Hypersensibilités retardées aux médicaments/toxidermies : sémiologies et prise en charge 2025

Dr Marie Tauber, MD PhD
MCU-PH Service d'Allergologie et Immunologie Clinique
Hôpital Lyon Sud
Inserm 1111 CIRI

Liens d’intérêt

Aucun en rapport avec cette présentation

Objectifs du cours : à la fin de ce cours, vous devriez être capable de…

1. Reconnaître les différentes formes cliniques de toxidermies
2. Enoncer les signes de gravité devant faire évoquer une toxidermie sévère
3. Expliquer le principe des tests allergologiques visant à explorer une HSR
4. Citer les référentiels de soins à consulter
5. Connaître les nouvelles pistes thérapeutiques

Plan

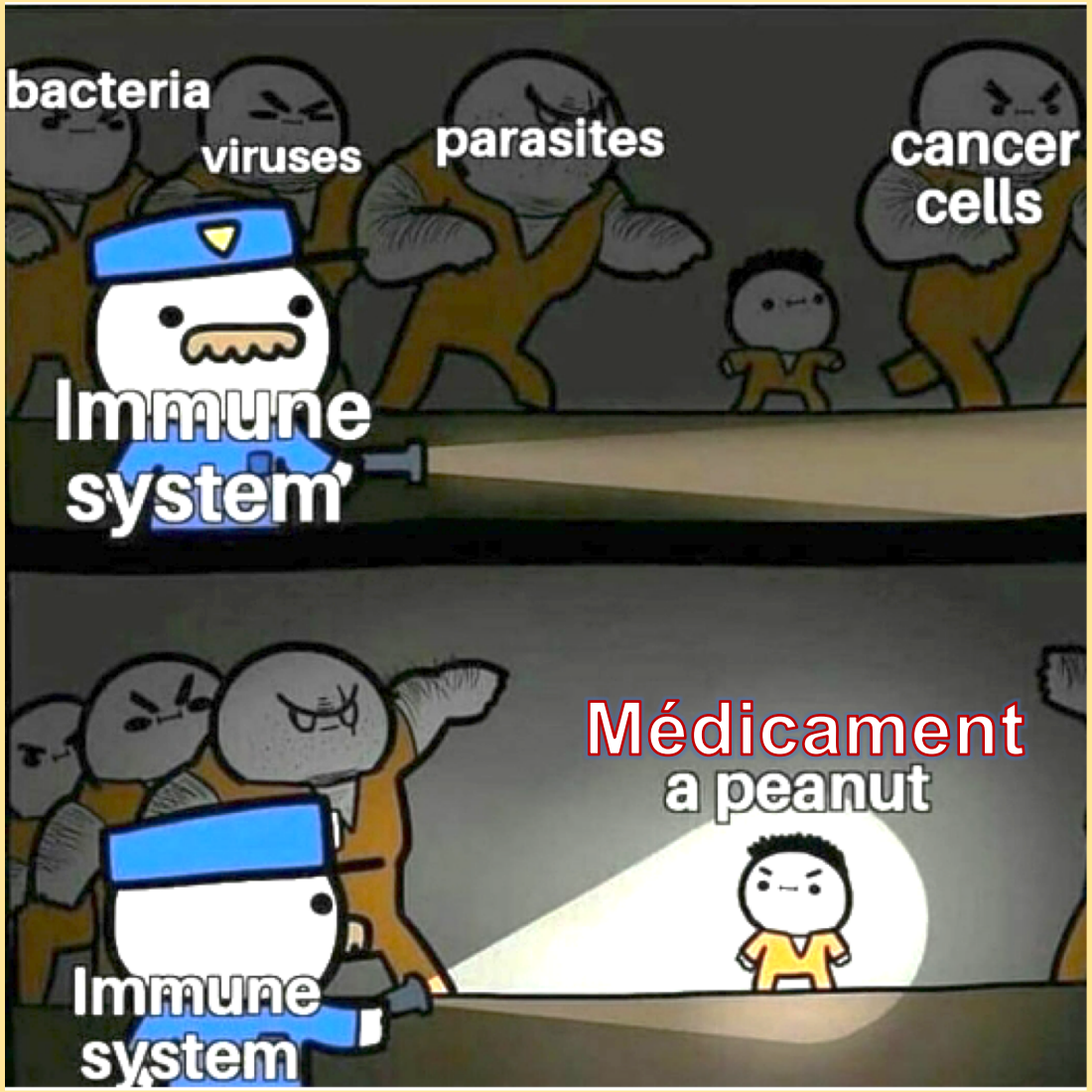
- Introduction sur l’hypersensibilité retardée
- Formes cliniques
- Explorations allergologiques
- Quoi de neuf en thérapeutique?
- Cas pratiques et diagnostics différentiels (quelques-uns)

Qu’est-ce qu’une hypersensibilité?

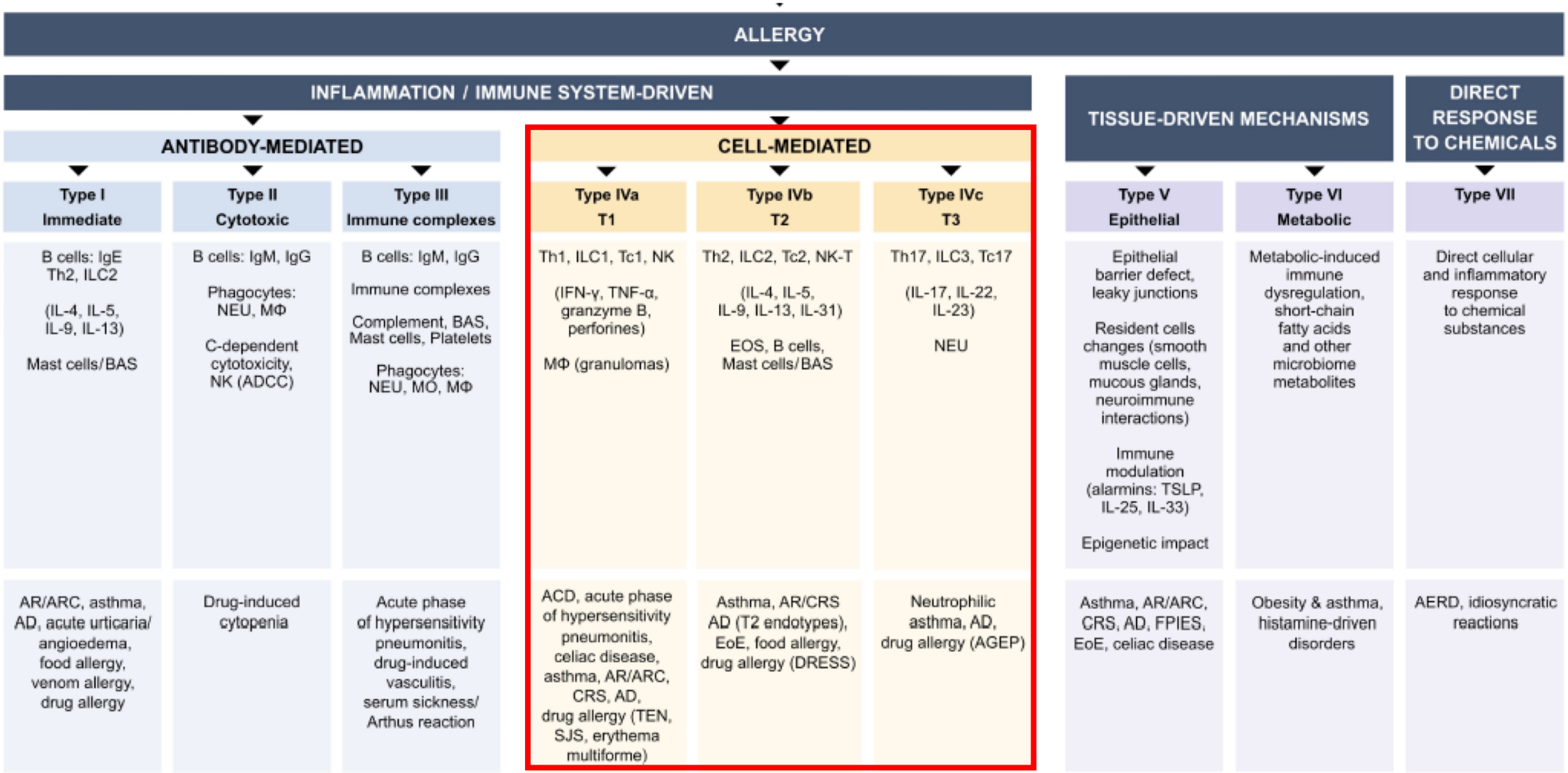
- Réaction immunitaire **disproportionnée** par rapport à la dangerosité de l'intrus

