

Toxidermies



Pr Annick Barbaud

*Dermatology and Allergy department,
INSERM-IPLESP-
Medecine Sorbonne Université, APHP.6,
APHP- Tenon Hospital, Paris - France
annick.barbaud@aphp.fr*

No conflict of interest for this presentation

Manifestations d'hypersensibilité aux xénobiotiques : des mécanismes variés

Immunologiques

Allergiques (immunité adaptative)

IgE
dépendantes

Urticaire
Angioedème
Choc
anaphylactique

Un bilan allergologique peut être discuté
adapté à chaque présentation clinique

Non IgE dépendantes
→ HSR

EMP, EPF, Photo-
allergies,
PEAG, DRESS, NET

Non allergiques (immunité innée)

- Activation du complément
- Histaminolibération
- sécrétagogue IgG anti mrgprX2
 - curares (ex atracurium)
 - quinolones (ex ciprofloxacine)
 - Modèle murin*

Tests cutanés inutiles

Non immunologiques

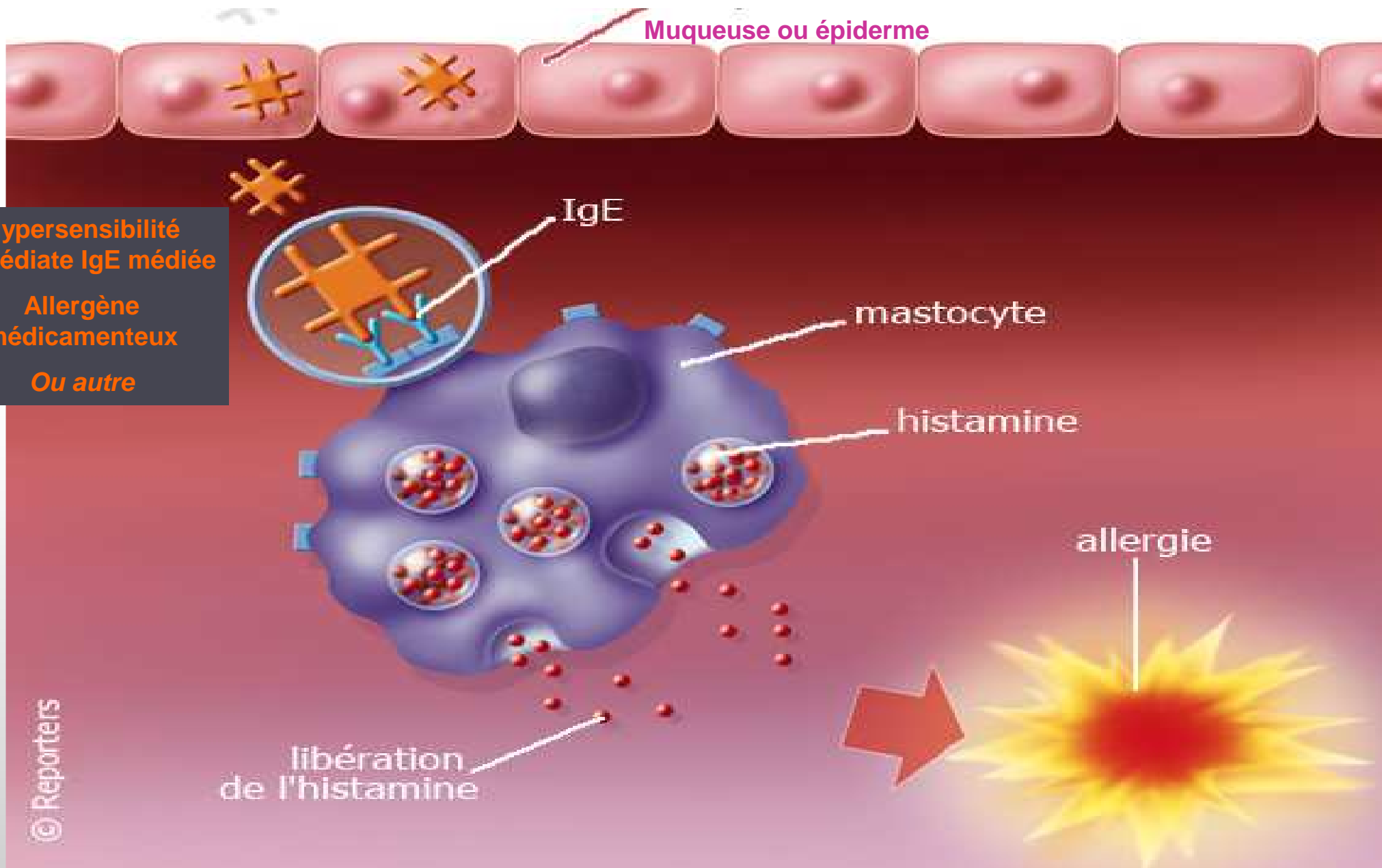
- Accumulation de bradykinines (angioedèmes aux IEC, sartans, en association glyptines)
- Perturbation du métabolisme de l'acide arachidonique par blocage de cox1 (AINS, paracétamol)

Tests cutanés inutiles

ET : chez différents patients un même médicament peut entraîner une urticaire, angioedème par mécanisme non immunologique ou allergique (ex AINS) par mécanisme allergique IgE médié ou non allergique (curares, quinolones)

*McNeil BD et al. *Nature*. 2015;519:237-41.

*Spoerl D et al. *Int J Mol Sci*. 2017;18. pii: E1223.



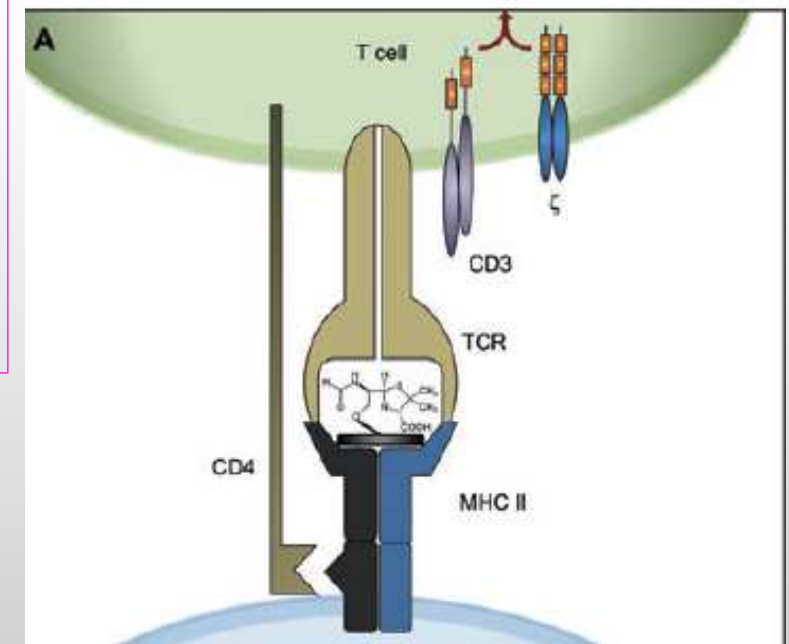
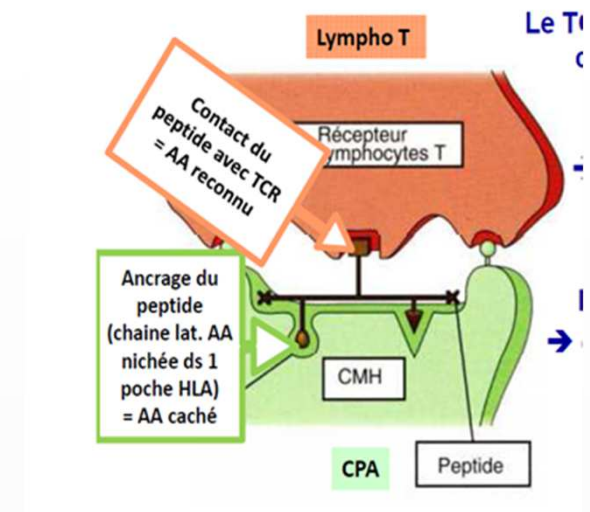
Hypersensibilité
immédiate IgE médiée

Allergène
médicamenteux

Ou autre

Reconnaissance de l'ag et activation des cellules T par les CPA

- Par présentation d'un haptène **après processing**, couplé à une molécule HLA :
 - HSR et tolérance aux ag : haptènes de l'eczéma de contact, médicaments
- Par reconnaissance directe par le TcR avec une molécules HLA, sans processing :
 - **médicaments** (dans des toxidermies par HSR)



Reconnaissance médicamenteuse : pi-concept

Classique : « modification du soi »

Pi-concept : médicament lié directement sans processing, au TcR d'un CD4+ (exemple SMX)

Pi-concept : fixation du médicament à un HLA-B, modification du HLA-B (stabilisé) : la CT CD8+ est activée

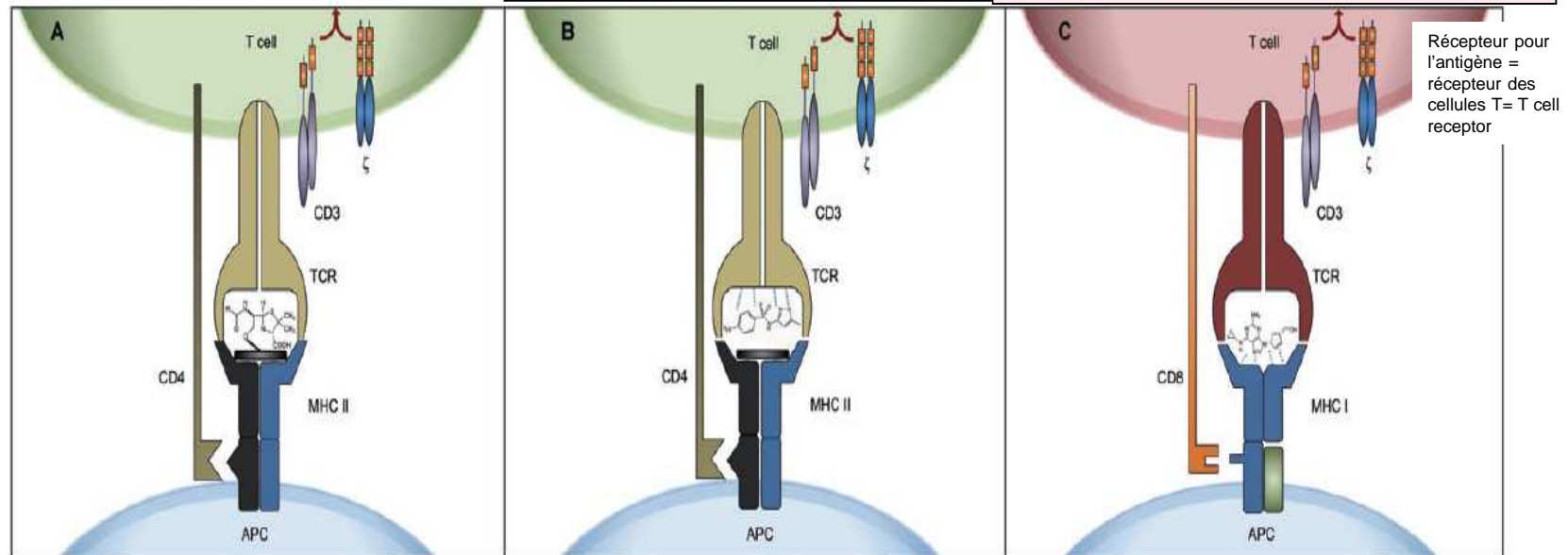
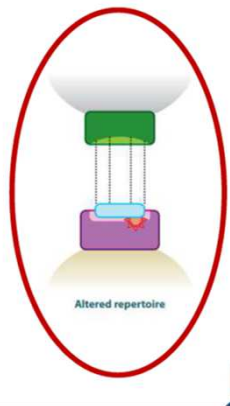
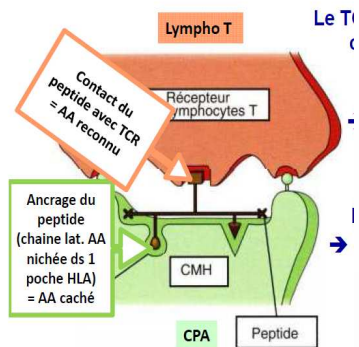


