



Toxidermie bénigne	Photo-sensibilité	DD	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Photosensibilité endogène : métabolique (<b>porphyrie</b>), <b>lupus érythémateux</b>, <b>idiopathique</b> (« allergie solaire » ou <b>lucite</b>)</li> <li>- Photosensibilité de contact : <b>plantes, parfums, topiques médicamenteux</b></li> </ul>
	Erythème pigmenté fixe		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Début <b>dans les heures</b> (&lt; 48h) suivant la prise du médicament, souvent au <b>paracétamol</b> ou <b>AINS</b></li> <li>- <b>Plaques érythémateuses arrondies</b>, 1 à 10, de quelques centimètres de diamètre, souvent douloureuses et infiltrées, parfois recouverte d'une bulle</li> <li>- Localisation préférentielle : <b>organes génitaux, lèvres</b>, rarement multifocale</li> <li>- Disparition en quelques jours, laissant des <b>taches pigmentées, brunes</b> ou <b>ardoisées</b></li> <li>- Récidive aux mêmes sites (évocatrice) en cas de réintroduction du médicament inducteur</li> <li>→ <b>Pathognomonique d'une toxidermie</b> : seule dermatose de cause quasi exclusivement médicamenteuse</li> </ul>
Toxidermie grave	= Rare mais grave : <b>arrêt immédiat du/des médicament(s) suspect(s) et hospitalisation en urgence</b>		
	Œdème de Quincke et anaphylaxie	Histamino-libération	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Réaction anaphylactique</b> IgE-dépendante : spécifique, risque élevé de récurrence au même médicament ou à des médicaments de formule proche (réaction croisée aux antibiotiques)</li> <li>- <b>Réaction anaphylactoïde</b>, indépendante des IgE, par activation pharmacologique des médiateurs de l'inflammation : risque de récurrence avec l'ensemble des produits de même effet pharmacologique, même de formule chimique différente (produit de contraste iodé hyperosmolaire...)</li> </ul>
		Autres médiateurs	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Angioedème aux IEC ou aux gliptine</b> : accumulation de bradykinine (&lt;5% des angioedèmes) ; Œdème persistant souvent plus de 24h ± signes digestifs, corticoïdes et antihistaminiques inefficaces.</li> <li>- <b>Angioedème aux AINS</b> : accumulation de leucotriène</li> </ul>
	Toxidermie pustuleuse	<p>= <b>Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Début généralement <b>1 à 11 jours</b> après administration du médicament, souvent un <b>antibiotique</b></li> <li>- <b>Erythème</b> en nappe, scarlatiniforme, prédominant dans les grands plis (aisselles, aines...)</li> <li>- Se recouvrant en quelques heures de <b>pustules</b> amicrobiennes superficielles de petite taille (&lt; 2 mm), à contenu lactescent, pouvant confluer en entraînant un <b>détachement partiel de la partie superficielle</b> (sous-cornée) de l'épiderme</li> <li>- <b>Atteinte muqueuse</b> inconstante</li> <li>- <b>Fièvre, AEG</b> souvent associé</li> <li>- <b>Hyperleucocytose à PNN</b>, parfois considérable</li> <li>- <b>Biopsie cutanée</b> : accumulation de PNN dans la partie superficielle de l'épiderme, réalisant des <b>pustules sous-cornées</b></li> <li>- Evolution : régression rapide après l'arrêt du traitement, disparition des pustules en quelques jours avec desquamation diffuse</li> </ul>	
		DD	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Psoriasis pustuleux</b> : début moins brutal, évolution plus prolongée, ATCD de psoriasis, aspect histologique ne permet souvent pas de trancher</li> </ul>
	Syndrome DRESS	<p>= <b>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</b> : risque accru chez le sujet noir</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Début tardif, <b>2 à 6 semaines</b> après début de traitement</li> <li>- <b>Eruption</b> grave et étendue, parfois <b>érythrodermique, infiltrée (œdème du visage et des extrémités)</b></li> <li>- Signes associés : <b>prurit sévère, ADP diffuses, fièvre élevée</b></li> <li>- <b>Atteintes viscérales</b> (parfois grave) : <b>hépatite et néphropathie interstitielle +++</b>, <b>pneumopathie interstitielle, myocardite, syndrome d'activation macrophagique...</b></li> <li>- <b>Hyperéosinophilie</b> : généralement &gt; 1,5 G/L, parfois retardée, souvent associé à une <b>lymphocytose</b> avec <b>syndrome mononucléosique</b></li> <li>- <b>Réactivation de virus du groupe herpès</b> (HHV6 +++, HHV7, EBV, CMV)</li> <li>- Régression lente sur plusieurs semaines, plusieurs poussées possibles dans les semaines à mois qui suivent, souvent associées à des réactivations virales</li> </ul>	
DD		<ul style="list-style-type: none"> <li>Autres causes d'érythrodermie : psoriasis, dermatite de contact, lymphomes T épidermotropes (mycosis fongoïde et syndrome de Sézary), syndromes hyperéosinophiliques primitifs ou secondaires, souvent moins aigus</li> </ul>	
Nécrolyse épidermique toxique (NET)	<p>= Selon la surface d'épiderme nécrosé (détaché ou détachable) : <b>syndrome de Lyell</b> &gt; 30% ou <b>syndrome de Stevens-Johnson</b> &lt; 10%</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mortalité élevée (20 à 25%)</li> <li>- 10 médicaments en cause dans 50% des cas : <b>allopurinol, adiazine, carbamazépine, lamotrigine, névirapine, AINS (oxicam), phénobarbital, phénytoïne, salazopyrine, sulfaméthoxazole</b></li> <li>→ Forme la plus grave de toxidermie : risque élevé de mortalité = <b>20-25%</b></li> </ul>		