Qu’est-ce qu’une allergie?

- Réaction d’hypersensibilité
- Rupture de tolérance vis à vis de l’allergène
- Symptomatique (≠ sensibilisation)
- Systématique à chaque exposition



Nouvelle classification



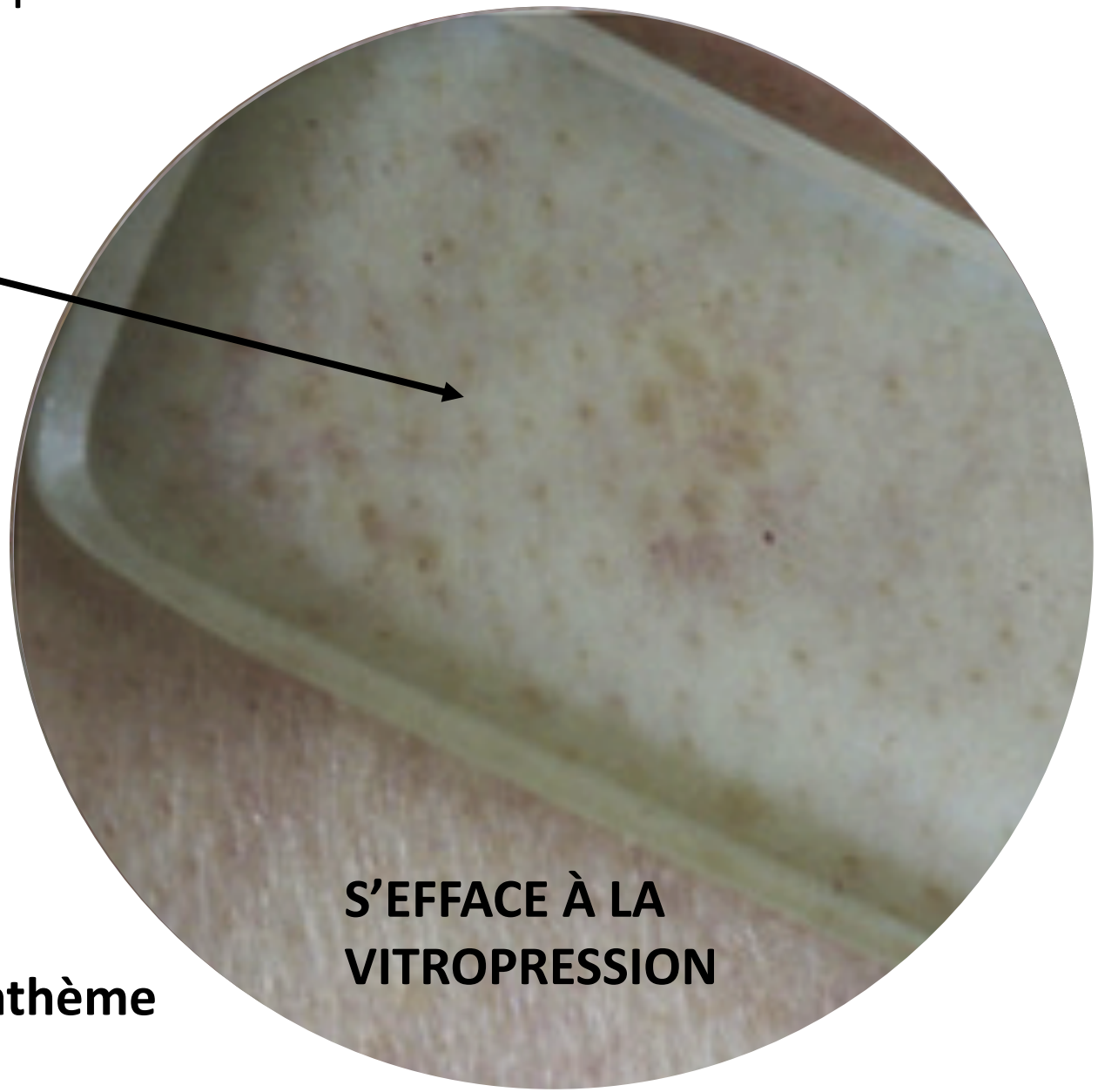
Joutel M. et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. Allergy 2023

