

# **Conduite à tenir devant les toxidermies graves**

Vendredi 23 février 2018

# Objectifs

- Identifier le caractère iatrogène d'une éruption cutanée et les signes de gravité.
- Connaitre la démarche raisonnée d'imputabilité (sémiologie, chronologie) propre à chaque type de toxidermie grave.
- Connaitre la prise en charge de la toxidermie grave et surtout éviter tout accident ultérieur.

# Définition

- Toxidermies: effets cutanés des médicaments administrés par voie interne
- Plus de 90% des toxidermies sont bénignes (EMP, EPF, urticaire, photosensibilité).
- **Toxidermies graves**: mise en jeu du pronostic vital (SSJ/NET, DRESS, PEAG, angioœdème et choc anaphylactique, **EPF bulleux**); 1 cas pour 10000 à 1000000 patients traités

# Intérêt

- **Thérapeutique** : Nécessité d'une prise en charge rapide en soins intensifs
- **Pronostique** : affections graves pouvant mettre en jeu le pronostic fonctionnel et vital → constituent une urgence diagnostique et thérapeutique
  - Angioœdème et anaphylaxie: risque vital de 5%
  - PEAG: 2 à 5%
  - DRESS: 5 à 10%
  - SSJ/NET: 20-25% (plus de 50% en Afrique subsaharienne pour NET)

# Que faire devant une toxidermie grave

- 1- **Approche clinique et paraclinique**: examiner le patient, décrire la toxidermie, en déterminer le type sémiologique, l'extension et si possible la photographier; rechercher les signes cliniques et biologiques de gravité
- 2- **Approche étiologique**: étude des ordonnances, vérification de leur prise effective et procéder à l'imputabilité (faire un schéma chronologique de toutes les prises médicamenteuses)
- 3- **Approche thérapeutique**: interrompre tous les médicaments imputables, remettre au patient une lettre précisant toutes les classes médicamenteuses interdites, programmer si possible et nécessaire un bilan dermato-allergologique; déclaré tout accident grave ou inattendu au centre régional de pharmacovigilance.

# Approche clinique

## Anamnèse

- Date de début et les modalités évolutives (début brutal ou insidieux, extension rapide ou lente...), la précession par des prodromes (frissons...)
- Signes fonctionnels: prurit, douleur, oppression thoracique, troubles digestifs, toux, détresse respiratoire

## Signes généraux.

- Fièvre élevée, malaise général, TA imprenable, pouls filant, tachycardie, état des conjonctives; état de la conscience (Glasgow)

# Approche clinique

- **Signes physiques**

- Rechercher des macules érythémateuses, bulles; Préciser l'étendue de la surface décollée et décollable suivant la règle des 9 de Wallace, la présence d'un signe de Nikolsky (A ne pas rechercher forcément)
- Rechercher papules œdémateuses ou plaques polycycliques, à contours nets/irréguliers
- Rechercher tuméfaction des paupières, lèvres, OGE, muqueuses (œdème de la langue),
- Classer en Stevens-Johnson (<10%), Lyell (>30 %), Forme de transition (entre 10- 30 %).

# Approche clinique: signes de gravité

- **Signes généraux:** Fièvre élevée, polyadénopathies, arthralgies ou arthrites, dyspnée expiratoire, hypotension, pouls filant, tachycardie
- **Signes cutanées:** infiltration des lésions, œdème du visage, diffusion de l'érythème, douleurs cutanées ou muqueuses intenses, érosions muqueuses, bulles ou décollement épidermique, Nikolsky positif, purpura, nécrose, œdème de la langue



# Approche paraclinique

## Bilan paraclinique systématique

- Hémogramme; Frottis
- Bilan hépatique (ASAT ALAT, GGT PAL Bilirubine)
- Bilan rénal (Créatinémie et BU)
- Histologie cutanée (confirmation du diagnostic)

## Bilan paraclinique en fonction de la pathologie

### SSJ/NET

- *Urée sérique, glycémie, bicarbonates (SCORTEN)*
- *Sérologie et PCR Mycoplasma pneumoniae (sang et gorge), sérologie VIH, Chlamydiae*