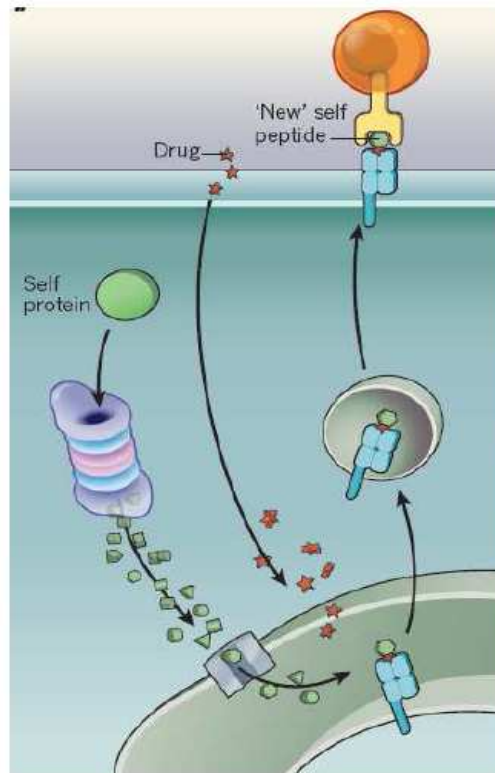
Figure 1

Hapten and p-i mechanism of drug recognition by T-cells. (A) Hapten model: the MHC embedded peptide is covalently modified by the drug, creating a new antigenic determinant. (B) p-i concept for CD4⁺ T-cell stimulations: the drug (shown as SMX in this example) may bind to the TCR. Activation of the T-cell requires the interaction with MHC-class II molecules. No strict HLA-restriction can be demonstrated [39]. (C) p-i concept for HLA-allele restricted CD8⁺ T-cell responses: the drug (shown as abacavir in this example) binds avidly, but non-covalently to allele specific HLA-B determinants [45]. This binding may stabilize the HLA-complex even without peptide. A CD8⁺ T-cell reaction against this drug-HLA complex will be developed. It can only occur if the HLA molecule binds the drug with sufficient affinity, explaining the exquisite HLA-allele association of this reaction



Syndrome d'hypersensibilité à l'abacavir

Base moléculaire de l'HS à l'abacavir (HSA) modification du répertoire des peptides présentés par HLA



Une dramatique erreur d'identification !

En présence d'une molécule HLA B*57:01
l'abacavir se fixe dans la poche F de cette dernière

→ Encombrement de la poche F

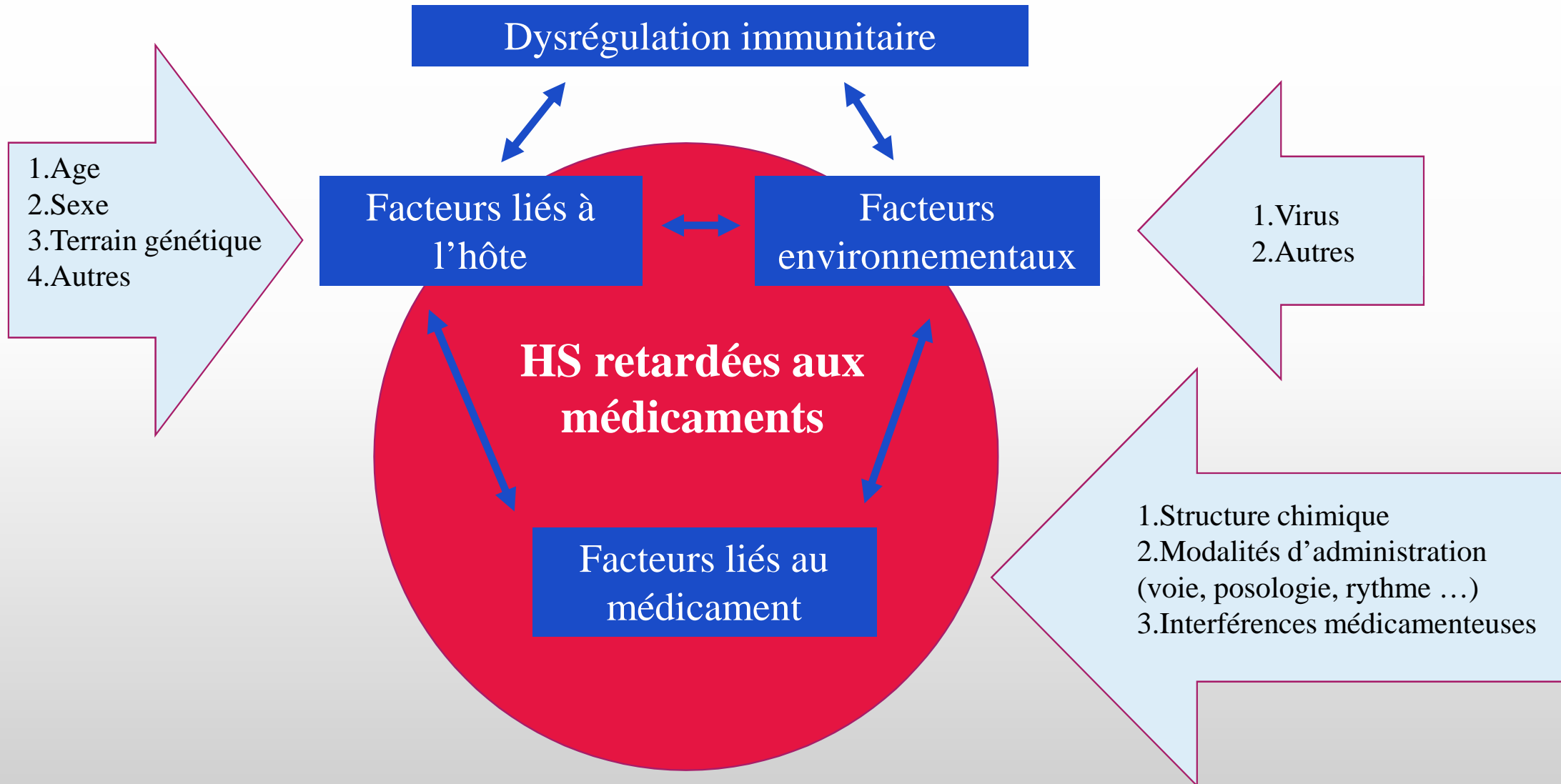
→ Changement des AA habituellement cachés
dans cette poche (Trp et Phe trop volumineux)

→ « Nouveau » peptide identifié à tort comme du
« non soi »

→ Réponse T cytotoxique et HSA

Ne pas prescrire d'abacavir si HLA B*57:01

Physiopathologie des hypersensibilités médicamenteuses



SSJ/Lyell : certains HLA
prédisposent aux
toxidermies graves

Dysrégulation immunitaire

DRESS
Un mariage
dangereux entre
virus et
médicaments

1. Age
2. Sexe
3. Terrain génétique
4. Autres

Facteurs liés à
l'hôte

Facteurs
environnementaux

1. Virus
2. Autres

HS retardées aux
médicaments

Facteurs liés au
médicament

1. Structure chimique
2. Modalités d'administration
(voie, posologie, rythme ...)
3. Interférences médicamenteuses

- La reconnaissance tient compte de la structure chimique tertiaire du médicament
- Les réactions croisées ne suivent pas la classification chimique thérapeutique

HS allergiques aux médicaments de type IV Réactions d'HS cutanée retardées et allèles HLA....

Des listes non exhaustives!

Des prédispositions
génétiques
prédisposent aux
toxidermies graves
dan certains groupes
ethniques

Drug	Molecular weight	Toxicity	HLA association	Odds ratio
Abacavir	286.3	Systemic hypersensitivity	B*57:01	960
Carbamazepine	236.2	SJS/TEN	B*15:02	>1000
Allopurinol	136.1	Severe cutaneous adverse reactions	B*58:01	>800
Flucloxacillin	453.9	Drug-Induced Liver Disease	B*57:01	81
Nevirapine	300.7	Rash-associated hepatitis	DRB1*0101 +CD4 >25%	18
		Hypersensitivity/rash	B*35:05	19
α -Lipoic acid	206.3	Insulin autoimmune syndrome	DRB*0406	Not known
D-penicillamine	149.2	Myasthenia gravis	DRB1:0101	Not known

Des HLA qui prédisposent aux toxidermies graves dans certains groupes ethniques

J ALLERGY CLIN IMMUNOL
VOLUME 136, NUMBER 2

PIRMOHAMED, OSTROV, AND PARK 237

J Allergy Clin Immunol. 2015 Aug;136(2):236-44.

A*31:01 Carbamazepine	A*33:03 Ticlopidine	A*68:01 Lamotrigine	A*02:06 Cold medicines	B*13:01 Dapsone Trichlorethylene	B*15:02 Carbamazepine Phenytoin
B*35:05 Nevirapine	B*44:03 Cold Medicines	B*56:02 Phenytoin	B*57:01 Abacavir Flucloxacillin	B*58:01 Allopurinol	C*04:01 Nevirapine
C*08:(01) Nevirapine	DRB1*07:01 Ximelagatran Lapatinib Asparaginase	DRB1*11:01 Statins	DRB1*13:02 Aspirin	DRB1*15:01 Lumiracoxib Co-amoxiclav	DQA1*01:02 Lumiracoxib
DQA1*02:01 Lapatinib	DQB1*02:01 Ximelagatran Clometacin	DQB1*05:02 Clozapine	DQB1*06:02 Co-amoxiclav Lumiracoxib	DQB1*06:04 Ticlopidine	DQB1*06:09 Aspirin

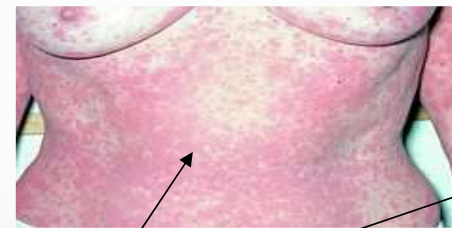
FIG 1. HLA associations reported with serious ADRs caused by many different drugs. This is not an exhaustive list of reported drug-HLA associations but illustrates that the pattern of drug-HLA-tissue injury interactions varies and that there is no general rule for predicting susceptibility.