Une HSR au médicament se présentera souvent sous la forme d'un exanthème

Un exanthème : c'est…

ROUGE

ET FIXE

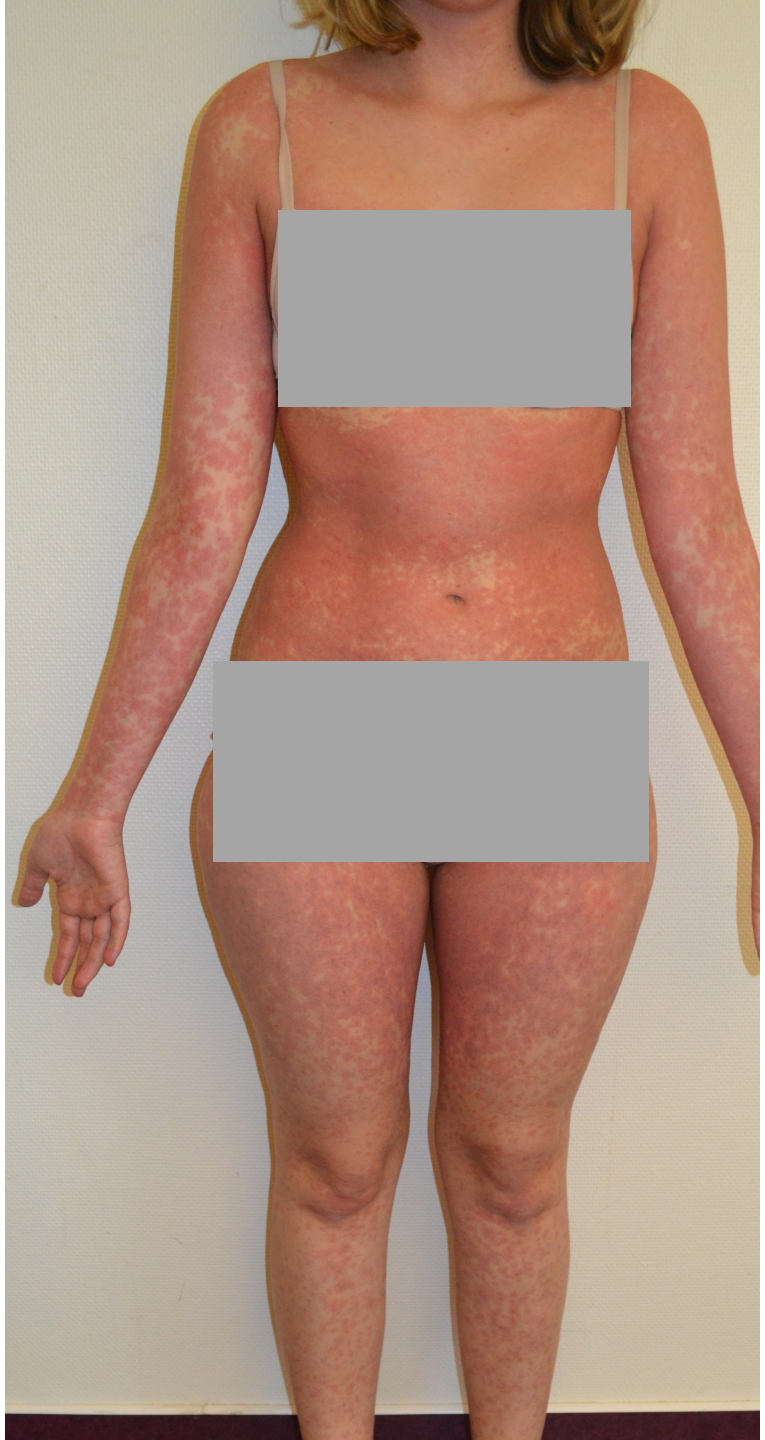


AIGU = ERUPTION

✚ Atteinte muqueuse

= énanthème

Un exanthème : c’est…

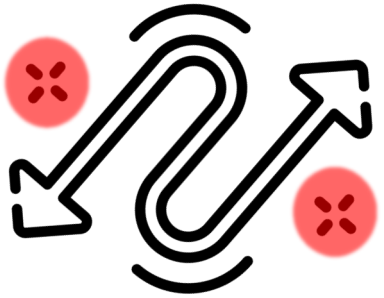


Un exanthème, ça n’est pas…

≠

URTICAIRE

Mobile



Fugace

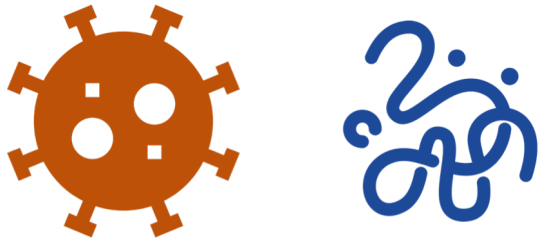
Un exanthème, ça n’est pas…

≠

PURPURA

Les deux principales causes d'exanthème à évoquer systématiquement chez l'adulte

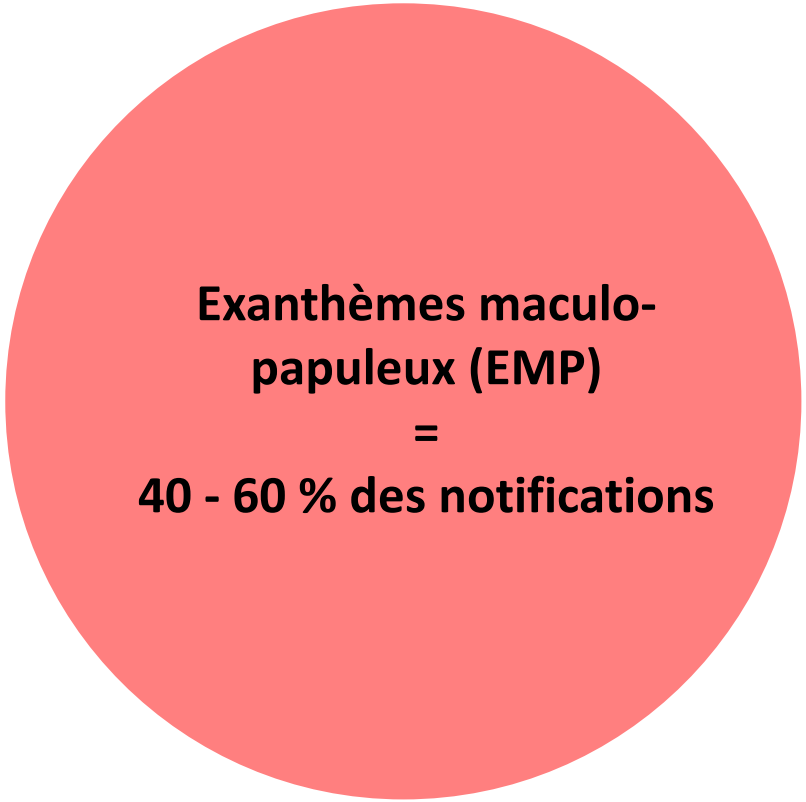
1. **Origine infectieuse**



2. **Origine médicamenteuse = toxidermie**
    - Médicament(s) suspect(s)?
    - Délai d'introduction compatible?
    - Toxidermie bénigne ou grave?

Fréquence de survenue des toxidermies

- Prévalence des toxidermies en milieu hospitalier : entre 0 et 8 % des patients exposés