Toxidermie grave	<b>Nécrolyse épidermique toxique (NET)</b>	C	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Début peu spécifique, <b>4 à 28 jours</b> après début du traitement, par des <b>manifestations cutanéomuqueuses</b> : <b>fièvre, brûlures oculaires, pharyngite, éruption érythémateuse</b> douloureuse et non prurigineuse</li> <li>- Evolution rapide en quelques heures/jours vers la phase d'état : <b>érosions muqueuses multifocales et bulles cutanées</b></li> <li>- <b>Signe de Nikolsky</b> positif : détachement de lambeaux d'épiderme à la moindre pression</li> <li>- <b>Syndrome de Stevens-Johnson</b> : bulles et vésicules disséminées, restant distinctes et de petites tailles, zones limitées de décollement par confluence</li> <li>- <b>Syndrome de Lyell-NET</b> : vastes lambeaux d'épiderme décollés, mettant à nu le derme suintant rouge vif, ou décollable, restant en place avec un aspect de « linge fripé ou mouillé »</li> <li>- <b>Fièvre</b> constante, <b>état général profondément altéré</b></li> <li>- <b>Atteinte viscérale</b> possible : <b>nécrose de l'épithélium bronchique</b> (polypnée avec hypoxémie) ou <b>de l'épithélium intestinal</b> (colite), de pronostic très défavorable</li> <li>- <b>Ré-épidermisation en 10 à 30 jours</b>, avec <b>séquelles fréquentes</b> (troubles de pigmentation et cicatrices muqueuses, en particulier oculaires (synéchies))</li> </ul>
		PC	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Leucopénie</b>, <b>↑ de multiples enzymes</b></li> <li>- <b>Troubles hydro-électrolytiques</b> par déperdition cutanée</li> <li>- <b>Biopsie cutanée</b> : épiderme nécrosé sur toute son épaisseur, se détachant d'un derme peu modifié (discret infiltrat lymphocytaire), immunofluorescence directe négative</li> <li>→ <b>Score pronostic Scorten</b> : âge &gt; 40 ans, antécédent de cancer/hémopathie, détachement cutané &gt; 10%, pouls &gt; 120, bicarbonate &lt; 20, urée &gt; 10, glycémie &gt; 14</li> </ul>
		DD	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: middle;"><b>Erythème polymorphe majeur</b></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>= Rare, prédominant chez l'enfant et l'adulte jeune</li> <li>- <b>Lésions éruptives en « cocardes » ou en « cibles »</b>, parfois avec <b>centre bulleux</b>, distribution <b>acrale</b> (coudes, genoux, mains, pieds, visage) souvent symétrique, souvent monomorphes</li> <li>- <b>Lésions érosives muqueuses</b> fréquentes (définissant l'érythème polymorphe majeur, absence dans l'érythème polymorphe mineur)</li> <li>- Récidive fréquente</li> <li>- Lié à une <b>récurrence d'herpès</b> (dans 50-60%, labial surtout, génital), ou plus rarement à une autre cause infectieuse (<b>pneumopathie à <i>Mycoplasma pneumoniae</i>...</b>)</li> </ul> </td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Epidermolyse staphylococcique</b> : chez le nourrisson, absence d'érosion muqueuse, décollement superficiel, souvent péri-orificiel et des grands plis décollement sous-cornée à l'histologie, bon pronostic sous antibiothérapie</li> <li>- <b>Dermatose bulleuse auto-immune</b> : sans nécrose épidermique, dépôts d'Ac en IFD</li> <li>- <b>Brûlures</b> : sans lésion muqueuse, nécrose cutanée de profondeur variable</li> </ul>