Les toxidermies

Toxidermies = effets indésirables cutanés des médicaments

Type I, IgE dépendants,
Hypersensibilité « immédiate »

Type IV, médiée par les lymphocytes
Hypersensibilité « retardée »



Choc anaphylactique





HSI

Urticaire aigue médicamenteuse

- Papules œdémateuses prurigineuses et fugaces, disparaissant sans laisser de trace en moins de 24h
- Mais de nouvelles lésions peuvent apparaître si le patient est toujours exposé au médicament (ou dans les jours qui suivent l'arrêt – 5 demies vies)
- Peut accompagner un angioedème ou un choc anaphylactique
- L'urticaire aigue peut être due à un **Médicament** :
- délai compatible : **quelques secondes à quelques heures** après la plus récente prise du médicament.
- La prise bien tolérée du médicament plusieurs fois auparavant n'exclut pas une hypersensibilité immédiate à ce produit
- **Toutes les urticaires médicamenteuses ne relèvent pas d'un mécanisme allergique IgE médié**



Rechercher des signes de gravité :

Angio-œdème
Asthme, chute tensionnelle (choc anaphylactique)



Réactions anaphylactiques

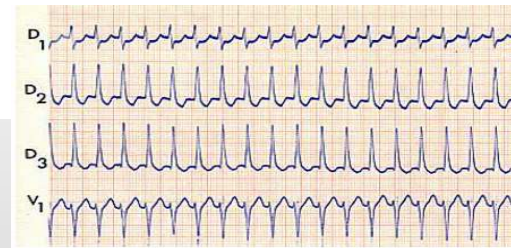
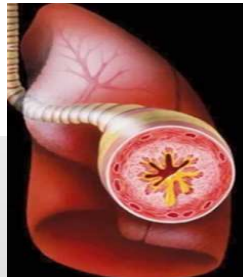
Rare mais grave +++ mis en jeu du pronostic vital
Prise en charge en fonction de la gravité



- I Signes cutanéomuqueux généralisés : érythème, urticaire, avec ou sans œdème
- II Atteinte multiviscérale modérée, avec signes cutanéomuqueux, hypotension artérielle* (chute systolique > 30 %) et tachycardie (> 30 %), hyper-réactivité bronchique (toux, difficulté ventilatoire)
- III Atteinte multiviscérale sévère menaçant la vie et imposant une thérapeutique spécifique = collapsus, tachycardie ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme; les signes cutanés peuvent être absents ou n'apparaître qu'après la remontée tensionnelle.
- IV arrêt circulatoire et/ou respiratoire

*Hypotension systolique chez l'enfant selon l'âge [5] :

- < 70 mmHg entre 1 mois et 1 an
- < 70 mmHg + (âge ≥ 2) entre 1 an et 10 ans
- < 90 mmHg entre 11 et 14 ans



Les signes dermatologiques peuvent manquer ou survenir après la remontée tensionnelle

URTICAIRE, ANGIOEDEME, Choc

- Certains relèvent d'une hypersensibilité immédiate médiée par les IgE
 - lors des réactions de grade >2 :
 - dosages de tryptase
 - tryptase (dans les 2 heures) comparée à la tryptase de base (prélevée >24h)
- Urticaires et angioedèmes ne sont pas tous allergiques
- Lors de la prise d'un médicament, ils peuvent être liés à une intolérance transitoire à un médicament en période d'infection virale
- Peuvent aggraver une urticaire chronique (opiacés, AINS...)
- Peuvent être pharmacologiques
 - Blocage de la cyclo-oxygénase 1 avec les AINS non sélectifs de Cox2
 - Angioedèmes bradykiniques : IEC, sartans, inhibiteurs de dipeptidyl peptidase IV (gliptines)

AINS

Type A :
commun, prédictible, dose-dépendant

Type B : Hypersensibilité médicamenteuse aux AINS
Imprévisible, chez un nombre limité de sujets

Allergiques (répondeurs sélectifs)

Non allergiques : cross-réactifs

HS immédiate
(urticaire, AO, choc
anaphylactique)
SNIUAA
Single NSAID-induced
urticaria/ angioedema or
anaphylaxis

HS retardée

NIDHR
NSAIDs-induced
delayed
hypersensitivity
reactions

Asthme exacerbé par les
AINS, syndrome de Widal

NERD
NSAIDs exacerbated
respiratory disease

Urticaire chronique (ou AO)
aggravée

NECD
NSAIDs exacerbated
cutaneous disease

Urticaire (ou AO)
aigüe induite

NIUA
NSAIDs induces
urticaria-angioedema

Tests cutanés (à discuter)

10 % ont des syndromes de chevauchement

Tests cutanés inutiles, TPO (aspirine ou alternatives)

Urticaire et angioedème : Diagnostic différentiel

Mastocytose

Avec signe de Darier
Urticaire pigmentaire

Maladie de Still (lésions peu mobiles, arthralgies, fièvre, non prurigineux)

Protoporphyrurie érythropoïétique (déficit en ferrochelatase deficiency, sur le Chromosome 18):
Érythème et œdème distal, douloureux récidivants (photoinduced erythema)



M. Mizawa et al. BrJD 2016

Erythème et souvent œdème des extrémités photo-induits





2ème présentation : Vasculite Purpurique (HS type III)

- Purpura vasculaire
+ papules érythémateuses
 - lésions urticariennes
 - ulcérations
 - bulles hémorragiques
- **Atteinte rénale**
- Rôle des **CIC**, consommation du complément
- Histologie : vasculite leucocytoclasique
- **Aucun test, réintroduction interdite**







3^{ème} présentation : exanthème maculo-papuleux sans bulle



Exanthème maculo-papuleux

- 
- 
- **24 h à 10 j** après le début du traitement
 - Macules et/ou papules, **FIXES**
 - Prurit inconstant
 - *A différencier d'une éruption virale !*
 - Chez l'adulte le plus souvent médicamenteux (sauf MNI) chez l'enfant le plus souvent viral
 - Lors d'une ré-exposition le délai peut être plus court
 - A l'arrêt du médicament régression en 1 à 2 semaines



Les exanthèmes de la MNI s'accompagnent parfois d'une hypersensibilité persistante aux bêtalactamines !

10 patients (4 garçons, 6 filles, âge moyen 8,1 ans) avec MNI et rash

TABLE I. Clinical features of the patients and results of the *in vivo* and *in vitro* tests

Patient no.	Sex/age (y)	Reaction	Timing of the reaction	Time interval	PTs	IDs	LTT	TCLs
1	M/3	SJS	10 d	2 y	neg	neg	neg	pos
2	F/12; 15	MPE*	1 d	2 y	n.p.	neg	pos	pos
3	F/12; 15	MPE*	1 d	6 mo	pos (48 h)	pos (24 h)	pos	pos
		MPE*	3 d	4 y				
4	M/4	DRESS	15d	6 mo	n.p.	neg	neg	pos
			8 d	2 y	n.p.	neg	pos	pos
5	M/3	U-V	8 d	2 y	n.p.	neg	pos	pos
6	F/4	SJS	12 d	6 mo	n.p.	neg	neg	neg
7	M/11; 13	MPE*	2 d	3 y	pos (48-72 h)	pos (72 h)	pos	pos
		DRESS	2 d	6 mo				
8	F/8	MPE†	4 d	6 mo	n.p.	pos (24 h)	neg	neg
9	F/11	MPE†	1 d	2 y	n.p.	neg	neg	neg
10	F/17	U-V	7 d	6 mo	n.p.	neg	pos	pos

Ten children with skin rash after AX/CL treatment during EBV infection were screened *in vivo* by means of patch (PTs) and intradermal (IDs) tests with AX/CL and *in vitro* by means of lymphocyte transformation test (LTT) or induction of drug-specific short-term T-cell lines (TCLs) to assess drug sensitization. The timing of the reaction indicates the time interval between administration of the culprit drug and the adverse reaction. The time interval indicates the time between the adverse reaction and the allergic workup. AX, Amoxicillin; CL, clavulanic acid; DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptom; EBV, Epstein-Barr Virus; MPE, maculopapular exanthema; neg, negative; n.p., not performed; pos, positive; SJS, Stevens-Johnson Syndrome.

*Trunk, upper and lower limbs involving but face-sparing MPE.

†Generalized face-including MPE.

- Population de Dibek Misirlioglu
- 20 rash lors d'une MNI sous AB
- 3/10 testés sont sensibilisés à l'AMX-acide clavulanique (30%)
- 5/10 non testés feront un exanthème lors de la reprise ultérieure d'AMX-acide clavulanique !

Causes des EMP : TOUS LES MEDICAMENTS, les plus fréquents : Béta-lactamines, produits de contraste iodés, autres antibiotiques, anti-convulsivants

Dans 107/612 cas d'EMP, un médicament pouvait être formellement identifié

Table 2 Drugs implicated for specific types of clinical drug reaction. Because some patients showed more than one reaction pattern the number (n = 113) is higher than the number of cases (n = 107)

Clinical diagnosis	Number of reactions (%)	Culprit drugs
Maculopapular eruption	69 (61.1)	Metamizole sodium, 11; co-amoxiclav, 9; cefamandole, 4; iodixanol, 4; diclofenac, 3; penicillin, 3; acetylsalicylic acid, 2; amoxicillin, 2; Betadine® (iodine), 2; co-trimoxazole, 2; clarithromycin, 2; clavulanic acid, 2; clotrimazole, 2; hydroxychloroquine, 2; meglumine ioxithalamate, 2; prednisolone, 2; acemetacin, 1; additives, 2 (1 colour of Bilol® tablets); atorvastatin, 1; atracurium besylate, 1; cefazolin, 1; ceftriaxone, 1; chloroquine, 1; clindamycin, 1; esomeprazole, 1; flurazepam, 1; heparin, 1; imipenem, 1; indometacin, 1; iomeprol, 1; ioxaglate, 1; levofloxacin, 1; metformin, 1; nadroparin, 1; phenobarbital, 1; Pretuval® (dextromethorphan, pseudoephedrine, paracetamol), 1; piroxicam, 1; polymyxin B, 1; tolperisone, 1; vancomycin, 1
Urticaria	12 (10.6)	Amoxicillin, 2; iodixanol, 2; penicillin, 2; acetylsalicylic acid, 1; Ciprofloxacin, 1; imipenem, 1; metamizole sodium, 1; terbinafine, 1; valsartan, 1
SJS/LYELL/TEN	7 (6.2)	Acetylsalicylic acid, 1; ampicillin, 1; carbamazepine, 1; ciprofloxacin + vancomycin, 1; ethambutol, 1; lamotrigine, 1; nevirapine, 1
Vasculitis	4 (3.5)	Amiodarone, 1; diclofenac, 1; ibuprofen, 1; trimipramine, 1
AGEP	5 (4.4)	Imipenem, 1; metamizole sodium, 1; methylphenidate, 1; penicillin, 1; venlafaxine, 1
Bullous eruption	4 (3.5)	Betadine®, 1; diclofenac, 1; metamizole sodium, 1; pantoprazole, 1
Pustular eruption	3 (2.7)	Metamizole sodium, 2; unknown drug, 1
Erythema only	3 (2.7)	Diclofenac, 1; metamizole sodium, 1; phenoxymethylpenicillin, 1
DRESS	2 (1.8)	Carbamazepine, 1; imipenem/vancomycin, 1
Fixed drug eruption	1 (0.9)	Propranolol, 1
Miscellaneous	3 (2.7)	Dalteparin, 1; glatiramer acetate, 1; nadroparin, 1
Total	113 (100)	

SJS, Stevens–Johnson syndrome; TEN, toxic epidermal necrolysis; LYELL, Lyell syndrome; AGEP, acute generalized exanthematous pustulosis; DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms.