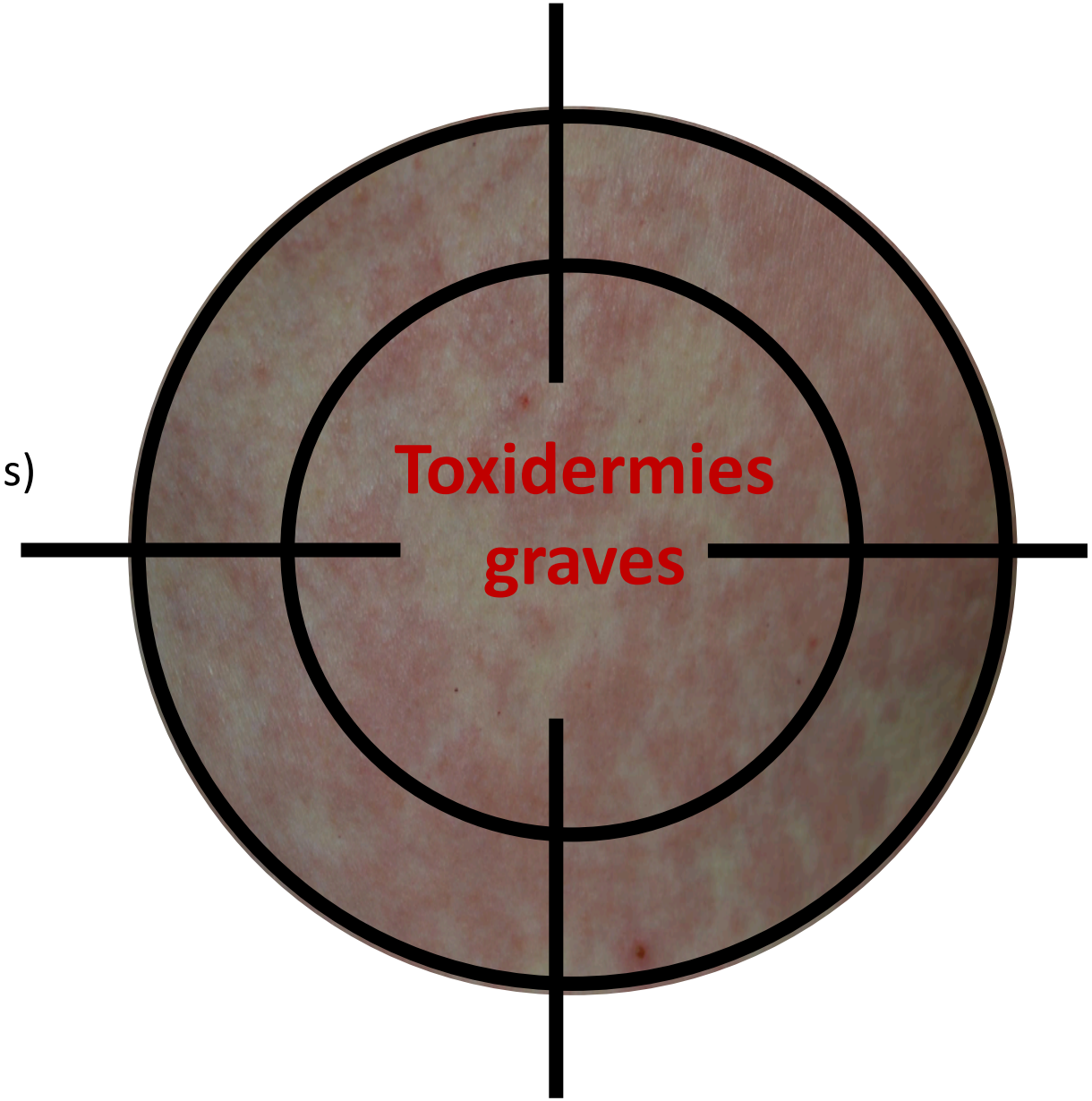


- Formes graves avec mise en jeu du pronostic vital
- 1 cas pour 10 000 à 1 000 000 patients traités

Devant un exanthème

RECHERCHER DES SIGNES DE GRAVITÉ CLINIQUES

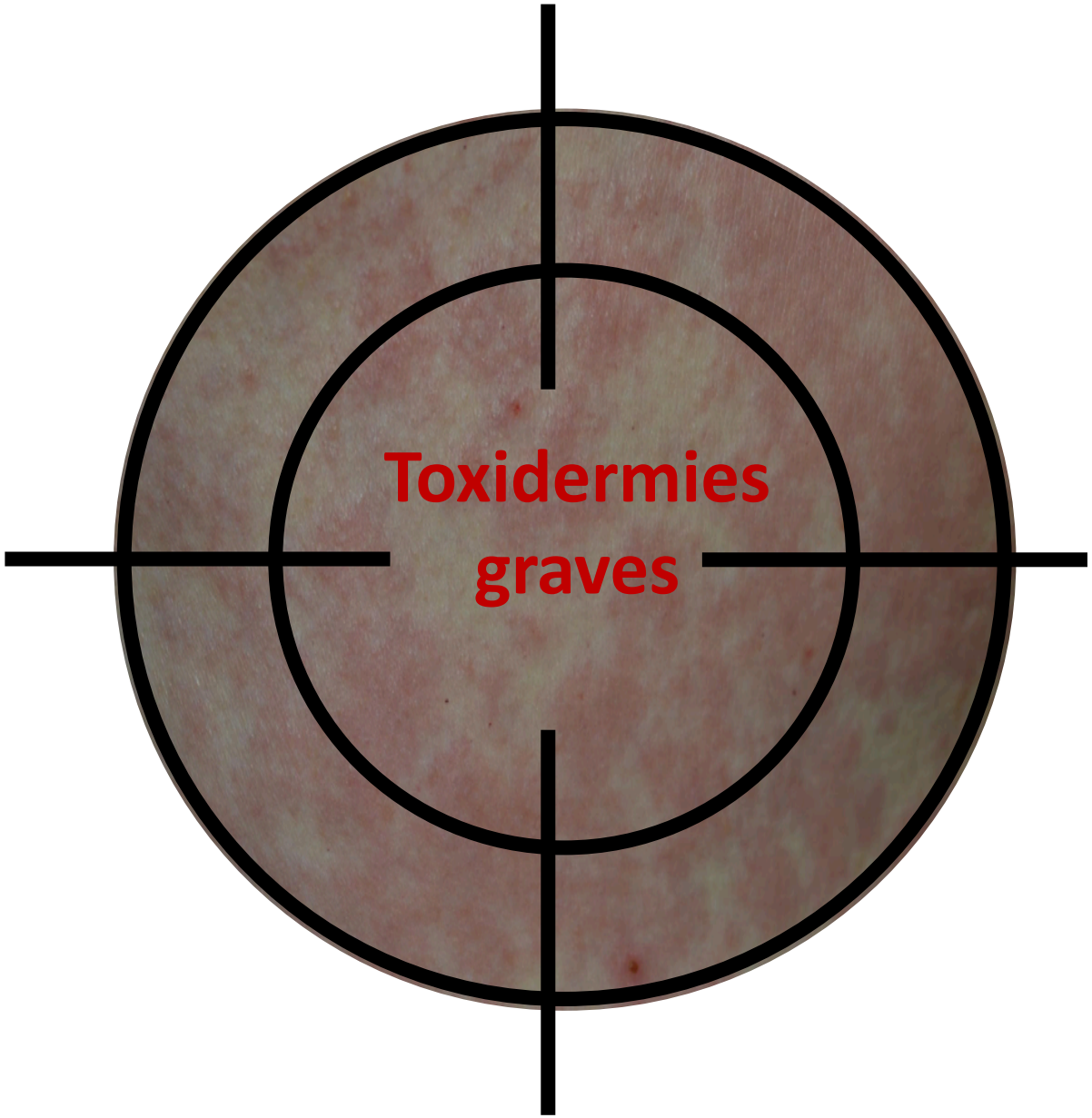
- Fièvre élevée ≥ 39°C / frissons
- Atteinte muqueuse (érosions, ulcérations)
- Œdème du visage/ des extrémités
- Polyadénopathie
- Décollement cutané = signe de Nikolsky
- Douleurs cutanées
- Pustules