# Approche paraclinique

## DRESS

- PCR quantitative HHV-6, HHV-7, EBV, CMV,
- Ionogramme, LDH, ferritinémie, triglycéridémie (SAM)
- Électrophorèse des protéines, calcémie

**Signes de gravité biologiques:** éosinophilie supérieure à 1000/mm<sup>3</sup>; lymphocytoses; anomalies biologiques hépatiques

# Diagnostic positif

Sémiologie de l'éruption

# Angioœdème/anaphylaxie

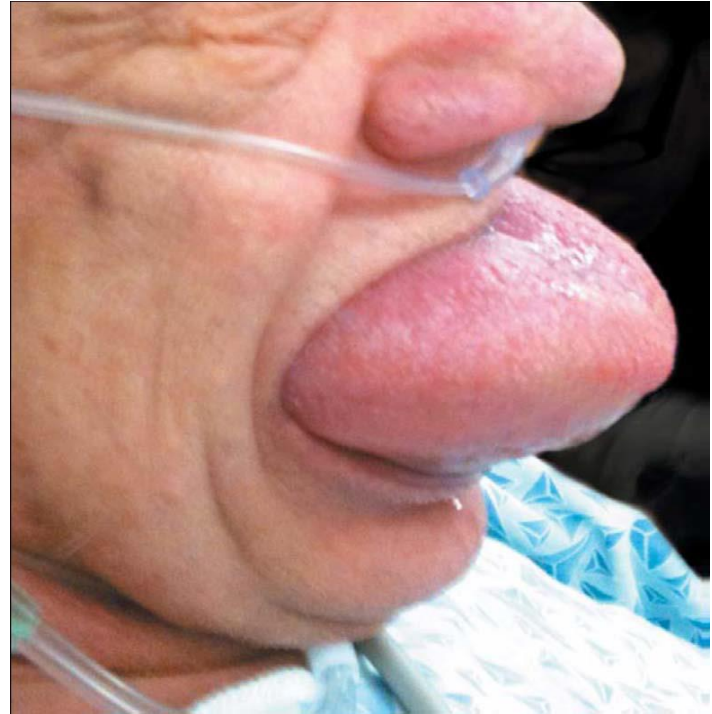
## Physiopathologie

- **Histaminolibération prédominante.**
  - Réaction IgE-dépendante spécifique avec risque élevé de récurrence au même médicament ou à des médicaments de formule chimique très proche;
  - Activation pharmacologique des médiateurs de l'inflammation, indépendante des IgE spécifiques: réaction anaphylactoïde ; risque de récurrence pour des produits de même effet pharmacologique, même si composition chimique différente
- **Accumulation d'autres médiateurs**
  - Angioœdème aux inhibiteurs de l'EC de l'angiotensine par accumulation de bradikinine.
  - Angioœdème aux AINS par accumulation des dérivés de l'acide arachidonique (leucotriènes)

# Angioœdème/anaphylaxie

## Classification de Müller

- **Stade I** : Urticaire généralisée, prurit, malaise, anxiété
- **Stade II** : Éléments du stade I avec au moins 2 des manifestations suivantes
  - **Angioœdème: œdème du visage, de la langue** (également stade II si isolé),
  - oppression thoracique,
  - nausées,
  - douleurs abdominales,
  - diarrhées,
  - vertiges.



# Angioœdème/anaphylaxie

- **Stade III** : Éléments du stade I ou II avec au moins 2 des manifestations suivantes :
  - sibilances,
  - dyspnée,
  - stridor,
  - dysphagie,
  - dysphonie,
  - dysarthrie,
  - faiblesse, confusion,
  - impression de mort imminente

# Angioœdème/anaphylaxie

- **Stade IV** : Manifestations du stade I, II ou III avec au moins 2 des manifestations suivantes:
  - hypotension (<90mmHg),
  - syncope,
  - perte de connaissance,
  - incontinence,
  - cyanose

# Angioœdème/anaphylaxie

Angioœdème risquant de compromettre les voies respiratoires ou (œdème laryngé, choc): **URGENCE**

L'adrénaline est le traitement d'urgence

## **Dans les formes modérées**

- Commencer par les corticoïdes: bétaméthasone (célestène, 1 à 2 amp à 4mg/ml) ou dexaméthasone (soludécadron) ou méthylprednisolone (Solumédrol) 20 à 40 mg par voie IM ou IV lente en fonction de la gravité.
- Ensuite on utilise un anti-H1, Polaramine (1 amp par voie IM ou IV à renouveler en cas de besoin).