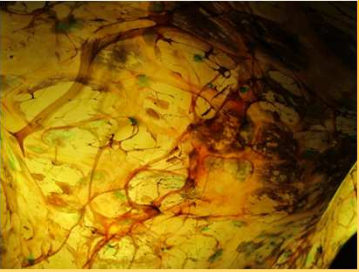


Symmetric drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE) : exanthème flexural

[Hausermann P](#) et al Contact Dermatitis 2004;51:297-310.

- Quelques heures à quelques jours après le début du traitement responsable
- 1- Exposition à un médicament administré par voie systémique, premières doses ou doses répétées (à l'exception des allergènes de contact)
- 2- Erythème nettement délimité de la région fessière / périanale et / ou en forme de V de la région inguinale / périgénitale
- 3- Atteinte d'au moins un autre pli
- 4- Symétrie des zones touchées
- 5- Absence de symptômes et de signes systémiques
- Causes: bêtalactames, chimiothérapies et beaucoup d'autres





Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)



Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)



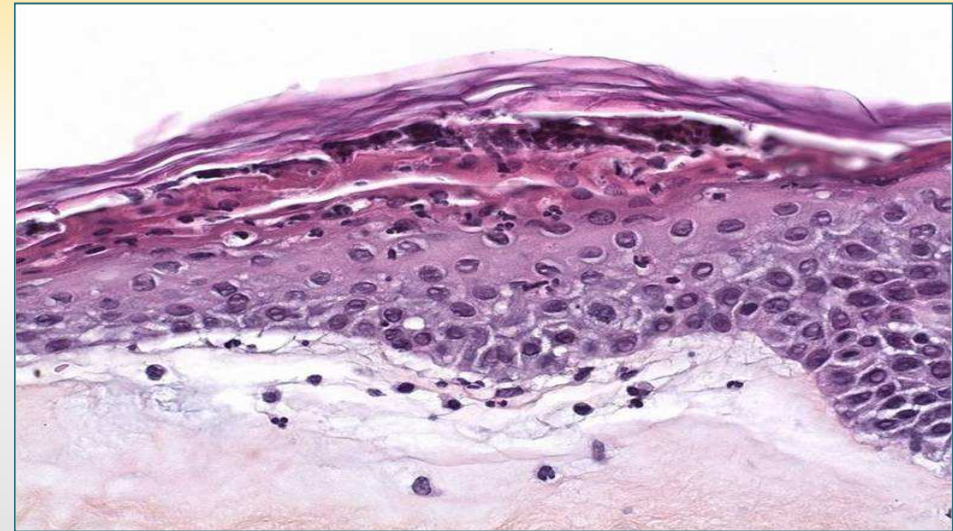
- Dans la semaine qui suit le début du traitement inducteur
- 1) Exanthème scarlatiniforme
- 2) + Pustules aseptiques < 5 mm de diamètre
- 3) Fièvre
- 4) Hyperleucocytose à PNN ($> 7.0 \times 10^9 L^{-1}$)
- 5) Pustules sous cornées ou intra-épidermiques sur la biopsie

Peut débuter ou prédominer dans les plis



Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)

- 4) Pustules sous cornées ou intra-épidermiques sur la biopsie (parfois avec vasculite leucocytoclasique)
- 5) Régression spontanée en moins de 15 jours avec desquamation



PEAG

Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bavinck JN, Naldi L, Mockenhaupt M, Fagot JP, Roujeau JC. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol.* 2007;157:989-96.

CAUSES

Etude multinationale cas–contrôle (EuroSCAR): **97 cas communautaires** validés de **PEAG** et 1009

Table 3 Drugs highly associated with AGEP

Drug or coalition	AGEP (n = 97) n (%)	Controls (n = 1009) n (%)	OR ^a	95% CI		% of cases with recent use of other 'highly suspected' drugs ^b
Pristinamycin	10 (10)	0	∞	26	∞	10
Aminopenicillins	18 (19)	17 (2)	23	10	54	17
Quinolones	9 (9)	5 (0.5)	33	8.5	127	33
(Hydroxy)chloroquine	7 (7)	2 (0.2)	39	8.0	191	0
Sulphonamides	4 (4)	0	∞	7.1	∞	0
Terbinafine	4 (4)	0	∞	7.1	∞	25
Diltiazem	7 (7)	10 (1)	15	5.0	48	0

^aMultivariate OR if at least three cases and three controls exposed, otherwise univariate; ^brecent use of other 'highly suspected' drugs (i.e. any other drug listed in the table).

AGEP, acute generalized exanthematous pustulosis; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

L'atteinte viscérale dans la PEAG est possible

Etude rétrospective sur 78 cas (effet centre)



58 cas de PEAG : 35 « probables » et 23
« certains »



10 avaient une atteinte systémique

- hépatique (n = 7)
- rénale (n = 6)
- pulmonaire (n = 2)
- agranulocytose (n = 1)



Pustulose exanthématique aiguë généralisée



Score de validation rétrospective de PEAG

Interprétation

Score ≤ 0 : PEAG exclue
 Score 1-4 : PEAG possible
 Score 5-7 : PEAG probable
 Score 8-12 : PEAG certaine

A. MORPHOLOGIE

a. Pustules :	
i. Typiques (douzaines de pustules < 5mm de diamètre, non folliculaires)	+ 2
ii. Compatibles (pas typiques mais pas fortement évocatrices d'une autre maladie)	+ 1
iii. Non évaluables (l'aspect ne peut être jugé : stade tardif par exemple)	0
b. Erythème	
i. Typique	+ 2
ii. Compatible	+ 1
iii. Non évaluables	0
c. Distribution	
i. Typique	+ 2
ii. Compatible	+ 1
iii. Non évaluables	0
d. Desquamation post-pustuleuse	
i. Oui	+ 1
ii. Non/Non évaluables	0

B. EVOLUTION

a. Atteinte muqueuse	
i. Oui	- 2
ii. Non	0
b. Survenue brutale (≤ 10 jours)	
i. Oui	0
ii. Non	- 2
c. Guérison ≤ 15 jours	
i. Oui	0
ii. Non	- 4
d. Fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$	
i. Oui	+ 1
ii. Non	0
e. Polynucléaires neutrophiles $\geq 7000/\text{mm}^3$	
i. Oui	+ 1
ii. Non	0

C. HISTOLOGIE

a. Evocatrice d'une autre pathologie	- 10
b. Pas d'histologie/non représentative	0
c. Exocytose de polynucléaires neutrophiles	+ 1
d. Pustules non spongiformes sous-cornées et/ou intraépidermiques avec œdème du derme papillaire ou pustules spongiformes sous-cornées et/ou intraépidermiques sans œdème papillaire	+ 2
e. Pustules spongiformes sous-cornées et/ou pustules intraépidermiques avec œdème	+ 3

Pour différencier une PEAG d'une autre toxidermie, rétrospectivement vous pouvez utiliser ce score Regiscar.

Diagnostic différentiel de la PEAG : le psoriasis pustuleux

- Interrogez sur les antécédents de poussées de psoriasis pustuleux
- Mais les mêmes anomalies (expression l'IL-36, forte expression d'IL-8) sont retrouvées dans le psoriasis pustuleux ... et dans la PEAG !

HS Song, et al

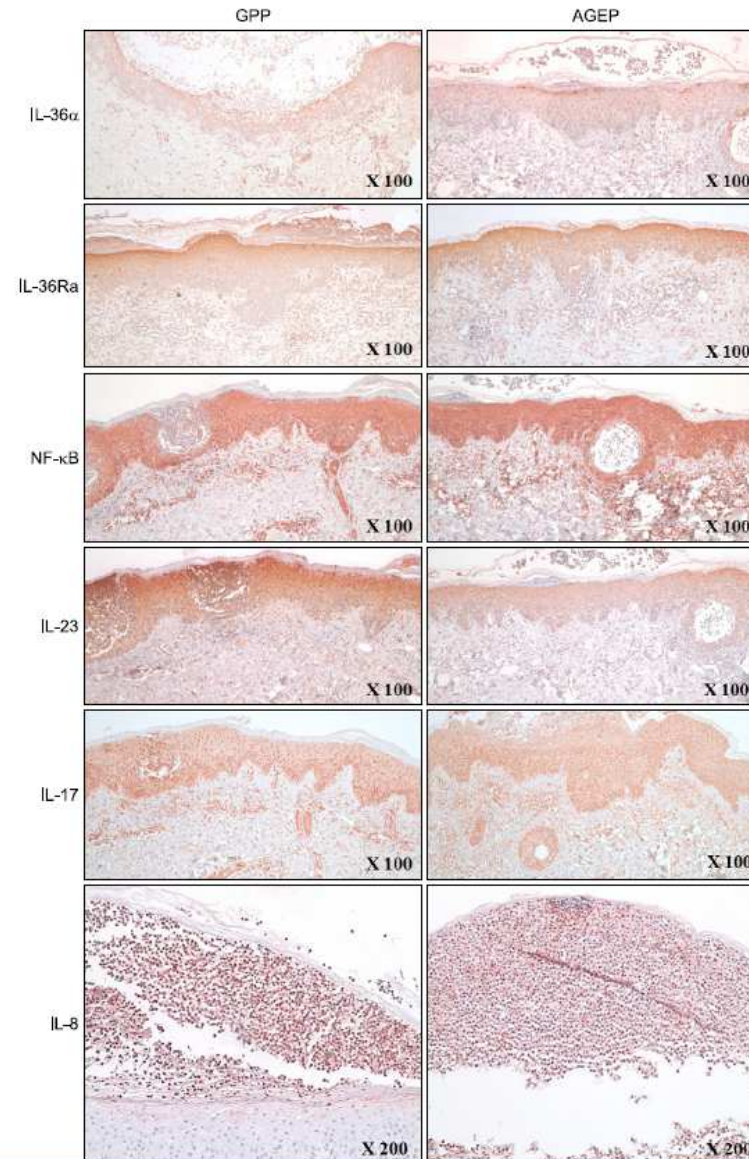


Fig. 1. The expression of cytokines and its receptor in GPP and AGEP. GPP: generalized pustular psoriasis, AGEP: acute generalized exanthematous pustulosis, IL: interleukin, IL-36Ra: IL-36 receptor antagonist, NF- κ B: nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells.

Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms : DRESS

- Un exanthème maculo-papuleux qui commence longtemps après le début du traitement (en général 3 semaines à 2 mois)
- Attention il existe des DRESS à délai court !
- Qui est grave car associé à des atteintes viscérales
- Qui dure longtemps
- Qui est du à une hypersensibilité retardée au médicament + à une forte inflammation liée à des réactivations virales de la famille des herpes virus

Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms : DRESS

- **3 semaines à 2 mois** après le début du traitement inducteur (moyenne 3 semaines)
- Eruption cutanée : EMP ou érythrodermie (87%),
- oedème du visage ferme et durable
- Fièvre $> 38^{\circ}\text{C}$
- Polyadénopathie
- Hépatosplénomégalie

Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms : DRESS

- Anomalie de la NFS
 - Hyperlymphocytose ou lymphopénie
 - Hyperéosinophilie > 1500
 - Thrombopénie
- Décès dans 10% des cas



DRESS: atteintes systémiques

- **Dysfonctionnement hépatique (75%)**

29/33 DRESS / DIHS avait un dysfonctionnement du foie

Atteinte hépatique modérée à sévère de type hépatocellulaire, pouvant aussi être cholestatique, ou mixte, ¹

- **Dysfonctionnement rénal (37%)**

- **Poumons: pneumopathie interstitielle (32%)**

- **et moins fréquents intestin, pancréas et les systèmes nerveux périphérique et central**

- **Faites attention à l'hypotension**

Sur 24 patients avec DRESS, 10 étaient hypotendus (5 avec dysfonctionnement du myocarde) ³

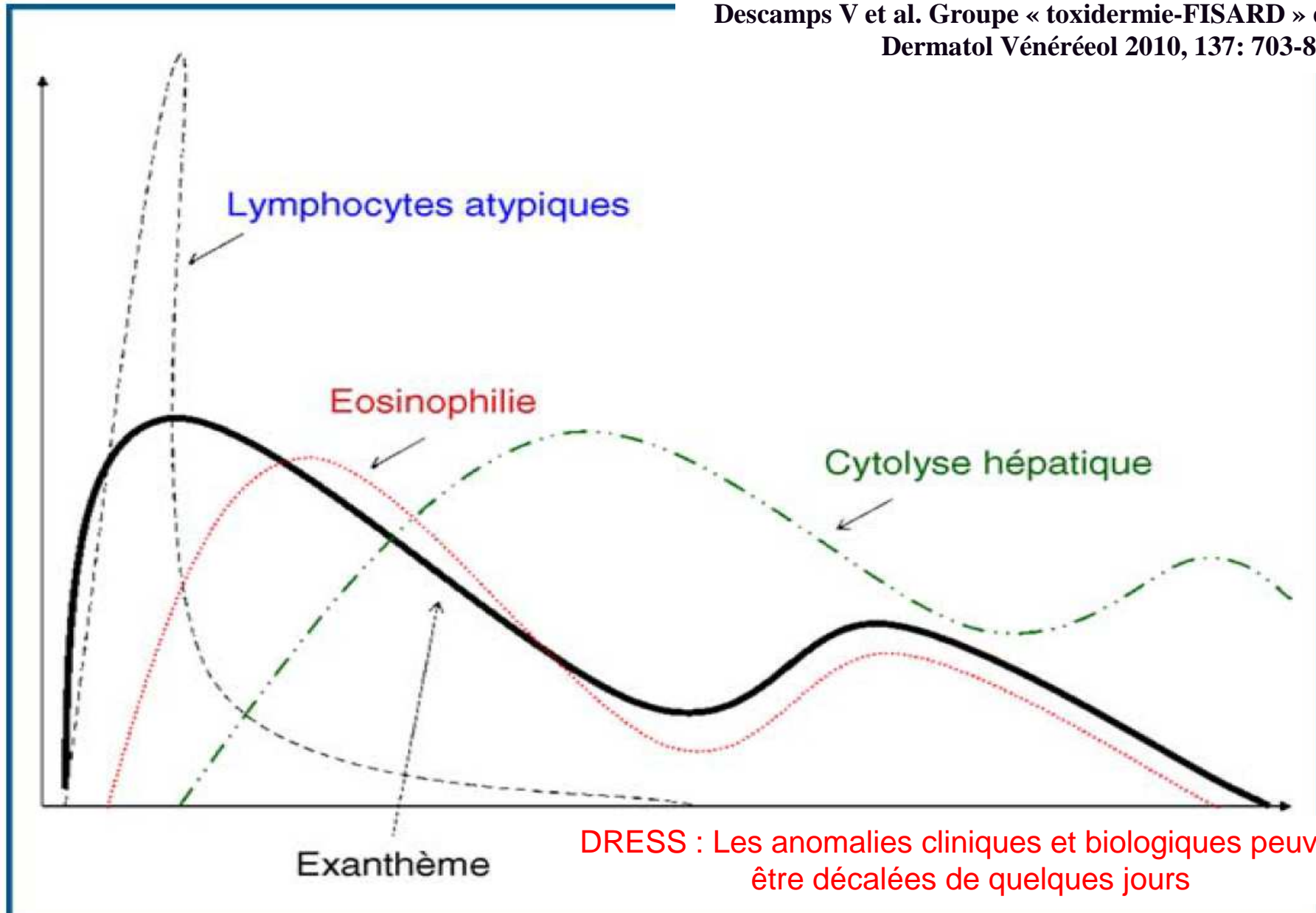
Chez 21 patients admis à l'USI avec un diagnostic confirmé de DRESS, le tableau clinique le plus souvent observé était un choc (15 cas) sans aucun processus bactériologique. ⁴

1.Lee T et al. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:407-15

2.Roujeau JC et al. *Immunol Allergy Clin N Am* 2014, 34: 473–487

3.Ben M'rad M et al. *Medicine (Baltimore)* 2009, 88:131-140.

4.Kimmoun A et al. *Shock*. 2013;40:387-91.



Kardaun SH et al and The **RegiSCAR** study group. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol.* 2013 Jul 16.

DRESS : les causes les plus fréquentes

117 cases were validated as probable or definite DRESS

Exposure	cases	median	interquartile range
At least one drug	115 (98%)		
Total number of drugs used	634	4	2-7
Causality	cases	drugs	
Very probable	39 (33%)	39	
Probable	54 (46%)	57*	
Possible	10 (9%)		
undetermined	5 (4%)		
unlikely	7 (6%)		
No drug use	2 (2%)		
Associated (very) probable drugs		median latency	interquartile range
AED	41 (35%)**		
- carbamazepine	23	29	20-36
- phenytoin	8	29	27-37
- lamotrigine	8	27	20-34
- oxcarbazepine	2	n.a.	n.a.
- phenobarbital	2	n.a.	n.a.
Allopurinol	21 (18%)	20	17-30
Sulphonamides	14 (12%)		
- sulfasalazine	8	20	18-25
- dapsone	3	n.a.	n.a.
- sulfamethoxazole-trimethoprim	2	n.a.	n.a.
- sulfadiazine	1	n.a.	n.a.
Antibiotics	13 (11%)		
- vancomycin	7	17	13-21
- minocyclin	4	20	17-26
- amoxicillin	1	n.a.	n.a.
- ampicillin/sulbactam	1	n.a.	n.a.
Other drugs***	5 (4%)	26	25-28

Et les IPP, les PCI

n.a.: not applicable

* Equally suspected high notorious drugs in the same case: allopurinol/fluidione, oxcarbazepine/phenobarbital, and carbamazepine/phenytoin.

DRESS: des réactivations virales

- **Réactivation des herpes virus,**
 - Sérologies inutiles
 - Faire des **PCR** pour mettre en évidence des répllication de :
 - **Human herpes virus (HHV) 6**
 - **Epstein Barr virus**
 - **Cytomegalovirus**

Table 2 Scoring system for classifying HSS/DRESS cases as definite, probable, possible or no case

Score	-1	0	1	2	Min.	Max.
Fever ≥ 38.5 °C	No/U	Yes			-1	0
Enlarged lymph nodes		No/U	Yes		0	1
Eosinophilia		No/U			0	2
Eosinophils			$0.7-1.499 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$	$\geq 1.5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$		
Eosinophils, if leucocytes $< 4.0 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$			10-19.9%	$\geq 20\%$		
Atypical lymphocytes		No/U	Yes		0	1
Skin involvement					-2	2
Skin rash extent (% body surface area)		No/U	> 50%			
Skin rash suggesting DRESS	No	U	Yes			
Biopsy suggesting DRESS	No	Yes/U				
Organ involvement ^a					0	2
Liver		No/U	Yes			
Kidney		No/U	Yes			
Lung		No/U	Yes			
Muscle/heart		No/U	Yes			
Pancreas		No/U	Yes			
Other organ		No/U	Yes			
Resolution ≥ 15 days	No/U	Yes			-1	0
Evaluation of other potential causes						
Antinuclear antibody						
Blood culture						
Serology for HAV/HBV/HCV						
Chlamydia/mycoplasma						
If none positive and ≥ 3 of above negative			Yes		0	1
Total score					-4	9

U, unknown/unclassifiable; HAV, hepatitis A virus; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus. ^aAfter exclusion of other explanations: 1, one organ; 2, two or more organs. Final score < 2, no case; final score 2-3, possible case; final score 4-5, probable case; final score > 5, definite case.

Tout exanthème avec œdème du visage ou éosinophilie n'est pas un DRESS !

Calculez toujours le Score Regiscar du DRESS.

Kardaun S et al. British Journal of Dermatology 2007 156: 575.

Il existe des DRESS
Avec un délai court de
survenue après
administration du
produit

C'est le cas des DRESS
dus aux
PCI

41 patients avec DRESS (Score
Regiscar >5)

Analyse du délai de survenue en
fonction du produit responsable

Table 2. Culprit drug according to the occurrence of DRESS.

Classes of culprit drugs	Delay ≤15 days (n) 14	Mean (range) or delay ^a , d	Delay >15 days (n) 27	Mean (range) or delay ^a , d
<i>Antibiotics</i>	Amoxicillin (4) Ceftriaxone (2)	8.25 (6-11) 10.5 (6-15)	Ceftriaxone (1) Isoniazid (1) Piperacillin-tazobactam (1) Vancomycin (1)	17 20 27 23
<i>Iodinated contrast media</i>	Iohexol (2) Iomeprol (1) Ioversol (2)	2 (2) 2 6.5 (6-7)	-	-
<i>Uric acid inhibitor</i>	-	-	Allopurinol (8)	31.4 (21-45)
<i>Anticonvulsants</i>	-	-	Carbamazepine (4) Lamotrigine (6)	29.7 (21-36) 33.3 (20-50)
<i>Intestinal anti-inflammatory</i>	-	-	Sulfasalazine (2)	35 (24-46)
<i>Antifungal</i>	-	-	Fluconazole (1)	24
<i>Neuroleptic</i>	Olanzapine (1)	6 (6)	-	-
<i>Antiretroviral therapies</i>	Abacavir (1)	10	Etravirine (1)	21
<i>Anticoagulant</i>	-	-	Fluindione (1)	22
<i>Protein kinase inhibitor</i>	Vemurafenib (1)	13	-	-

d: days, ^a: mean (and range) or delay when only 1 case was reported with the drug

Soria A, Bernier C, Veyrac G, Barbaud A, Puymirat E, Milpied B. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) may occur within two weeks of drug exposure: a retrospective study. J Am Acad Dermatol. 2019 Sep 25.