Devant un exanthème

RECHERCHER DES SIGNES DE GRAVITÉ BIOLOGIQUES

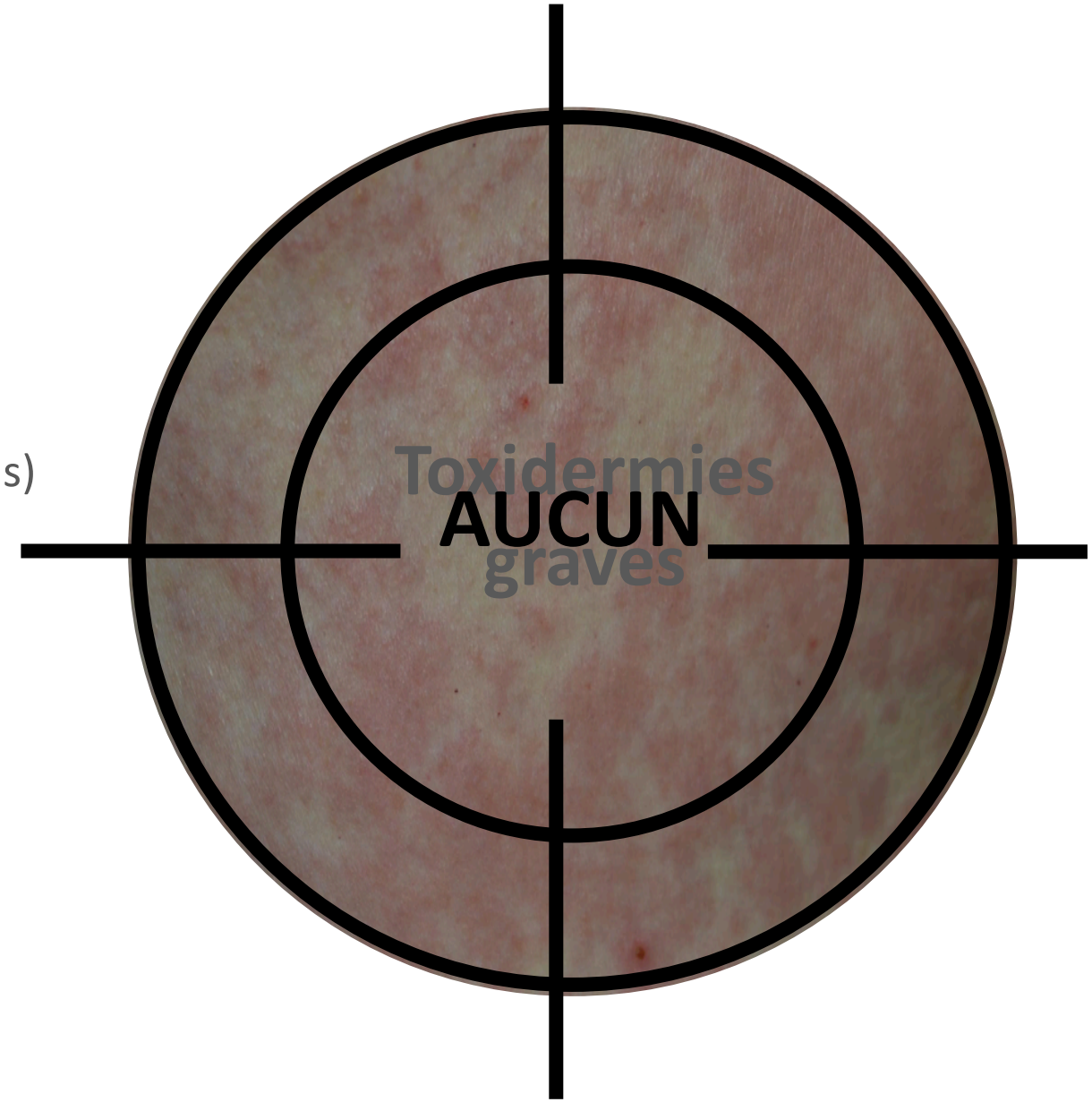
- Eosinophilie sanguine
- Cytolyse hépatique
- Insuffisance rénale aiguë



Devant un exanthème

RECHERCHER DES SIGNES DE GRAVITÉ CLINIQUES

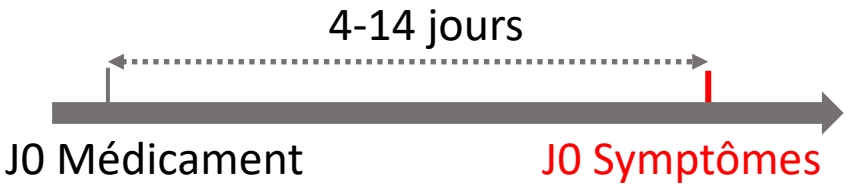
- Fièvre élevée ≥ 39°C / frissons
- Atteinte muqueuse (érosions, ulcérations)
- Œdème du visage/ des extrémités
- Polyadénopathie
- Décollement cutané = signe de Nikolsky
- Douleurs cutanées
- Pustules



Exanthème maculo-papuleux = toxidermie bénigne

- Polymorphisme des lésions
  - macules isolées avec intervalles de peau saine
  - exanthème maculo-papuleux (EMP) :
    - **morbilliforme (persistance d'intervalles de peau saine)**
    - **scarlatiniforme (sans intervalle de peau saine)**

- Absence habituelle d'énanthème



Erythèmes pigmentés fixes : une entité à connaître

- Plaques **arrondies/ ovalaires,** de taille variable
- Unique ou **multiples**
- Délai d'apparition :

- **Localisation :** ubiquitaire, prédilection pour les extrémités, atteintes muqueuses fréquentes (organes génitaux chez l'homme, muqueuse buccale)
- Formes **muqueuses douloureuses**
- Evolution **bulleuse** possible localisée ou généralisée
- **Signes particuliers :**
  - **Récurrence** aux mêmes sites (+/- nouvelles lésions)
  - Évolution **pigmentée** fréquente (phototypes foncés ++) mais non systématique

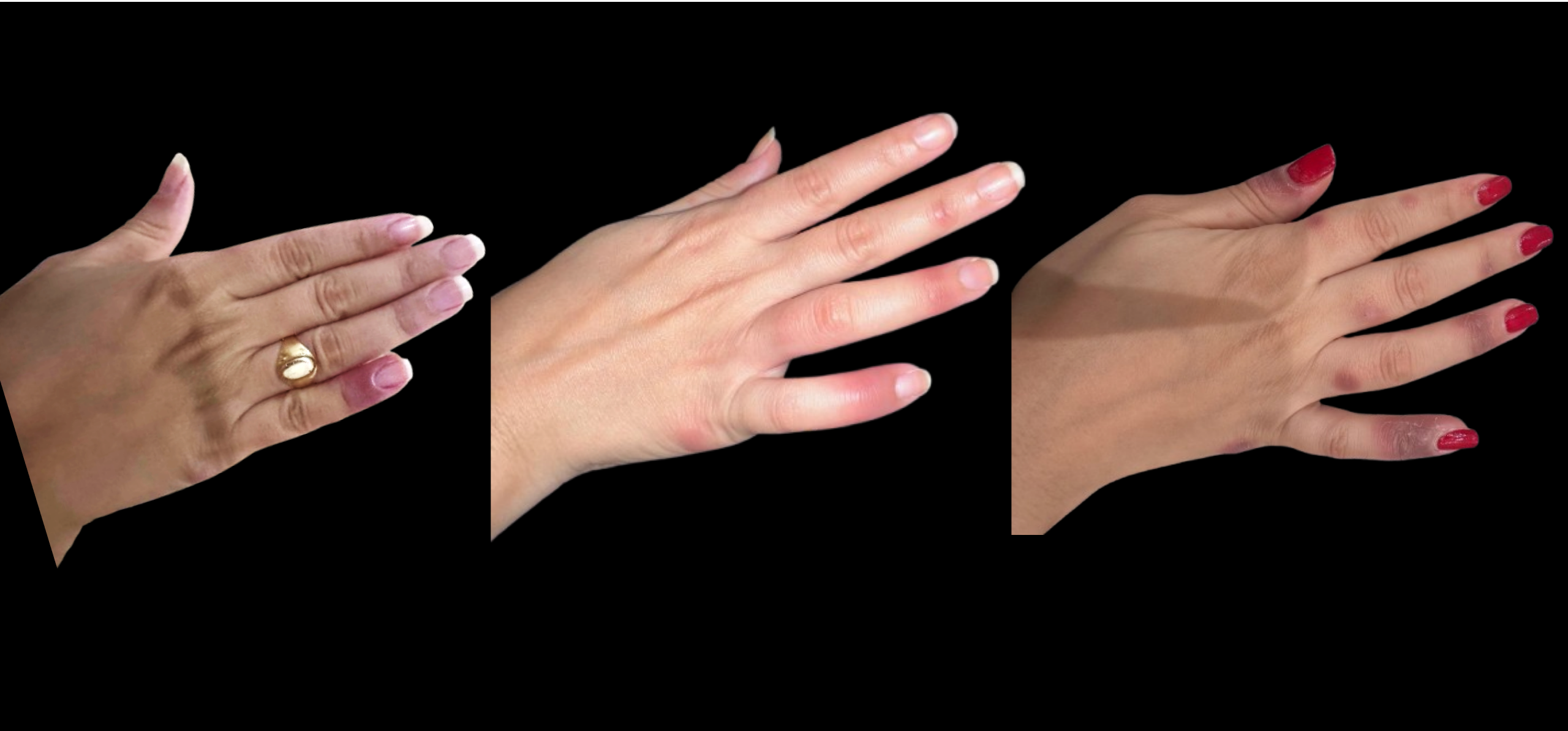
Brahimi N, Routier E, Raison-Peyron N, Tronquoy AF, Pouget-Jasson C, Amarger S, Machet L, Amsler E, Claeys A, Sassolas B, Leroy D, Grange A, Dupuy A, Cordel N, Bonnetblanc JM, Milpied B, Doutre MS, Guinnepain MT, Barbaud A, Chosidow O, Roujeau JC, Lebrun-Vignes B, Descamps V. A three-year-analysis of fixed drug eruptions in hospital settings in France. Eur J Dermatol. 2010