<b>Erythème polymorphe majeur</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>= Rare, prédominant chez l'enfant et l'adulte jeune</li> <li>- <b>Lésions éruptives en « cocardes » ou en « cibles »</b>, parfois avec <b>centre bulleux</b>, distribution <b>acrale</b> (coudes, genoux, mains, pieds, visage) souvent symétrique, souvent monomorphes</li> <li>- <b>Lésions érosives muqueuses</b> fréquentes (définissant l'érythème polymorphe majeur, absence dans l'érythème polymorphe mineur)</li> <li>- Récidive fréquente</li> <li>- Lié à une <b>récurrence d'herpès</b> (dans 50-60%, labial surtout, génital), ou plus rarement à une autre cause infectieuse (<b>pneumopathie à <i>Mycoplasma pneumoniae</i>...</b>)</li> </ul>		
<p>= Démarche d'imputabilité : degré d'imputabilité de chaque médicament pris par le patient mesuré par un score, intégrant les données chronologies et sémiologiques</p> <p>→ La recherche de la cause d'une toxidermie repose sur un faisceau d'argument, mais aucun n'a de valeur absolue</p>			
Diagnostic de cause	<b>Imputabilité intrinsèque</b>	Délais évocateurs	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Urticaire : quelques minutes/heures</li> <li>- Photosensibilité : tous délai, quelques heures/jours après exposition solaire</li> <li>- Anaphylaxie : quelques minutes</li> <li>- Eruption pustuleuse : <b>1 à 4 jours</b></li> <li>- Toxidermie érythémateuse : <b>4 à 14 jours</b></li> <li>- Syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell-NET : <b>4 à 28 jours</b></li> <li>- DRESS : <b>2 à 6 semaines</b></li> </ul>
		Evolution	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Amélioration après arrêt du médicament</li> <li>- Aggravation après la poursuite du médicament</li> </ul>
		Réintroduction	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antécédent d'effet analogue après une prise antérieure</li> <li>- Reproduction de la toxidermie après réintroduction volontaire du médicament suspect (à éviter) ou après réintroduction accidentelle</li> </ul>
		Sémiologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Clinique caractéristique d'un accident médicament : ++ en cas d'érythème pigmenté fixe, acceptable en cas de syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell-NET ou PEAG</li> </ul>
		Facteurs favorisants	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eruption érythémateuse à l'aminopénicilline lors d'une mononucléose infectieuse, mais pas de risque à la réintroduction une fois la MNI guérie</li> <li>- <b>Infection VIH</b> : ↑ le risque de toxidermie bénigne ou grave</li> <li>- Syndrome DRESS associé à une réactivation d'herpesvirus (HHV6, HHV7, CMV, EBV)</li> <li>- Immunosuppression</li> <li>→ L'atopie n'est pas un facteur de risque de toxidermie</li> </ul>