## **Dans les formes graves**

- En cas de dyspnée (œdème de la glotte), adrénaline SC ou IM (0,25 à 0,5mg) à renouveler éventuellement toutes les 15 minutes
- Oxygénothérapie
- Hospitalisation d'urgence en réanimation.



# Angioœdème/anaphylaxie

## Choc anaphylactique (stade III et IV de Muller): **URGENCE**

- Allonger le patient en position en Trendelenburg.
- Adrénaline **IM** (0,5 à 1 mg); en l'absence d'amélioration dans les 5 minutes, refaire 1mg en IM ou administrer l'adrénaline par voie IV (la solution doit être diluée au 1/100 000 soit 1mg dans 100ml de sérum physiologique; ou au 1/10 000 soit 1mg dans 10ml de sérum physiologique)
- Chez l'enfant de moins de 6 ans, la dose est de 0,01mg/kg d'adrénaline

# Angioœdème/anaphylaxie

## Choc anaphylactique (stade III et IV de Muller): **suite**

- Transfert en réanimation pour surveillance durant 24 heures.
- Mise en place d'une voie d'abord veineuse pour remplissage vasculaire; sonde urinaire, sonde nasogastrique et d'intubation si nécessaire;
- Oxygénothérapie
- Ensuite, le relais sera pris par les corticoïdes: Corticothérapie générale: en urgence, on aura recours aux formes injectables (solumédrol; soludécadron) Prednisone: 0,5 mg/kg/j sur une courte période (3 à 5 jours)

# PEAG

- **Physiopathologie:** hypersensibilité retardée médiée par des lymphocytes T spécifiques du médicament, rôle de l'IL 8
- Eruption brutale et très fébrile, prise à tort pour une infection grave
- Erythème scarlatiniforme. En quelques heures, l'érythème se recouvre de nombreuses petites pustules amicrobiennes superficielles de petite taille (< 2mm).

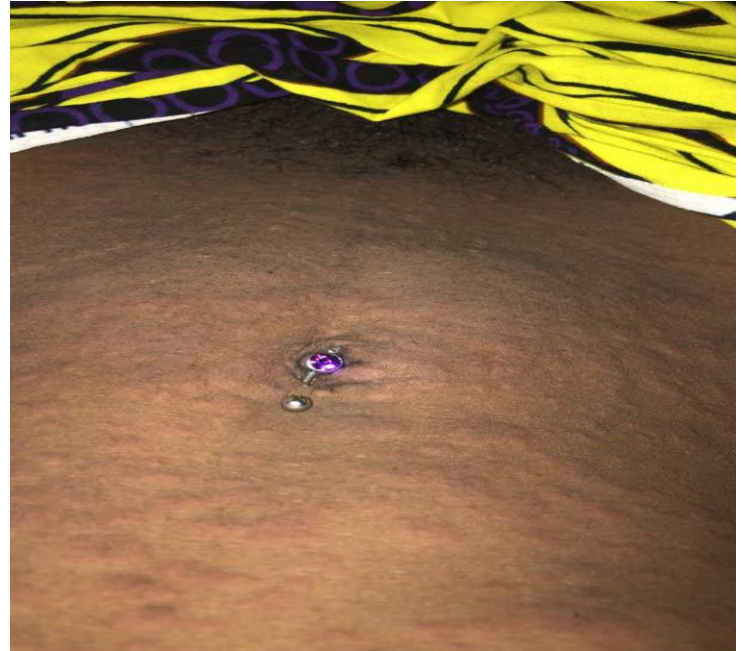


# PEAG

- Par endroit, la coalescence de ces pustules peut entraîner un détachement partiel de la partie superficielle (sous-cornée) de l'épiderme. Atteinte muqueuse inconstante.
- AEG souvent associée
- Evolution : régression rapide en quelques jours avec desquamation diffuse
- Hyperleucocytose à PNN
- Histologie : pustules intraépidermiques et sous-cornées.