Récurrence au même site - évolution bulleuse

EPF au Bactrim

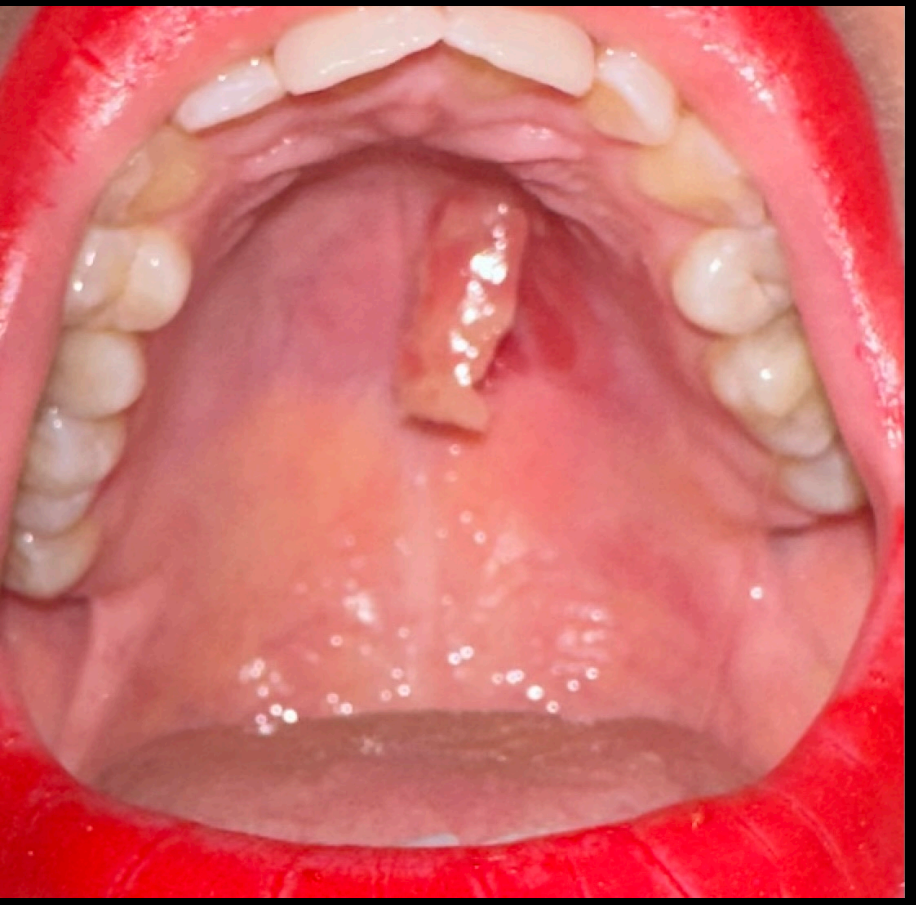
Récurrence au même site - évolution bulleuse

Récurrence au même site – apparition de nouvelles localisations – évolution pigmentée



Localisation muqueuse

Episode 1



Episode 2

EPF multiples

EPF à l'oxaliplatine

EPF au Temodal (évolution pigmentée)

EPF bulleux généralisé (EPFBG) : diagnostic différentiel du syndrome de Lyell

- Intervalles de peau saine
- Atteinte muqueuse moindre

Mise en jeu du pronostic vital

Photographies Pr Saskia Oro – Hôpital Henri Mondor Toxibul

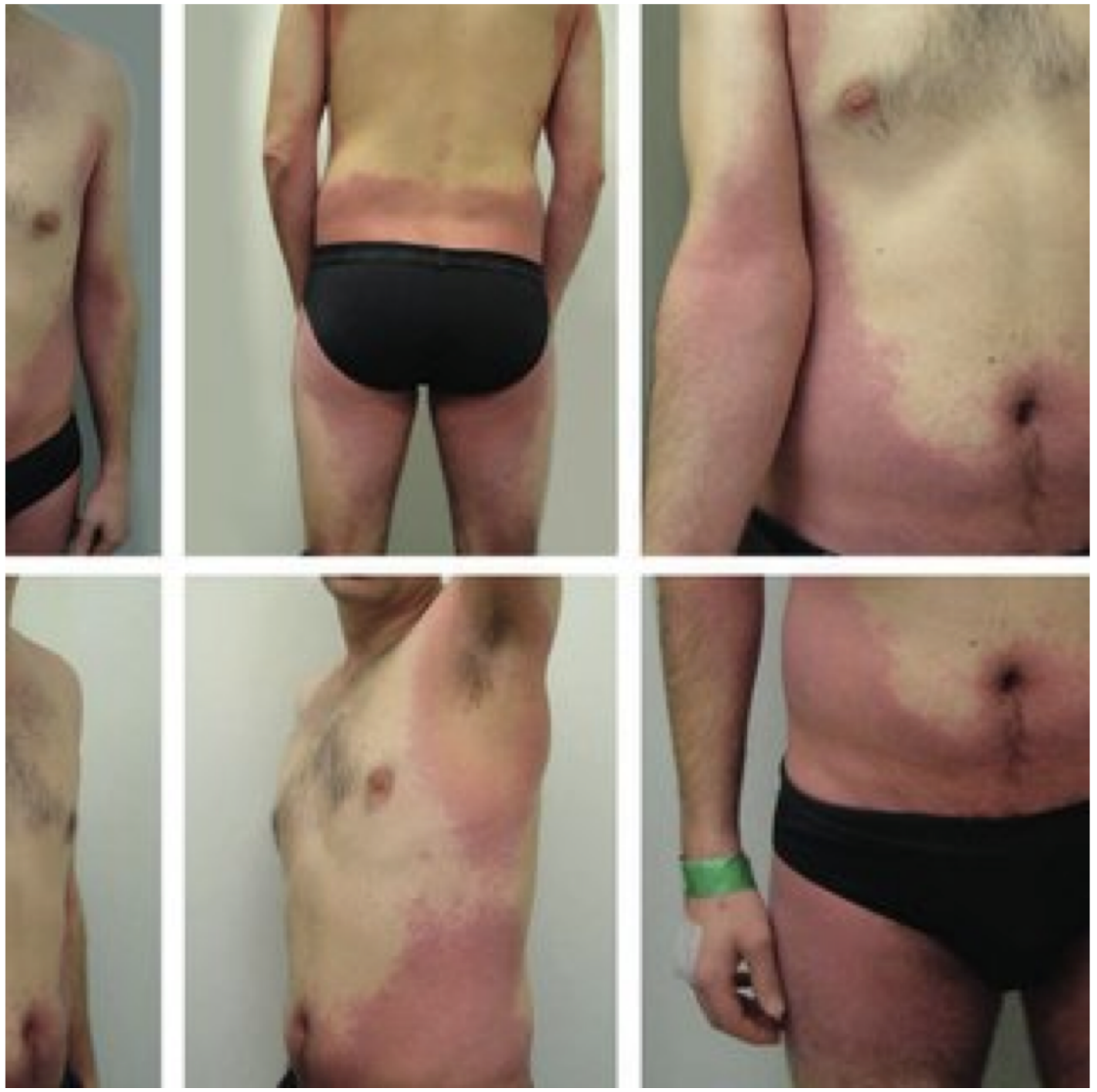
Erythèmes pigmentés fixes : principaux médicaments inducteurs