Diagnostic de cause	Imputabilité intrinsèque	Elimination d'autres causes	- Recherche des causes nécessitant un traitement spécifique - Investigations exhaustives en cas de médicament suspect indispensable
		Tests	= Rarement validés : - In vitro ou in vivo - Prick-test et hypersensibilité immédiate à la <b>pénicilline</b> ou aux <b>curarisants</b>
	Imputabilité extrinsèque = notoriété	= Connaissance des médicaments inducteurs fréquents d'un type donné de toxidermie : argument fort de la démarche d'imputabilité	
CAT	- Toute réaction grave ou inattendue doit être notifiée aux instances de pharmacovigilance - En cas de <b>réaction bénigne</b> : l'utilisation du médicament suspect peut être poursuivie sous surveillance si le bénéfice attendu du traitement le justifie - En cas de <b>réaction grave</b> : l'utilisation ultérieure du médicament suspect est contre-indiqué (avec remise d'un document écrit au malade ou note sur le carnet de santé)		

Aspect clinique	% de cause médicamenteuse	Délai caractéristique	Risque vital	Principaux médicaments inducteurs
<b>Toxidermie érythémateuse</b>	Enfant : 10-20% Adulte : 50-70%	4 à 14 jours (classique 8 à 10 jours)	∅	- <b>β-lactamine</b> - <b>Antituberculeux</b> - <b>Sulfamide</b> - Sels d'or - <b>Antiépileptique</b>
<b>Urticaire</b>	< 10%	Quelques minutes/heures	∅	- <b>Pénicilline</b> - <b>Produit de contraste iodé</b>
<b>Phototoxicité</b>	?	Quelques heures après exposition solaire	< 1%	- <b>Cycline</b> - <b>Amiodarone</b> - <b>Quinolone</b> - Méladinine - Phénothiazine
<b>Photo-allergie</b>	?	7 à 21J		-Phénothiazine      - AINS -Sulfamides
<b>Anaphylaxie</b>	30%	Quelques minutes	5%	- <b>Curarisants</b> - Sérums et vaccins - <b>AINS</b>
<b>PEAG</b>	70-90%	1 à 11 jours	2-5%	- <b>Aminopénicilline</b> - <b>Diltiazem</b> - <b>Pristinamycine</b> - <b>Quinolones</b> - Sulfamides            - terbinafine - Hydroxychloroquine
<b>DRESS</b>	70-90%	2 à 6 semaines	5-10%	- <b>Antiépileptique</b> - Minocycline - <b>Sulfamides</b> - <b>Allopurinol</b> - <b>IPP</b> - <b>Produit de contraste iodé</b>
<b>Syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell-NET</b>	70-90%	4 à 28 jours	20-25%	- <b>Sulfamides</b> antibactériens - <b>AINS (Oxicam)</b> - <b>Allopurinol</b> - <b>Antiépileptique</b> - Névirapine

