tennis P. Stern RS. Risk of serious cutaneous disorders after initiation of use of phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate: a record linkage study. *Neurology* 1997; 49: 542-6.
- [81] Meyer PA. Seward JF. Jumann AO, Wharton M. Varicella mortality: trends before vaccine licensure in the United States, 1970-1994. *J, infect Dis* 2000; 182: 383-390.
- [82] Warmock JK, Morris DW. Adverse cutaneous reactions reactions to antidepressants. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 329-39.
- [83] Mauri-Hellweg D, Bettens F, Mauri D, Brander C, Hunziker T, Pichler WJ. Activation of drug specific CD4+ and CD8+ T cells in individuals allergic to sulfonamides, phenytoin and carbamazepine. *J Immunol* 1995;155:462-72.

- [84] Choquet-Kastylevsky G, Intrator L, Chenal C, Bocquet H, Revuz J, Roujeau JC. Increased levels of Interleukin-5 are associated with the generation of eosinophilia in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 1998; 139:1026-32.
- [85] Descamps V, Valance A, Edlinger C, Fillet AM, Grossin M, Lebrun-Vignes B et al. Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol* 2001; 137:301-4.
- [86] Hogg RJ, Sawyer M, Hecox K, Eigenbrodt E. Carbamazepine-induced acute tubulointerstitial nephritis. *J Pediatr* 1981; 98: 830-2.
- [87] Parneix Spake A, Bastuji-Garin S, Lobut JB, Erner J, Guyet-Rousset P, Revuz J, et al. Minocycline as a possible cause of severe and protracted. Hypersensitivity drug reaction. *Arch Dermatol* 1995; 126: 247-50.
- [88] Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 1996; 98:330-2.
- [89] McKee P, Calonje E, Granter SR. Cutaneous adverse reactions to drugs; Pathology of the skin-3rd ed. Elsevier Mosby; 2005. p. 2112.
- [90] Pohle T, Menzel J, Domschke W. minocycline and fulminant hepatic failure necessitating liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 560-1.
- [91] Dijen V, Bocquet H, Dupuy A, Revuz J, Roujeau JC. Sémiologie et marqueurs de sévérité des toxidermies érythémateuses. *Ann Dermatol Veneréol* 1999; 126 : 247-50.
- [92] Tas S, Simonart T. Management of Drug Rush with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS Syndrome): An Update. *Dermatology* 2003; 206: 353-6.
- [93] Caux F, Prost C. Dermatoses à IgA linéaire de l'enfant. *Ann Dermatol Veneréol* 1999;126:732—5.
- [94] Zane JJ. Clinical spectrum, pathogenesis and treatment of linear IgA bullous dermatosis. *J Dermatol* 2001; 28: 651—3.

- [95]** Daoud W, El Euch D, Mokni M, Cherif F, Ben Tekaya N, Azaiz MI, et al. Dermatose à IgA linéaire associée à une maladie coeliaque. *Ann Dermatol Venereol* 2006;133: 588-9.
- [96]** JEGASOTHY (B.V.): *Dermatologic clinics*. W.B. Saunders 1983.I.157
- [97]** V. Descamps V. Sérac G. Marinho E. Crickx B. Dermatose bulleuse chez une patiente hospitalisée en réa. *Images en Dermatol*; Vol II : n° 3;juillet-août-septembre 2009.
- [98]** Amélie C-P. Infiltrats cutanés neutrophiliques. Cas no 3° Dermatose bulleuse à IgA linéaire. *Ann de pathologie* (2011) 31, 178—182.
- [99]** Blenkinsopp WK, Haffenden GP, Fry L, Leonard JN. Histology of linear IgA disease, dermatitis herpetiformis and bullous pemphigoid. *Am J Dermatopathol* 1983;5:547-54.
- [100]** Blenkinsopp WK, Haffenden GP, Fry L, Leonard JN. Histology of linear IgA disease, dermatitis herpetiformis and bullous pemphigoid. *Am J Dermatopathol* 1983; 5:547-54.
- [101]** Mofid MZ, Costarangos C, Bernstein B, Wong L, Munster A, Nousari HC. Drug-induced linear immunoglobulin A bullous disease that clinically mimics toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil* 2000; 21:246—7.
- [102]** Billet SE, Kortuem KR, Gibson LE, el-Azhary R. A morbilliform variant of Vancomycin-induced linear IgA bullous dermatosis. *Arch Dermatol* 2008; 144:774-8.
- [103]** Navi D, Michael DJ, Fazel N. Drug-induced linear IgA bullous dermatosis. *Dermatol Online J* 2006; 12:12.
- [104]** Jones DH, Todd M, Craig TJ. Early diagnosis is key in vancomycin-induced linear IgA bullous dermatosis and Stevens.
- [105]** Paul C, Wolkenstein P, Prost C, Caux F, Rostoker G, Heller M, et al. Drug-induced linear IgA disease: target antigens are heterogeneous. *Br J Dermatol* 1997; 136:406—11.
- [106]** Guillaume JC, Escudier B, Espagne E, Roujeau JC, Prost C, Domart P, et al. Dermatose bulleuse avec dépôts linéaires d'IgA le long de la membrane basale au cours d'un