- **Paracetamol**
- **Imidazolés**
- **Antibiotiques : beta-lactamines, cotrimoxazole, quinolones**
- **AINS : oxicams, naproxene**
- **Produits de contraste iodés (PCI)**
- Plus rarement :
  - Quinine du tonic, compléments alimentaires
  - Anti-histaminiques : cetirizine, levocetirizine, hydroxyzine
  - Inhibiteurs de la PDE5 (sildenafil,…)

Shrestha P, Stone CA Jr, Phillips EJ. Fixed drug eruption and generalized bullous fixed drug eruption: Insights from an analysis of the FDA Adverse Event Reporting System. J Allergy Clin Immunol Pract. 2025; Traineau H, Milpied B, Soria A, Assier H, Tetart F, Bernier C, Le Bouëdec MF, Gener G, Kurihara F, Bauvin O, Delauney J, Amsler E, Bara C, Pelletier F, Valois A, Castelain F, de Risi Pugliese T, Hamelin A, Barbaud A. In Situ Patch Test and Repeated Open Application Test for Fixed Drug Eruption: A Multicenter Study. J Allergy Clin Immunol Pract. 2024

Autre toxidermie le plus souvent bénigne : le SDRIFE

- Délai court : 1 à 2 jours



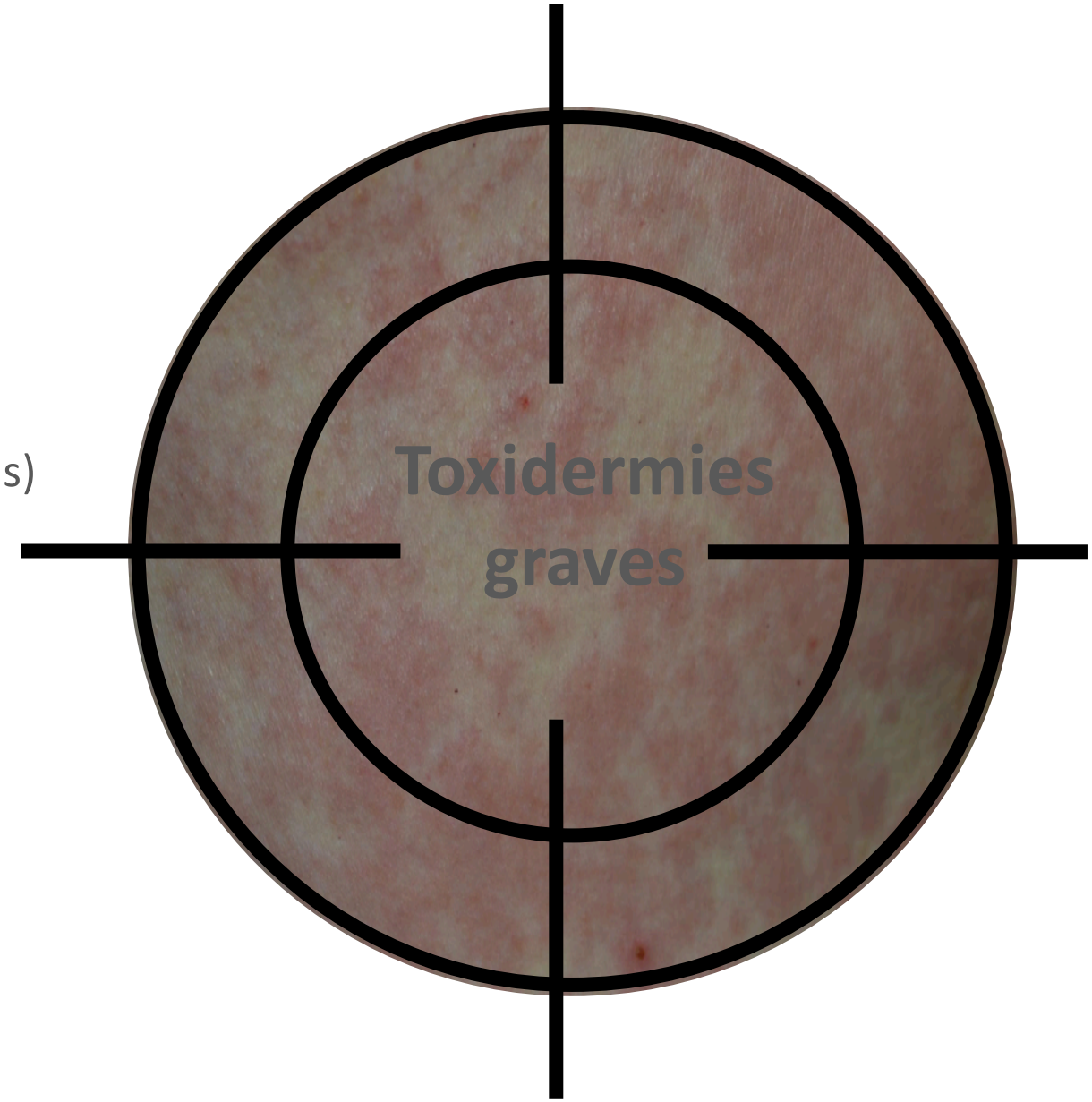
5 critères diagnostiques de SDRIFE

1. Sharply demarcated erythema in the gluteal region and/or V-shaped erythema in the inguinal region/on the upper legs
2. Involvement of at least one large skin fold (for example, groins, antecubital fossae)
3. Symmetric distribution
4. Onset after initial or repeated exposure to a systemic drug (contact allergens ruled out)
5. Absence of systemic signs and symptoms