# DRESS

- **Physiopathologie:** hypersensibilité retardée médiée par des LT spécifiques du médicament avec une réactivation de virus latent (virus du groupe herpès : HHV6, 7, CMV, EBV)
- Œdème du visage
- Gravité et étendue de l'éruption, parfois érythrodermique; infiltration de l'éruption
- Fièvre élevée; adénopathies diffuses; prurit sévère



# DRESS

- Atteintes viscérales parfois graves (hépatite avec cytolyse hépatique, pneumopathie interstitielle, néphropathie interstitielle, myocardite, etc.)
- Hyperéosinophilie (souvent supérieure à  $1500/\text{mm}^3$ ), lymphocytose avec syndrome mononucléosique.
- Histologie: infiltrat dermique lymphocytaire, à PNE, parfois épidermotropisme, nécroses kératinocytaires éparses

# SSJ/NET

- **Physiopathologie:** apoptose kératinocytaire médiée par les LT; cytokines inflammatoires (fas-ligand); action de la perforine → majoration apoptose; toxicité directe du médicament
- Début: manifestations cutanéomuqueuses (fièvre, brûlures oculaires, pharyngite, éruption érythémateuse, douloureuse et non fébrile).
- Evolution rapide vers la phase d'état : en quelques heures ou jours le tableau dévient caractéristique :
- Erosions muqueuses multifocales et bulles cutanées

# SSJ/NET

- Nikolsky positif : lambeaux d'épiderme se détachent à la moindre pression
- Au cours du SSJ : bulles et vésicules disséminées restent distinctes et de petite taille, les zones de décollement par confluence sont limitées
- Au cours du NET : de vastes lambeaux d'épiderme sont décollés mettant à nu le derme suintant rouge vif, « ou décollable », restant en place avec un aspect de linge fripé.
- Fièvre constante, AEG profond



# SSJ/NET

- Atteinte viscérale possible : polypnée, hypoxémie témoignant d'une nécrose de l'épithélium bronchique, de pronostic très défavorable.
- Examens biologiques : leucopénie, troubles hydroélectrolytiques
- Histologie : épiderme nécrosé sur toute son épaisseur, se détachant du derme peu modifié (discret infiltrat lymphocytaire)
- IFD négative

# SSJ/NET



# Éliminer les autres affections pouvant simuler une toxidermie grave

## SSJ/NET

### → Erythème polymorphe majeur

- prédominant chez l'enfant et l'adulte jeune
- cocarde ou cible typique (trois zones concentriques avec un centre inconstamment bulleux)
- décollement cutané absent ou discret
- distribution acrale (coudes, genoux, mains, pieds) et au visage
- fréquence des érosions muqueuses
- fréquence des récurrences
- réaction à un herpès récurrent, labial plus que génital.
- maladies infectieuses comme les PNP à mycoplasma pneumoniae plus rarement en cause.
- .

# Éliminer les autres affections pouvant simuler une toxidermie grave

## → EPF Bulleux

- 24 à 48 heures après prise médicamenteuse
- EG conservé
- atteinte muqueuse rare et non importante
- pas de décollement cutané spontané

## → Pemphigus étendu grave

- AEG; atteinte des muqueuses constante
- atteinte cutanée très étendue et présence d'un signe de Nikolsky.
- pas d'érythème au cours du pemphigus.
- cytodiagnostics et histologie : acantholyse.
- IFD : négative au cours du Lyell ; image en maille de filet au cours du pemphigus vulgaire.

# Éliminer les autres affections pouvant simuler une toxidermie grave

## → Epidermolyse staphylococcique

- toxine exfoliatrice sécrétée par staphylocoque
- NRS
- pas d'érosions muqueuses ou rares,
- décollements sous-cornés à l'histologie,
- évolution favorable sous antibiothérapie.