DRESS : attention aux Réactivités multiples médicamenteuses

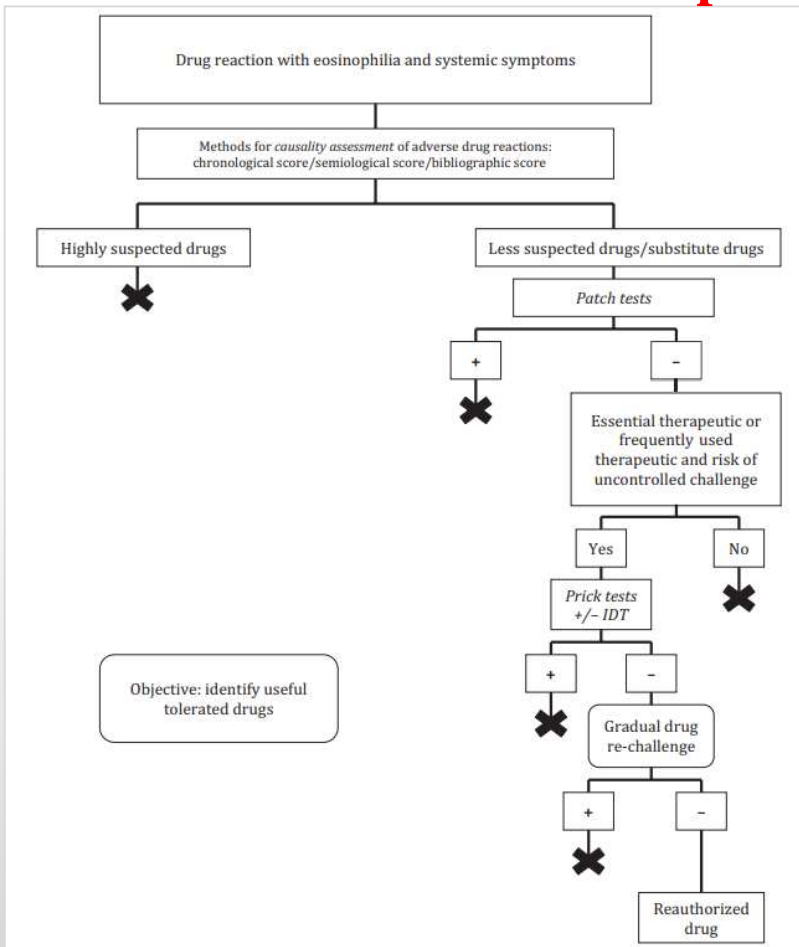
- L'hypersensibilité à plusieurs médicaments prescrits avant et pendant le traitement par DRESS n'est pas rare dans le DRESS
- Avec des patch tests médicamenteux positifs chez 13 / 72 DRESS (18%)¹
- versus 7/1925 (0,3%) dans les toxidermies non graves²
- Parmi 33 cas de DRESS avec chronologie précise connue + tests + réintroduction séquentielle lente des médicaments peu suspect : 66% des cas avaient une réactivité multiple (en incluant les suspicions sur des critères chronologiques) ou 45% des cas avec tests positifs avec différentes classes médicamenteuses.

¹ Barbaud A et al. Br J Dermatol 2013

² Studer et al. Ann Dermatol Venereol 2012

Desroche T et al. Clin Exp Allergy 2019, 49: 924-8

Réintroductions lentes et progressives des médicaments les moins suspects (avec tests négatifs) arrêtés lors d'un DRESS seulement par des équipes hyper-spécialisées dans la prise en charge des toxidermies graves



Méthode

- Réintroduction ambulatoire, 1 dose par semaine, avec surveillance clinique et biologique hebdomadaire
- > 6 mois après disparition du DRESS
- 10^{-5} de la dose totale, 10^{-4} , 10^{-3} , 10^{-2} , 10^{-1} , 4:10, pleine dose.

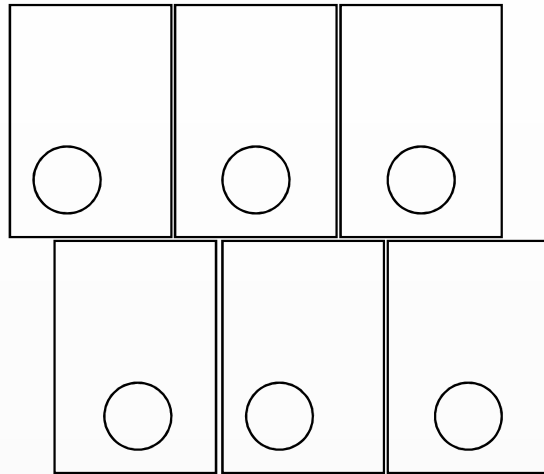
Résultats

- 91 re-challenges (33 patients) : 64 provocations et 27 substitutions
- Antibiotiques : 53,8%, antalgiques (15,4%), PCI (7,7%)
- 79 réintroductions bien supportées, 1 interrompue pour pb intercurrent
- **11 (10,6%) re-challenges positifs**, 1 seul avec réactivation modérée du DRESS (rifampicine).
- **Fréquence de multi-sensibilisation** (imputabilité + tests positifs + réintro progressive +) = 20/33 patients **(60,6%)** !

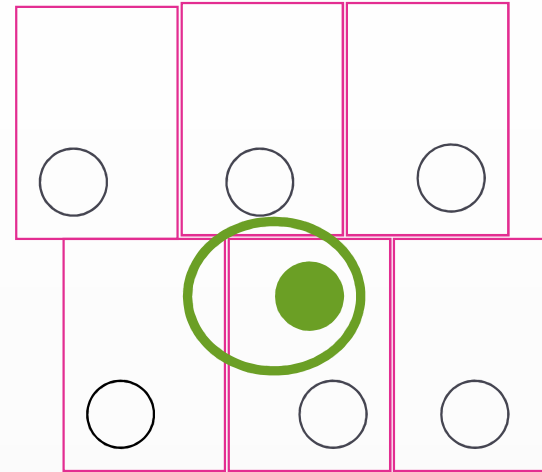


4^{ème} présentation :
Toxidermies bulleuses

Erythème pigmenté fixe



Peau saine



Peau lésée

	Peau saine	Peau lésée
Expression d'ICAM1 :	-	+
Présence de cellules T CD8+ :	-	+ (prolongée)
Tests épicutanés :	-	+
Apoptose kératinocytaire		Fas (K) – Fas ligand (CD8+)

Toxidermie avec des bulles

Erythème pigmenté fixe

- Dans les heures ou jours suivant la prise du médicament
- Lésions ovalaires bien limitées
- Symétriques
- Erythémateuses ou violacées parfois bulleuses en leur centre
- Disparaissent en laissant une pigmentation (inconstante : fixed drug eruption)
- Réapparaissent toujours sur les mêmes sites en cas de reprise du médicament



ERYTHEME PIGMENTE FIXE : une toxidermie bien limitée qui récidive sur les mêmes sites



Photo collection CHU de Nancy Photo collection CHU de Nancy Photo collection CHU de Nancy

Rechute sur les mêmes sites



Photo collection CHU de Nancy Photo collection CHU de Nancy Photo collection CHU de Nancy

Novembre 2006



Février 2007

EPF bulleux généralisé



Erythème Pigmenté Fixe Bulleux Généralisé

- Grands placards érythémateux à bordures bien limitées,
- Avec des bulles, atteignant au moins 10% de la surface cutanée,
- Touchant au moins 3 des 6 sites anatomiques.
- Sans exanthème entre les lésions
- Chez des sujets âgés (âge moyen 70 ans).
- L'atteinte muqueuse est rare et il n'y a jamais d'atteinte conjonctivale.
- Une étude Régiscar, soulignait le mauvais pronostic, ce qui n'est pas confirmé par d'autres études.



Cho YT et al. JAAD 2014;70:539-48.



Lipowicz S et al. Br J Dermatol. 2013;168:726-32.

Ne pas faire de test de provocation

Différences entre érythème pigmenté fixe bulleux généralisé et nécrolyse épidermique toxique (S. De Stevens Johnson ou Syndrome de Lyell)



EPF bulleux généralisé

NET

Age	Sujet > 60 ans	Pas d'âge particulier
Atteinte cutanée	Érythème récidivant, bien délimité Pas d'exanthème entre les plaques décollées lésions avec des bulles, atteignant au moins 10% de la surface cutanée, touchant au moins 3 des 6 sites anatomiques.	Erythème en nappe Larges décollements cutanés Exanthème généralisé
Atteinte des muqueuses	Rare et jamais conjonctival	Oui
Délai d'apparition	<48h	4 jours à 30 jours
Etat général	Conservé	Altéré
Ana-path	plus de PN éosinophiles et de mélanophages	Atteinte extra cutanée

Erythème pigmenté fixe : principaux médicaments responsables en France

Drug class	INN	Case	Total
Antibiotics	Trimethoprim ^{o+}	1	13
	Pefloxacin ⁺	1	
	Pristinamycin ⁺	2	
	Amoxicillin ^{ooo^ox}	4	
	Clavulanic acid + Amoxicillin ^{ox}	1	
	Ceforoxin ^o	1	
	Ofloxacin ^{ox}	2	
	Fluoroquinolone unspecified ^o	1	
NSAIDS	Naproxen ^o	2	15
	Piroxicam ^{oooo^o+xx}	7	
	Diclofenac ^o	1	
	Tenoxicam ^{oo+}	2	
	Ibuprofen	1	
	Niflumic Acid ^{oo}	2	
Mycolytics	Carbocystein ^{oooo+}	4	4
Analgesics	Paracetamol ^{oooo^o+xx}	9	9
Anti histaminic	Hydroxyzin ^o	3	3
Others	Tetrazepam	1	13
	Buflomedil	1	
	Heparin	1	
	Carbamazepine ^o	1	
	Thiocolchicin ^{ox}	3	
	Mesocain ^{ox}	1	
	Influenza vaccine ^o	1	
	Iode	1	
	Eye drops	1	
	Alpha-tocopherol ^o	1	
	Ginseng ^o	1	
Unknown	2	2	

^oprevious events; ⁺ positive patch test; ^x negative patch test; INN: International Nonproprietary Names.