traitement par interféron gamma et l'interleukine 2. *Ann Dermatol Venereol* 1990;117:899-902.

- [107]** Abstracts / *La Revue de médecine interne* 27 (2006) S336–S418.
- [108]** Mengesha YM, Bennett ML. Pustular skin disorders: diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 389-400.
- [109]** Machet L. Martin L. Vaillant L. Pustuleuse exanthématique aigüe généralisée ; *Ann Dermatol Venereol* ; 2001/ 128 :73-9.
- [110]** Sidoroff A. Halevy S. Bouwes Bavink JN, VaillantL. Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis- a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol* 2000.
- [111]** Schmid S, Kuechler PC, Britschgi M, Steiner UC, Yawalkar N, Limat A et al. AcuteGeneralized exanthematous pustulosis: role of cytotoxic T cells in pustule formation. *Am J Pathol* 2002;161:2079-86.
- [112]** Wolkenstein P, Chosidow O, Flechet ML,Robbiola O, Paul M, Dume L et al. Patch-testing in severe cutaneous adverse drug reactions including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermatitis* 1996; 35:234-6.
- [113]** Britschgi M, Steiner UC, Schmid S, Depta JPH, Senti G, Bircher A et al. T cell involvement in drug-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *J Clin Invest*2001; 107:1433-41.
- [114]** Ferguson JE. Chalmers RJ. Enalapril-induced toxic pustuloderma. *Clin Exp Dermatol* 1996; 21: 54-5.
- [115]** Echkout I. Noeus L. OnganaeK. Al Sarraf Z. Schelfout A. Naeyaert JM. Actue generalized exanthematic pustulosis: a case with a lymphoma-like presentation, *dermatology* 1997; 194:408-10.
- [116]** De Coninck AL, Van Strubarq AS, Pipeleers-Marichal MA, Huyghens LP, Syus ET, Roseeuw DI. Actue generalized exanthematous pustulosis induced by paracetamol. A case with severe hemodynamic disturbances. *Dermatol* 1996; 193: 338-41.
- [117]** Wollina U. Lusting A. Bocker T. Generalized pustular rash and erythema.Toxic pustuloderma. *Arch Dermatol.* 1997; 133: 500-4.