## PEAG

### → Psoriasis pustuleux

- ATCD de psoriasis,
- Début moins brutal,
- évolution plus prolongé ;
- histologie différente

# Éliminer les autres affections pouvant simuler une toxidermie grave

## DRESS

- autres causes d'érythrodermies par anamnèse, histologie et NFS : Pso, eczéma, LCTE (Sézary, MF).

## Angioœdème

- Eczéma du visage, zona, érysipèle

## Choc anaphylactique

- Autres chocs: choc hypovolémique, choc septique.

# Approche étiologique

Etude des ordonnances, vérification de leur prise effective et procéder à l'imputabilité

## Imputabilité intrinsèque

### Chronologie

- Délai évocateurs (confer tableau)
- Evolution : amélioration après arrêt/aggravation après poursuite (relation de causalité). Par contre, amélioration après poursuite/aggravation après arrêt (défaveur de la causalité).
- Réintroduction : récurrence après réintroduction accidentelle, ou antécédent d'effet analogue lors d'une prise ultérieure

# Approche étiologique

## Sémiologie

- La clinique est-elle caractéristique d'un accident médicament ? cela peut être considéré comme acceptable pour SSJ/NET, PEAG
- Facteurs favorisants : atopie (pas un facteur de risque); traitement par aminopénicilline au cours d'une MNI → éruption érythémateuse; infection par le VIH; DRESS (associé à une réactivation des virus du groupe herpès)
- Elimination des autres causes
- Tests *in vitro* ou *in vivo* : les situations où la valeur de ces tests a été validée sont rares.



# Approche étiologique

- Imputabilité extrinsèque (notoriété) : la connaissance des médicaments qui sont les inducteurs les plus fréquents d'un type donné de toxidermie est en pratique un argument fort de la démarche d'imputabilité chez un patient prenant plusieurs médicaments.
- **Le grand défi dans notre contexte:** trouver le médicament en cause : contexte local (automédication, polymédication, ignorance, prise concomitante, peur de dire) ; Difficultés d'identifier les médicaments et demande aux patients de ramener médicaments.

# Approche étiologique

	DRESS	PEAG	SSJ/NET	Angioœdème/choc anaphylactique
Délai	20-40 jours	1-4 jours	7-21 jours	Minutes/heures
Part des causes médicamenteuses	-	> 90 %	70-80%	10 %
Principaux médicaments en cause	Anti comitiaux Sulfamides AB Allopurinol, Névirapine, Minocycline	Aminopenicillines Macrolides, carbamazépine Inhibiteurs calciques, Terbinafine	Sulfamides AB Anticomitiaux Allopurinol Oxicams Nevirapine, infusions	Aspirine Pénicilline (A); IEC (A) Produits de contraste iodés, Sérums, vaccins Fibrinolytiques Anesthésiques généraux

# Approche thérapeutique

- Arrêt immédiat du ou des médicaments suspects
- Hospitalisation en urgence (soins intensifs, en réanimation médicale ou polyvalente, ou au centre de brûlés) devant des signes de gravité cutanés, généraux, biologiques

# Conduite à tenir thérapeutique

En cas d'angioœdème risquant de compromettre les voies respiratoires (œdème laryngé, choc):

**URGENCE**

L'adrénaline est le traitement d'urgence des formes graves

## **Dans les formes modérées**

- Commencer par les corticoïdes: bétaméthasone (célestène, 1 à 2 amp à 4mg/ml) ou dexaméthasone (soludécadron) ou méthylprednisolone (Solumédrol) 20 à 40 mg par voie IM ou IV lente en fonction de la gravité.
- Ensuite on utilise un anti-H1, Polaramine (1 amp par voie IM ou IV à renouveler en cas de besoin).
- En cas de dyspnée (œdème de la glotte), adrénaline SC ou IM (0,25 à 0,5mg) à renouveler éventuellement toutes les 15 minutes
- Oxygénothérapie
- Hospitalisation d'urgence en réanimation.