Photo collection CHU de Nancy

FDE and allergy work-up: results on 40 cases

- 7 cases with anti-mycotics
 - 1 with griseofulvine
 - 6 with imidazoles (with 2 cases of cross reactivities): due to fluconazole in 3 cases and metronidazole in 3 cases
- 10 cases due to betalactams
 - 7 with AMX ou AMX/clavulanic acid
 - 3 with other betalactams
- 4 with other antibiotics:
 - 2 with co-trimoxazole
 - 1 with clarithromycine, 1 with doxycyclin
- NSAIDs: 6 cases
 - 4 with piroxicam
 - 1 with Naproxen
 - 1 ketoprofen
- paracetamol : 4 cases
- RCM : 3 cases
 - iomeron (1 case), 2 RCM (1 case); Xenetix and radiosselectan
- Propofol (1 case), Quinine from Schweepes (1 case), propranolol with UVA (1 case), helcidin (1 case), levocetirizine and cetirizine (1 case), clobazam (1 case)



3ème tableau, Toxidermie avec des bulles :
S. de Stevens-Johnson, S. de Lyell (nécrolyses épidermiques toxiques)

- 2 cas/ 1 million d'habitant
- **Prédisposition génétique ?**
 - Ex: carbamazépine :
 - HLA B*15-02 chez les chinois Han,
 - A* 31-01 chez les japonais
- Lésions maculo-papuleuses + pseudo-cocardes
- Enanthème + érosions muqueuses
- Atteinte conjonctivale
- Décollements épidermiques (10 %-30%): SSJ, overlap, SL
- Signe de Nikolsky positif
- AEG, fièvre, arthralgies
- Atteinte pulmonaire, polyviscérale



Syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell

Le SCORTEN est un
score pronostic

Score SCORTEN

1 point par item :

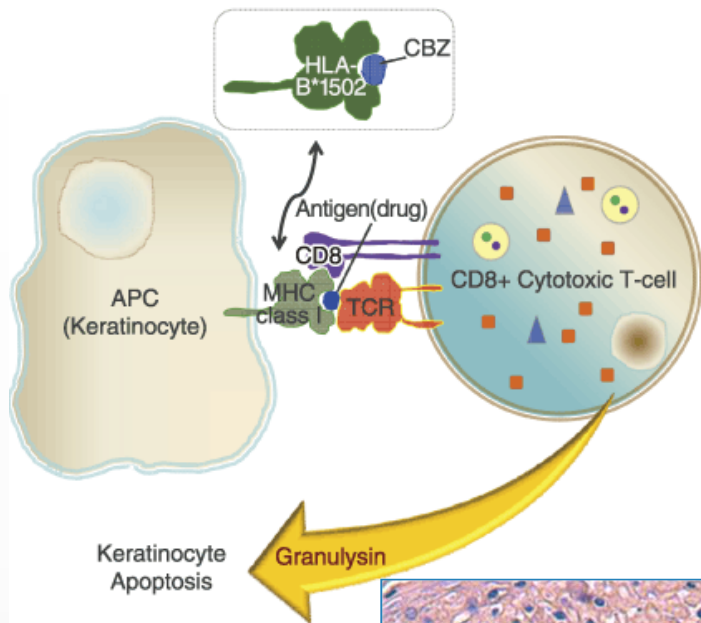
- Âge > 40 ans
- Cancer, hémopathie
- Décollement cutané > 10 %
- Pouls > 120
- Bicarbonate < 20 mmol/l
- Urée > 10 mmol/l
- Glycémie > 14 mmol/l

Estimation du risque de décès

Score total	Estimation du risque de décès
0-1	3%
2	12 %
3	35 %
4	58 %
> 5	90 %

Validé par : Nécrolyse épidermique toxique (syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell).
PNDS (2010)

Référence : Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P.
SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*
2000;115(2):149-53.



Le médiateur clé de la mort des kératinocytes dans les SJS / TEN est

Granulysine 15 kDa

Libéré par les lymphocytes T cytotoxiques et les cellules NK.

Il semble donc difficile de reproduire ces mécanismes par les PT médicamenteux

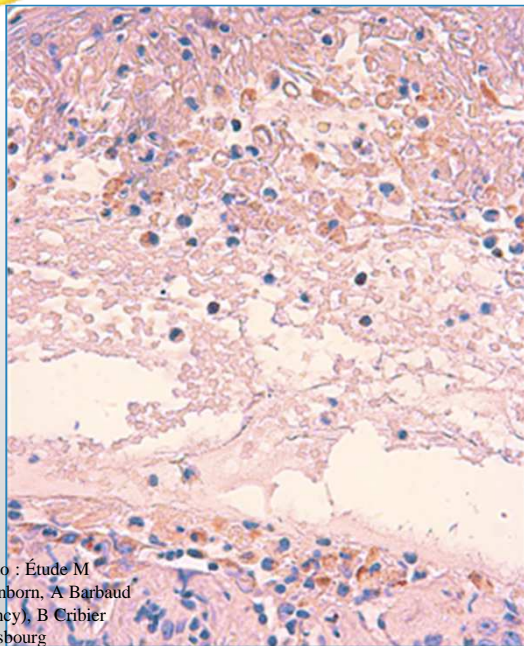
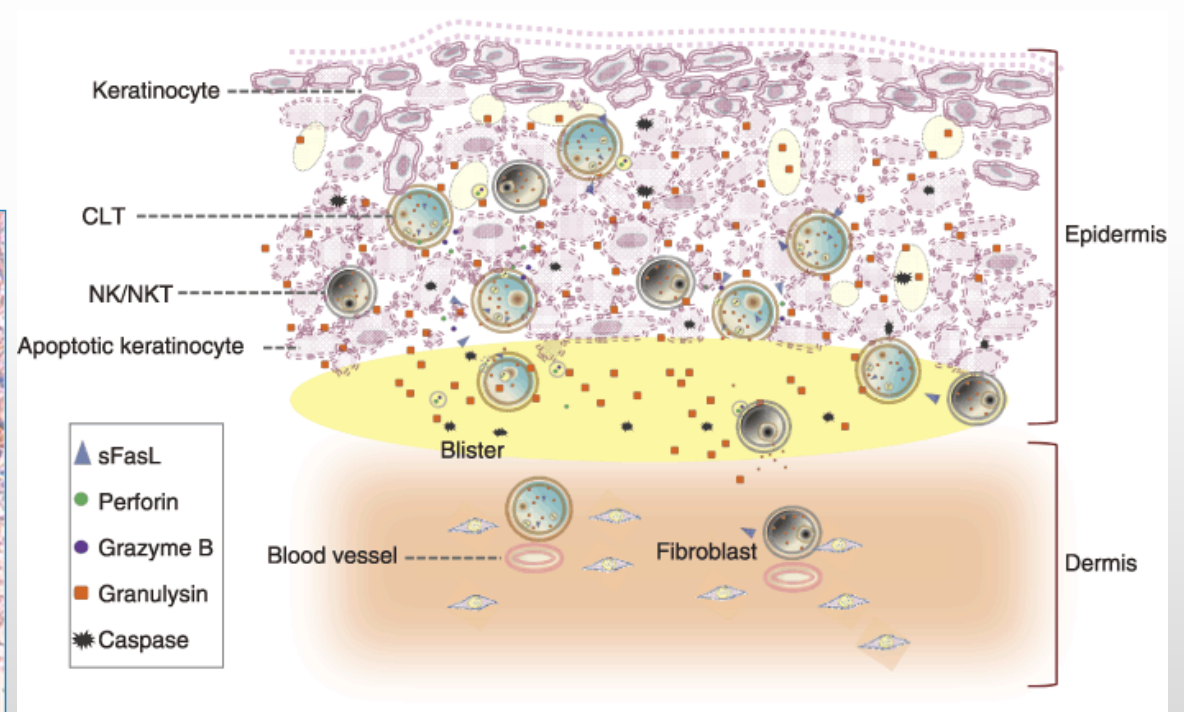


Photo : Étude M
Weinborn, A Barbaud
(Nancy), B Cribier
Strasbourg

Wen-Hung Chung and Shuen-Iu Hung. Genetic Markers and Danger Signals in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Allergy International* 2010; 59: 325-332.

S de Lyell et SSJ : les causes

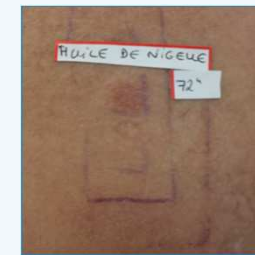
- Carbamazépine et autres anti-convulsivants
- Allopurinol
- Sulfamides antibactériens
- AINS : oxicams et aussi diclofénac
- Et beaucoup d'autres

Les tests allergologiques ont une très faible sensibilité dans les
SJS/Lyell

Les plantes médicinales peuvent induire des CADR bulleuses sévères

- Au Sénégal, 5% des 43 cas de CADR dus à des plantes médicinales traditionnelles étaient bulleuses ¹.
- Parmi les 417 279 cas déclarés à la pharmacovigilance thaïlandaise, le rapport de risque ajusté (RORa) de l'indication

	RORa	IC 95%
TENs		
Green phytotherapy (Essential oil of Indonesian Patchouly + sophora exigua oil and nutmeg)	19.47	7,2-48.49
Carbamazepine	22.36	20.54 – 24.35
Allopurinol	14.35	13.33 -15.46
Cotrimoxazole	4.53	4.27-4.8



Huile essentielle de Nigelle prise oralement
Bonhomme A et al. 2016

1- Niang SO, Tine Y, Diatta BA, Diallo M, Fall M, Seck NB, Kane A. Negative cutaneous effects of medicinal plants in Senegal. *Br J Dermatol.* 2015;173 Suppl 2:26-9.

2- Wechwithan S, Suwankesawong W, Sornsrivichai V, McNeil EB, Jiraphongsa C, Chongsuvivatwong V. Signal detection for Thai traditional medicine: Examination of national pharmacovigilance data using reporting odds ratio and reported population attributable risk. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2014 ;70:407-12.



5^{ème} présentation : Les réactions d'hypersensibilité cellulaire retardée aux sites d'injection des héparines

- Dans les heures ou les jours suivant l'injection
- Placards eczémateux, prurigineux aux sites d'injection, parfois accompagnés d'un exanthème maculo-papuleux à distance.
- A ne pas confondre avec les nécroses au site d'injection qui interdisent tout test allergologique
- Les réactions croisées entre héparines de haut et bas poids moléculaires sont fréquentes.
- Les **IDR** avec lectures **tardives à 72 heures ou plus** sont sensibles





Photosensibilisation médicamenteuse



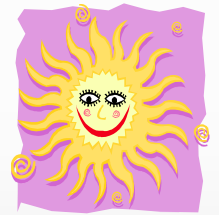
- Prise de médicament ou application topique d'onguent médicamenteux + exposition aux UV
- Rougeur et gonflement de la peau exposée.
- Il peut s'étendre sur les zones de peau non exposées.

- Chronologie : exposition aux UV
Localisation : visage, pas le fond des rides ni le V sous mentonnier, dos des mains ...

Photoallergies médicamenteuses

- Sensibilisation à un **photométabolite**
- Pour explorer ce mécanisme il faut faire des **Photopatch tests**
 - batterie sans irradiation
 - patch tests irradiés à 24 h à **5 joules en UVA**

A : bien supporté



B : photométabolite sensibilisant

Prise en charge d'une toxidermie

Prise en charge d'une toxidermie :

Rechercher les signes de gravité devant un exanthème du à un médicament

- Déterminer le type de toxidermie
- Prendre des photos (avec son portable et/ou celui de patient)
- Faire la frise chronologique
- Déterminer s'il y a des critères de gravité justifiant l'hospitalisation