- [118] Roujeau JC. Bioulac-Sage P. Bourseau C. Guillaume JC. Bernard P. Lok C. et al. Acue generalized exanthematous pustulosis. Arch Dermatol 1991 ; 127 : 1333-8.
- [119] Aubert C. : l'érythème pigmenté fixe bulleux d'origine médicamenteuse; Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac. 41^e Congrès de SCMF, Marseille 2005.
- [120] Wolkstein P, JC Rougeau-Toxidermies, AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine 2-0760.
- [121] Hindsen M, Christensen OB, Gruic V, Lofberg H. Fixed drug eruption: an immunohistochemical investigation of the acute and healing phase. Br J Dermatol 1987; 116:351-60.
- [122] Komatsu T, Moriya N, Shiohara T. T cell receptor (TCR) repertoire and function of human epidermal T cells: restricted TCR V alpha-V beta genes are utilized by T cells residing in the lesional epidermis in fixed drug eruption. Clin Exp Immunol 1996; 104:343-50.
- [123] Blanca M, Posada S, Torres MJ, Leyva L, Mayorga C, Gonzalez L et al. Expression of the skin-homing receptor in peripheral blood lymphocytes from subjects with non-immediate cutaneous allergic drug reactions. Allergy 2000; 55:998-1004.
- [124] Shiohara T, Nickoloff BJ, Sagawa Y, Gomi T, Nagashima M. Fixed drug eruption. Expression of epidermal keratinocyte intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1). Arch Dermatol 1989; 125:1371-6.
- [125] Bruinsma W. The fixed eruption. The guide to drug eruptions. 4th ed. (Bruinsma W, ed.) Oosthuizen : 1987:48-50.
- [126] Wlasko NM, Prokopetz R, Tron VA, Sawyer DM, Watters AK, Murray S et al. Histopathology in erythroderma: review of a series of cases by multiple observers. J Cutan Pathol 1994; 21: 419-423.
- [127] N. Bachot ; Erythrodermie ; Encyclo Méd-Chir 98-160-A-10, 202, 6p.
- [128] Puznat E. Humbert PH. Bonnetblanc JM. Crickx B. Roujeau J-C. érythrodermie, Ann Dermatol venereol 2002 ; 129 :2S207-2S209.

- [129]** Janniger CK. Gascon P. Schwartz RA. Hennessey NP. Lambert WC. Érythroderma as the initial presentation of the acquired immunodeficiency syndrome. *Dermatologica* 1991; 138: 143-145.
- [130]** Morar N. Dolva N. Gupta AK. Naidoo DK. Aboobaker J. Ramidal PK. Érythroderma: a comparison between HIV positive and negative patients. *Int J Dermatol* 1991; 38: 895-900.
- [131]** Rothe MJ, Bialy TL, Grant-Kels JM, Erythroderma. *Dermatol Clin* 2000; 18: 405-415.
- [132]** Hewitt (J.) et coll. : *Ann. Dermatol. vénéréol.*, 1971,122,1003.
- [133]** YUNG (G.W.) : *J. Am. Acad. Dermatol.* 1982, 6, 317.
- [134]** Tennstedt D. Lachapelle JM. *Toxidermies Médicamenteuses : Quelques Entités d'Actualité; LOUVAIN MED.* 119: S64-S67, 2000.
- [135]** Zarder KR. Hypersensitivity reactions in neonates and infants. *Dermatol Ther* 2005; 18:160-75.
- [136]** Lawley T.J., Bielory L., Gascon P., Yancey K.B., Young N.S., Frank M.M. A prospective clinical and immunologic analysis of patients with serum sickness. *N. Engl. J. Med.* 1984 ; 311 : 1407-1413.
- [137]** Lonjou C., Borot N., Sekula P., Ledger N., Thomas L., Halevy S. , et al. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet. Genomics* 2008 ; 18 : 99-107.
- [138]** Pichichero ME, Pichichero DM. Diagnosis of penicillin, amoxicillin and cephalosporin allergy: reliability of examination assessed by skin testing and oral challenge. *J Pediatr* 1998; 132: 137-43.
- [139]** Hebert AA, Sigman ES, Levy ML. Serum sickness-like reactions from cefaclor in children, *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 805-8.
- [140]** Kearns GL, Wheeler JG, Childress SH, Letzig LG. Serum sickness-like reactions to defaclor: role of hepatic metabolism and individual susceptibility. *J Pediatr* 1994; 125: 805-11.