RÉACTIONS INFLAMMATOIRES CUTANÉES ASSOCIÉES AUX ANTI-TNF $\alpha$			
Réactions d'hyper-sensibilité	= Réactions anaphylactoïdes - Transitoires - Intensité souvent modérée (prurit, urticaire) - Peuvent apparaître dès la première perfusion - Indication à réduire le débit de perfusion pour les traitements injectables		
Réactions cutanées inflammatoires retardées	Réactions au point d'injection	- Placards inflammatoires prurigineux, douloureux - Délais de quelques heures après l'injection - Durée : 2-3J - Tendance à l'amélioration spontanée avec le temps	
	Réactions psoriasiformes	- Dermatose érythémato squameuse simulant le psoriasis - 5 des patients traités - Délai : variable - Traitement : local suffisant en générale, par dermocorticoïde ou association dermocorticoïdes et dérivés de la vitamine D - Arrêt du TT nécessaire que dans 10%	
	Réactions eczématiformes	- Délai : variable - Soins locaux par dermocorticoïdes suffisants en général	
	Dermatoses d'interface	Lupus	- Femmes dans 80% - + fréquent en cas de PR associée - Délai : variable - Apparition d'AAN, avec une atteinte cutanée et articulaire
		Dermatomyosite	Rare
	Dermatoses granulomateuses Sarcoïdose	Rare	
Vascularites	- Femmes dans 80% - Plus fréquent si PR associée - Souvent atteinte cutanée isolée, atteinte rénale rare		

## RÉACTIONS SECONDAIRES CUTANÉES DES ANTI-CANCÉREUX

### Trois mécanismes :

- **Toxidermie immuno-allergique** : tout médicament possible, réaction d'hypersensibilité non spécifique de classe, rare, dose **indépendant** et imprévisible, nécessite l'arrêt du médicament
- **Cytotoxicité des antimétabolites (alkylants, sels de platine, inh des topoisomérases...)** : toxicité sur les cellules à renouvellement rapide (peau, tube digestif, moelle), atteinte non spécifique d'une classe à type de mucite et d'alopécie ou atteinte unguéale, fréquence élevée, dose dépendant, prévisible, arrêt en fonction de la gravité
- **Toxicité spécifique des thérapies ciblées (anti-EGFR, anti-BRAF, anti-MEK, antiangiogéniques, anti-ckit, inh de mTor)** : incidence et diversité croissante, fréquent et attendu, réversible à l'arrêt ou diminution de dose, contre-indication en fonction de la gravité

Toxicité des thérapies ciblées	<b>Eruptions acnéiformes</b>	- Papules, pustules inflammatoires des zones séborrhéiques - Douleur, prurit - TT : antibiothérapie (cyclines), corticoïdes locaux
	<b>Syndrome mains-pieds</b>	- Hyperkératose palmoplantaire douloureuse et inflammatoire - TT : corticoïdes locaux, émoullissants, kératolytiques, antalgiques, prise en charge podologique
	<b>Paronychies</b>	- Inflammation des tissus péri-unguéraux - TT : prévention des traumatismes, corticoïdes locaux, orthèses, chirurgie
	<b>Xérose, fissures</b>	- Sécheresse cutanée, fissures des doigts - TT : émoullissants
	<b>Modifications pigmentaires</b>	- Hypopigmentation cutanée +/- cheveux et poils - Aucun traitement
	<b>Système pileux</b>	- Alopécie, modification des cheveux et des poils - Abstention thérapeutique ou prothèse capillaire
	<b>Photosensibilité</b>	- Prévention par photoprotection
	<b>Œdèmes périphériques</b>	- Périorbitaires et des membres inférieurs - TT : contention veineuse +/- diurétiques
	<b>Toxicité endobuccale</b>	- Ulcérations à type d'aphtes - TT : corticoïdes locaux, antalgiques

	Eruption acnéiforme	SMP	Paronychies	Alopécie	Xérose	Photo-sensibilité	Œdèmes	Troubles pigmentaires	Ulcérations buccales
Anti-EGFR	+++		++	++	++				+
Anti-MEK	++		++	++	++		++		+
Inh de mTOR	+		+				+		+++
Anti-angiogéniques multicycliques		+++		±			++	++	++
Inh de c-KIT				++			++	++	
Inh de BRAF		++		++		+++			
Inh de cMET	+	++				+++		++	