# Conduite à tenir thérapeutique

## Choc anaphylactique (stade III et IV de la classification de Muller): **URGENCE**

- Allonger le patient en position en Trendelenburg.
- Adrénaline **IM** (0,5 à 1 mg); en l'absence d'amélioration dans les 5 minutes, refaire 1mg en IM ou administrer l'adrénaline par voie IV (la solution doit être diluée au 1/100 000 soit 1mg dans 100ml de sérum; ou au 1/10 000 soit 1mg dans 10ml de sérum)
- Chez l'enfant de moins de 6 ans, la dose est de 0,01mg/kg d'adrénaline
- Transfert en réanimation pour surveillance durant 24 heures.
- Mise en place d'une voie d'abord veineuse pour remplissage vasculaire; sonde urinaire, sonde nasogastrique et d'intubation si nécessaire; Oxygénothérapie
- Ensuite, le relais sera pris par les corticoïdes:

# Conduite à tenir thérapeutique

## SSJ/NET

- Mise en place d'une voie d'abord veineuse pour remplissage vasculaire: la quantité à perfuser est de 1ml de plasma frais ou d'albumine X le poids du malade X pourcentage de surface décollée. Cette quantité est perfusée pendant 24 heures, le lendemain la moitié de la quantité initiale. Dès que le remplissage est satisfaisant, il faut supprimer le plutôt la voie veineuse et continuer les apports par voie entérale.
- Sonde urinaire, sonde nasogastrique et d'intubation, oxygénothérapie si nécessaire

# Conduite à tenir thérapeutique

## Soins locaux cutanéomuqueux et nursing

- excision précoce des croûtes, mais l'épiderme doit être laissé en place même s'il est décollable (protection contre infections, favorise thermorégulation et cicatrisation).
- bains antiseptiques cutanés et muqueux; bains de bouche : Eludril, hextril
- soins oculaires (4h avec dacryoserum) en attendant l'avis d'un ophtalmologue
- compresses vaselinées au niveau vaginal en cas d'atteinte génitale
- *Antibiothérapie* systématique en Afrique, les gens rentrent et sortent en hospitalisation ; première semaine (gram positif) ; deuxième semaine (gram négatif)

# Conduite à tenir thérapeutique

## PEAG/DRESS

- Bains antiseptiques et émollients ont un effet calmant
- Corticoïdes locaux sont parfois utiles
- Devant l'atteinte systémique, on peut faire une courte corticothérapie générale (Prednisone: 0,5mg/kg/j pour une dizaine de jours) et Immunoglobulines IV
- DRESS avec activation virale: corticothérapie générale et antiviraux (ganciclovir, aciclovir) ± Immunoglobulines IV



# Conduite à tenir thérapeutique

- **Déclaration**: au centre de pharmacovigilance et/ou au service de pharmacovigilance du laboratoire concerné (si accident inattendu)
- **Prévention primaire**: Désensibilisation: utilisation de doses très faibles rapidement croissantes pour aboutir à des doses thérapeutiques en quelques heures ou jours. Le risque d'accidents urticariens ou anaphylactiques impose sa pratique en milieu hospitalier.
- **Prévention secondaire**: carte ou certificat à donner au patient comportant la nature de l'accident et le médicament responsable.

# Conduite pratique en phase chronique

- Dépister et suivre les séquelles cutanéomuqueuses (cutanées, oculaires, génitales, buccales)
- Assurer l'avenir médicamenteux : le bilan immuno-allergologique au moins 3 mois plus tard
- **Diagnostic immuno-allergologique**
  - Tests cutanés retardés (IDR, patch)
  - Tests biologiques (LT spécifiques)

Les tests cutanés relèvent encore du domaine de la recherche clinique et doivent être réalisés dans des services de dermato- allergologie spécialisés dans ces bilans

# Conclusion

## **Savoir reconnaître les toxidermies graves**

- Des pathologies polymorphes à risque de séquelles
- Nécessité d'un diagnostic précoce

# Bibliographie

- Saurat JH et al: Dermatologie et IST; 5<sup>ème</sup> édition
- Thérapeutique dermatologique: Toxidermies
- Barbaud A. Prise en charge globale des toxidermies. Ann Dermatol Venerol 2007; 134: 391-401
- Nosbaum A. Les sept principales toxidermies sévères et démarche diagnostique.
- Cho YT, Chu CY. Treatments for severe adverse cutaneous reactions. J Immunol Res. 2017;2017:1503709. doi: 10.1155/2017/1503709.