- [141] Vial T, Pont J, Pham E, Rabilloud M, Descotes J. Cefacolr-associated serum sickness-like disease: eight cases and review of the literature. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 910-4.
- [142] Knowles S.R., Shapiro L., Shear N.H. Serious adverse reactions induced by minocycline. Report of 13 patients and review of the literature *Arch. Dermatol.* 1996; 132: 934-939.
- [143] McCollom R.A., Elbe D.H., Ritchie A.H. Bupropion-induced serum sickness-like reaction *Ann. Pharmacother.* 2000; 34: 471-473
- [144] Herishanu Y. Rituximab-induced serum sickness *Am. J. Hematol.* 2002; 70: 329.
- [145] Schutgens R.E. Rituximab-induced serum sickness *Br. J. Haematol.* 2006; 135: 147.
- [146] Reynolds R.D. Cefaclor and serum sickness-like reaction *JAMA* 1996; 276: 950-951
- [147] King B.A., Geelhoed G.C. Adverse skin and joint reactions associated with oral antibiotics in children: the role of cefaclor in serum sickness-like reactions *J. Paediatr. Child Health* 2003; 39: 677-681.
- [148] D. Jullien, S. Grande, M. Faure ; *Toxidermies Médicamenteuses.* 2052; *La revue Du Praticien* 2000, 50.
- [149] Roujeau J.C., Stern R.S. Severe adverse cutaneous reactions to drugs *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 1272-1285.
- [150] N El Asri, R. Zehraoui ; S. de Pneumo. HMY. Vascularite secondaire à la pénicilline : à propos d'un cas ; *Revue Francaise d'Allergologie* 50 (2010) 327-338.
- [151] Heidary N., Naik H., Burgin S. Chemotherapeutic agents and the skin: An update *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008 ; 58 : 545-570.
- [152] Saiag P., Caumes E., Chosidow O., Revuz J., Roujeau J.C. Drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome) in patients infected with the human immunodeficiency virus *J. Am. Acad. Dermatol.* 1992; 26: 567-574.
- [153] Coopman S.A., Johnson R.A., Platt R., Stern R.S. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection *N. Engl. J. Med.* 1993 ; 328 : 1670-1674.

- [154] Tansuphaswadikul S., Aung S.E., Phonrat B., Kaewkungwal J., Pitisuttithum P. Maek-a-nantawat W. Predisposing factors for nevirapine toxicity among AIDS patients with low baseline CD4 count Asian Pac. J. Allergy Immunol. 2007; 25: 147-154.
- [155] Martin A.M., Nolan D., James I., Cameron P., Keller J., Moore C. , et al. Predisposition to nevirapine hypersensitivity associated with HLA-DRB1*0101 and abrogated by low CD4 T-cell counts AIDS 2005 ; 19 : 97-99.
- [156] Vitezica Z.G., Milpied B., Lonjou C., Borot N., Ledger T.N., Lefebvre A. , et al. HLA-DRB1 *01 associated with cutaneous hypersensitivity induced by nevirapine and efavirenz AIDS 2008; 22: 540-541.
- [157] Barbaud A. Toxidermies immunoallergiques chez l'immunocompétent. Encyclopédie médicochirurgicale, 2004, 98-478-A-10:1-7.
- [158] Barbaud A. Démarche diagnostique devant une toxidermie. Concours Médical 2003;125:1259-66.
- [159] Djien V, Bocquet H, Dupuy A, Revuz J, Roujeau JC. Symptomatology and markers of severity of erythematous drug reactions. Ann Dermatol Venereol 1999; 126:247-50.
- [160] Ghislain PD, Roujeau JC. Treatment of severe drug reactions: Stevens- Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. Dermatol Online J 2002; 8:5.

Serment

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم ابقر اط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفى الأول.
 - ◀ وأن لا أفشى الأسرار المعهودة إلي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.
- والله على ما أقول شهيد.

الطفح الجلدي الخطير من أصل دوائي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرفه

السيد: أيوب معروف

المزداد في: 26 دجنبر 1986 بمريوت

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب
الكلمات الأساسية: الطفح الجلدي المخاطي من أصل دوائي - الأعراض السريرية - طرق العلاج
تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس و مشرف

السيد: عبد الكريم محمودي

أستاذ في الإنعاش والتخدير

السيد: سيدي محمدحفي

أستاذ في الإنعاش والتخدير

السيد: عبد الكريم شوحو

أستاذ في الجراحة العامة

السيد: عبد الحميد ميساري

أستاذ في جراحة الأنف، الأذن والحنجرة

السيد: عبد السلام القرطوطي

أستاذ مبرز في علم الصيدلة السريرية

أعضاء