Devant un EMP, critères de gravité

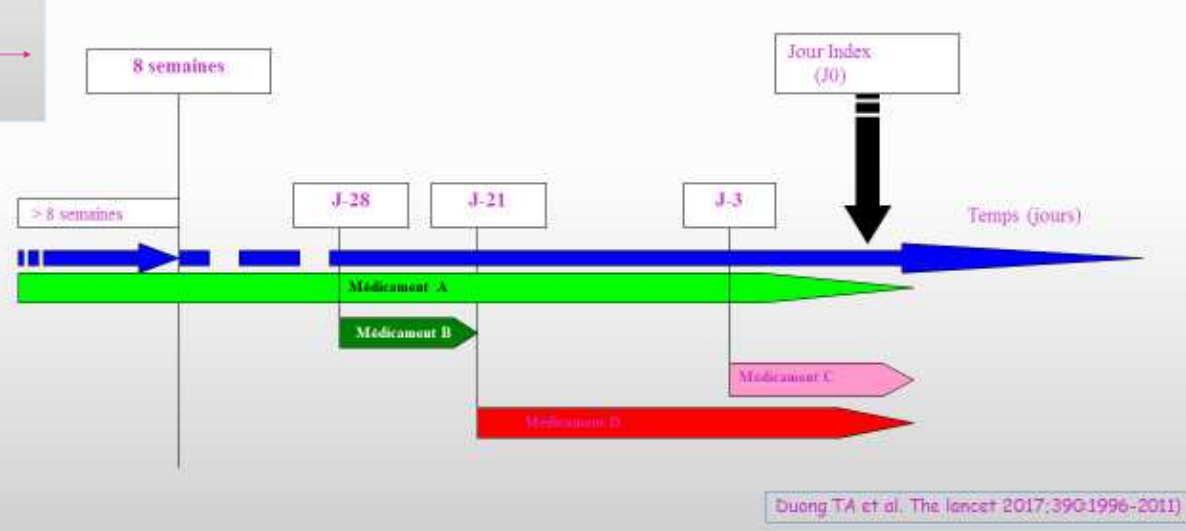
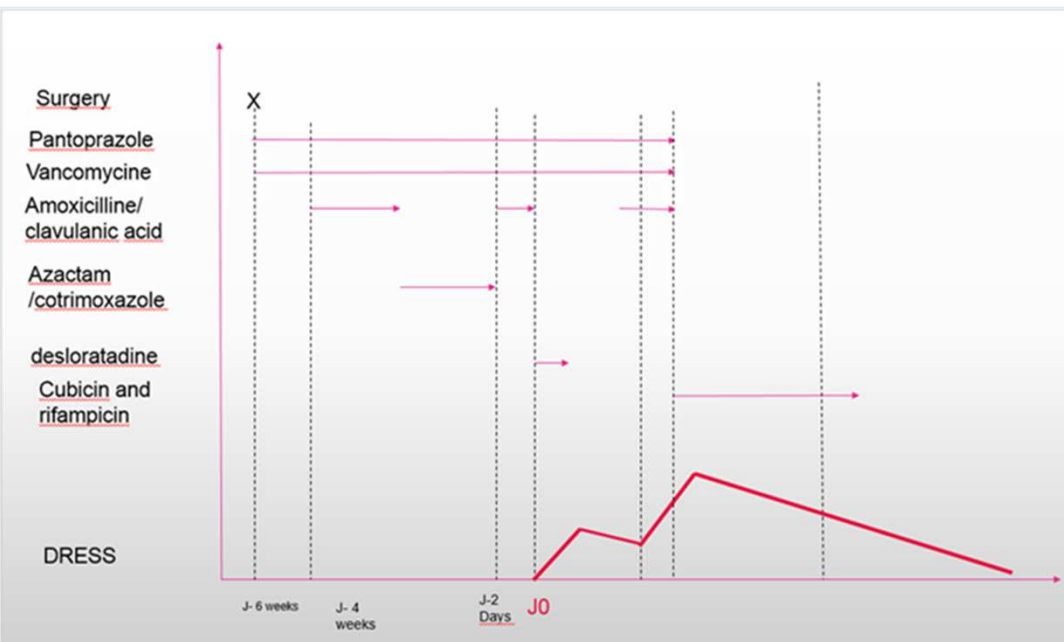
- Extension > 60% de la surface cutanée
- Adénopathies
- Fièvre
- Si les 3 signes sont présents → hospitalisation

- Devant un EMP, critères de gravité, hospitalisation requise en urgence si un seul de ces signe est présent
- Douleurs cutanées
- Bulles, érosions, signe de Nikolsky
- Erosions muqueuses
- Visage oedématié érythémateux, œdème généralisé
- Hépatomegalie ou splénomégalie
- Purpura ou nécroses

Faire un tableau (frise) chronologique de toutes les prises médicamenteuses pour déterminer l'imputabilité intrinsèque des médicaments et interrompre les plus suspects

(à discuter dans les exanthèmes non graves chez un patient avec hémopathie, immuno dépression : « to treat through »)

Comment faire une frise chronologique



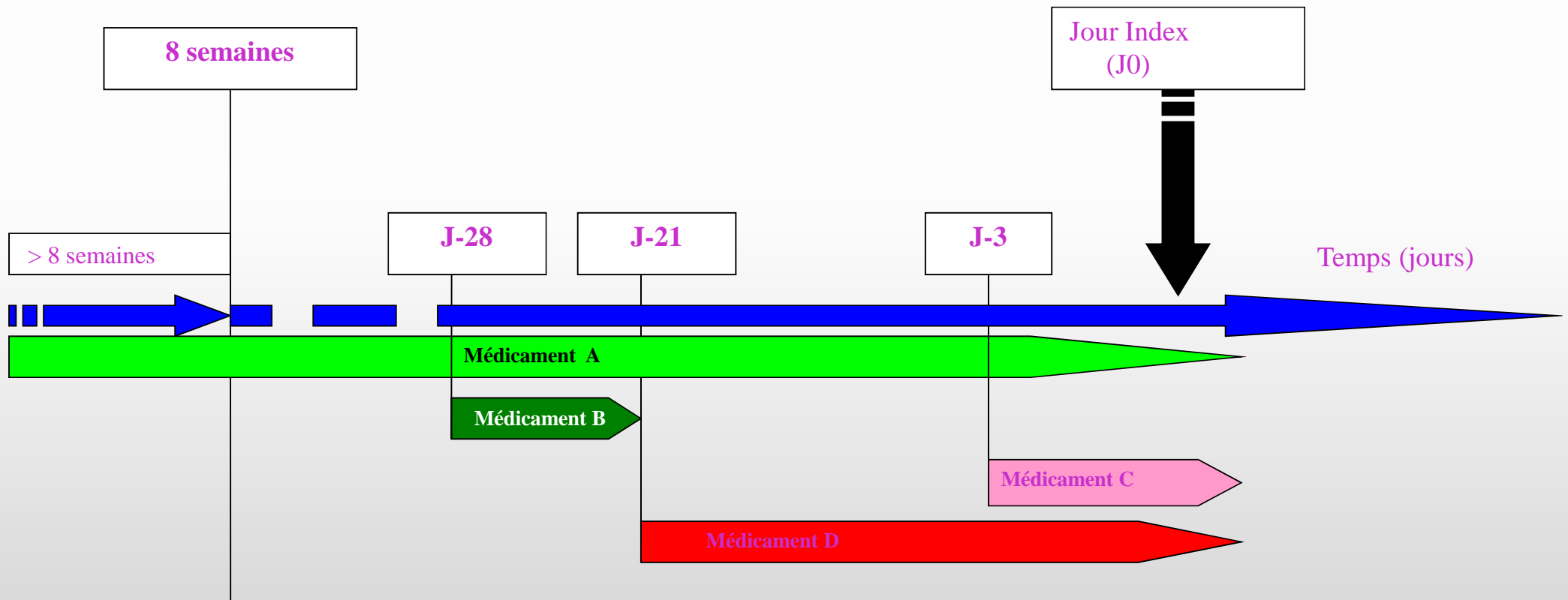
Déterminez les critères chronologique en tenant compte des délais compatibles

Toxidermie	Délai
Urticaire	Qq minutes ou qq heures
Exanthème maculo-papuleux	1 à 10 Jours
Erythème pigmenté fixe	qq heures à 72h
PEAG	1 à 4 J
DRESS	2 semaines à 2 mois ... ou moins
Stevens Johnson S/ NETs	10 à 21 Jours
Vascularite	7 à 10 Jours

Et de la biodisponibilité du médicament

Un médicament reste biodisponible durant 5 demi-vies

Arrêt immédiat de la ou les molécules imputables



Prise en charge d'une allergie médicamenteuse à distance

- Faire les tests allergologiques médicamenteux adaptés à la sémiologie et au mécanisme physiopathologique supposé en cause
- Les tests servent à démontrer la responsabilité et aussi à rechercher des alternatives thérapeutiques
- Dans les toxidermies non graves (urticaire, EMP), pour autoriser le médicament même quand les tests cutanés sont négatifs il faut compléter par un **test de provocation**
 - Avec le médicament en cause : Test de provocation (oral, SC ou IV)
 - Avec un médicament de substitution : pour trouver une alternative par exemple en cas d'allergie à l'amoxicilline il faut faire des tests cutanés et si négatifs un TPO avec une ou des céphalosporines de 3^{ème} génération

TABLE III. Use of delayed skin prick testing/IDT, patch testing, and systemic provocation for delayed reactions^{18,19,32,33*}

	Patch tests†	Prick tests	IDT‡	Systemic provocation
Maculopapular rash	Useful (positive in 10% to 40%)	Potentially useful	Potentially useful, but direct oral provocation might be indicated in low-probability situations	After negative skin test results with delayed readings in low-probability situations; NPV of 90%
Generalized eczema (contact reaction)	Useful	Potentially useful	Potentially useful	After negative delayed skin test result with delayed readings; NPV is unknown
Baboon syndrome or SDRIFE	Useful (positive in 52% to 82%)	Potentially useful	Potentially useful	After negative skin test results with delayed readings; NPV is unknown
Fixed drug eruption	Useful with <i>in situ</i> application in area of previous reaction (up to 40% positive)	Unknown	Unknown	At full dose when patch tests or repeated application test results are negative; NPV is unknown
Photosensitization	Photopatch tests with a 5-J exposure to UVA, irradiation at 48 h	No value	No value	No value without exposure to UV
AGEP	Useful; sensitivity depends on the specific implicated drug (up to 58%)	Unknown	Potentially useful	Systemic provocation of suspected drug or cross-reactive drugs is contraindicated
DRESS	Useful (positive in 32% to 64%) dependent on drug Advised 6 mo after disappearance of rash and other sequelae	Described delayed positive at 24 h but unknown utility	Delayed reading at 24 h Currently unknown safety	Systemic provocation with the highly suspected drug and cross-reactive drugs contraindicated
SJS/TEN	Low sensitivity (<30%); can be considered if there is benefit of diagnostic information obtained§	Considered contraindicated	Considered contraindicated	Systemic provocation with suspected drug is contraindicated
Drug-induced liver disease (or another single-organ phenotype)	Low sensitivity if no cutaneous involvement	Low sensitivity if no cutaneous involvement	Low sensitivity if no cutaneous involvement	Systemic provocation with suspected drug is contraindicated

Phillips EJ, Bigliardi P, Bircher AJ, Broyles A, Chang YS, Chung WH, Lehloeny R, Mockenhaupt M, Peter J, Pirmohamed M, Roujeau JC, Shear NH, Tanno LK, Trubiano J, Valluzzi R, **Barbaud A**. Controversies in drug allergy: Testing for delayed reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Jan;143(1):66-73.

Conclusions

- Déterminer le type de toxidermie est fondamental pour prendre en charge le patient en phase aiguë, savoir quel médicament est très suspect mais aussi pour déterminer quels tests ultérieurs pourront être réalisés.
- Toutes les urticaires médicamenteuses ne sont pas histaminiques
- En cas d'EMP pensez aux formes sévères :
 - PEAG si vous voyez des pustules
 - DRESS: en cas d'œdème, polyadénopathies, fièvre, éosinophilie, hépatite
 - S de Lyell; : en cas de lésions bulleuses, d'atteinte muqueuse
- Les tests médicamenteux (+ Test de provocation pour les toxidermies non graves) permettent de confirmer le diagnostic étiologique, de rechercher les alternatives (réactions croisées) et guider les tests de réintroduction sous surveillance hospitalière