Devant un exanthème

RECHERCHER DES SIGNES DE GRAVITÉ CLINIQUES

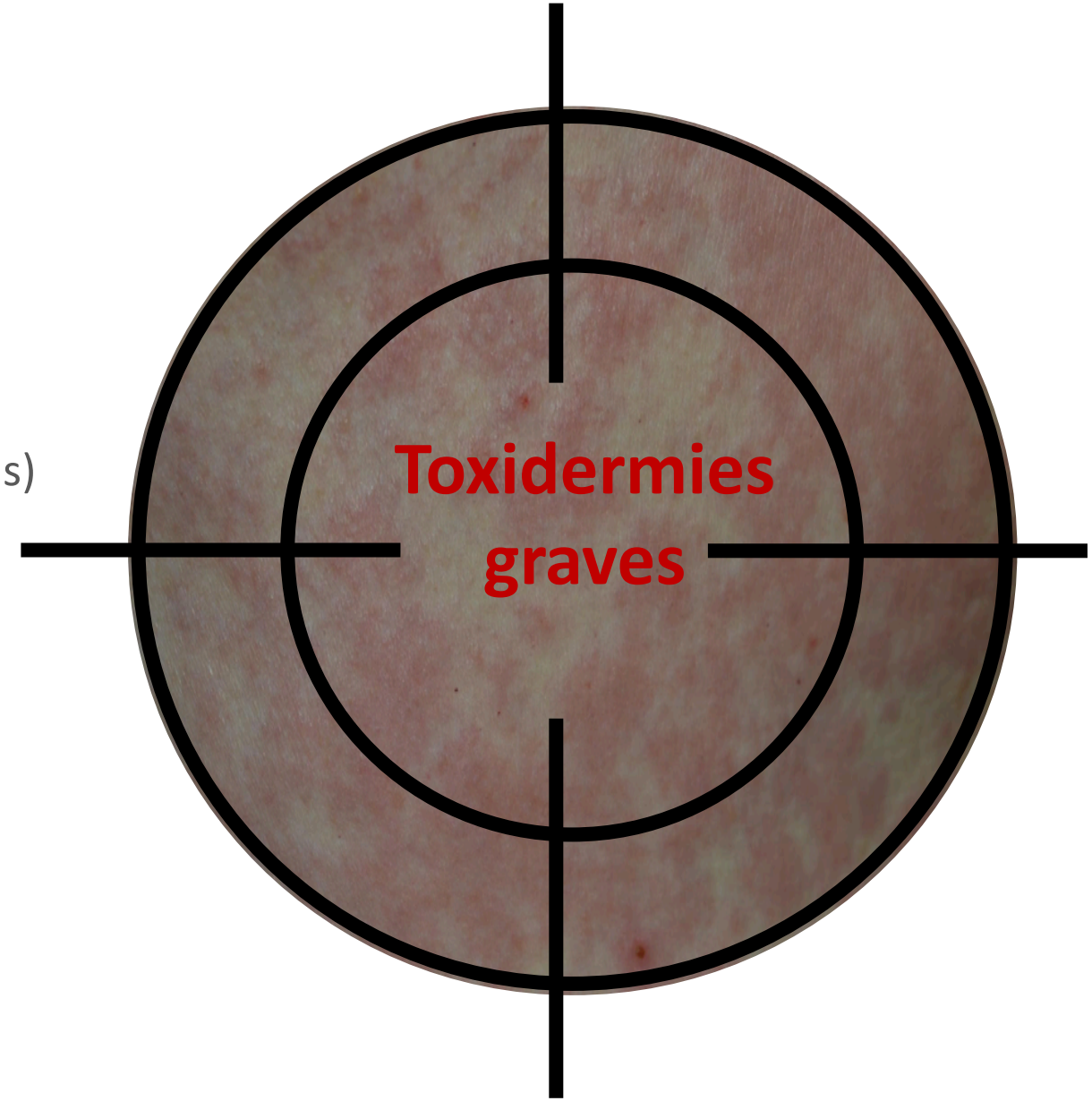
- Fièvre élevée ≥ 39°C / frissons
- Atteinte muqueuse (érosions, ulcérations)
- Œdème du visage/ des extrémités
- Polyadénopathie
- Décollement cutané = signe de Nikolsky
- Douleurs cutanées
- Pustules



Devant un exanthème

RECHERCHER DES SIGNES DE GRAVITÉ CLINIQUES

- **Fièvre élevée ≥ 39°C / frissons**
- Atteinte muqueuse (érosions, ulcérations)
- Œdème du visage/ des extrémités
- Polyadénopathie
- Décollement cutané = signe de Nikolsky
- Douleurs cutanées
- **Pustules**



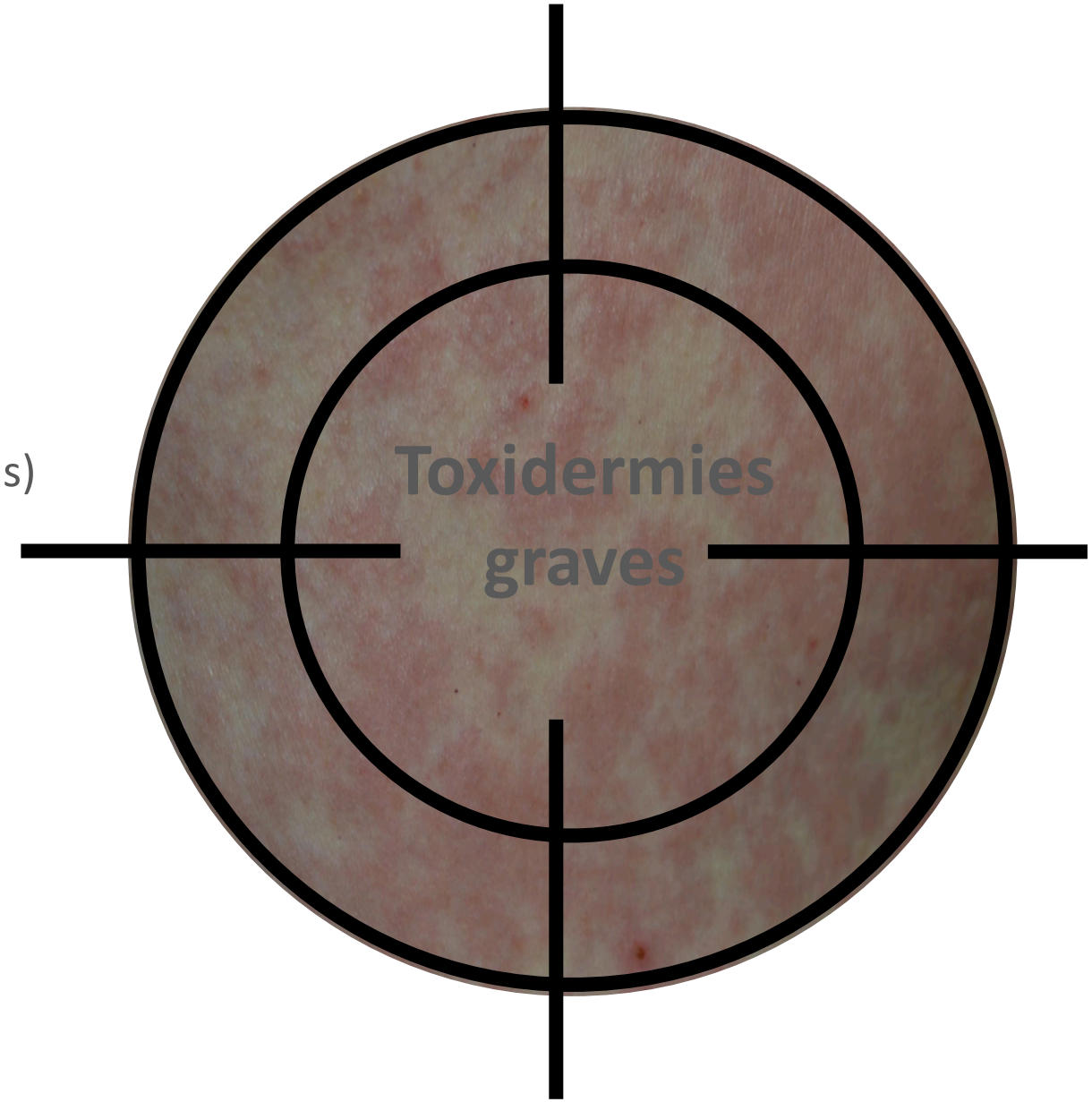
Pustulose exanthématique aiguë généralisée = **toxidermie grave**

- Erythème en nappe scarlatiniforme
- Prédominant dans les grands plis (aisselles, aines…)
- Surmonté de pustules amicrobiennes
- Fièvre
- Altération de l'état général
- Atteinte muqueuse rare

Devant un exanthème

RECHERCHER DES SIGNES DE GRAVITÉ CLINIQUES

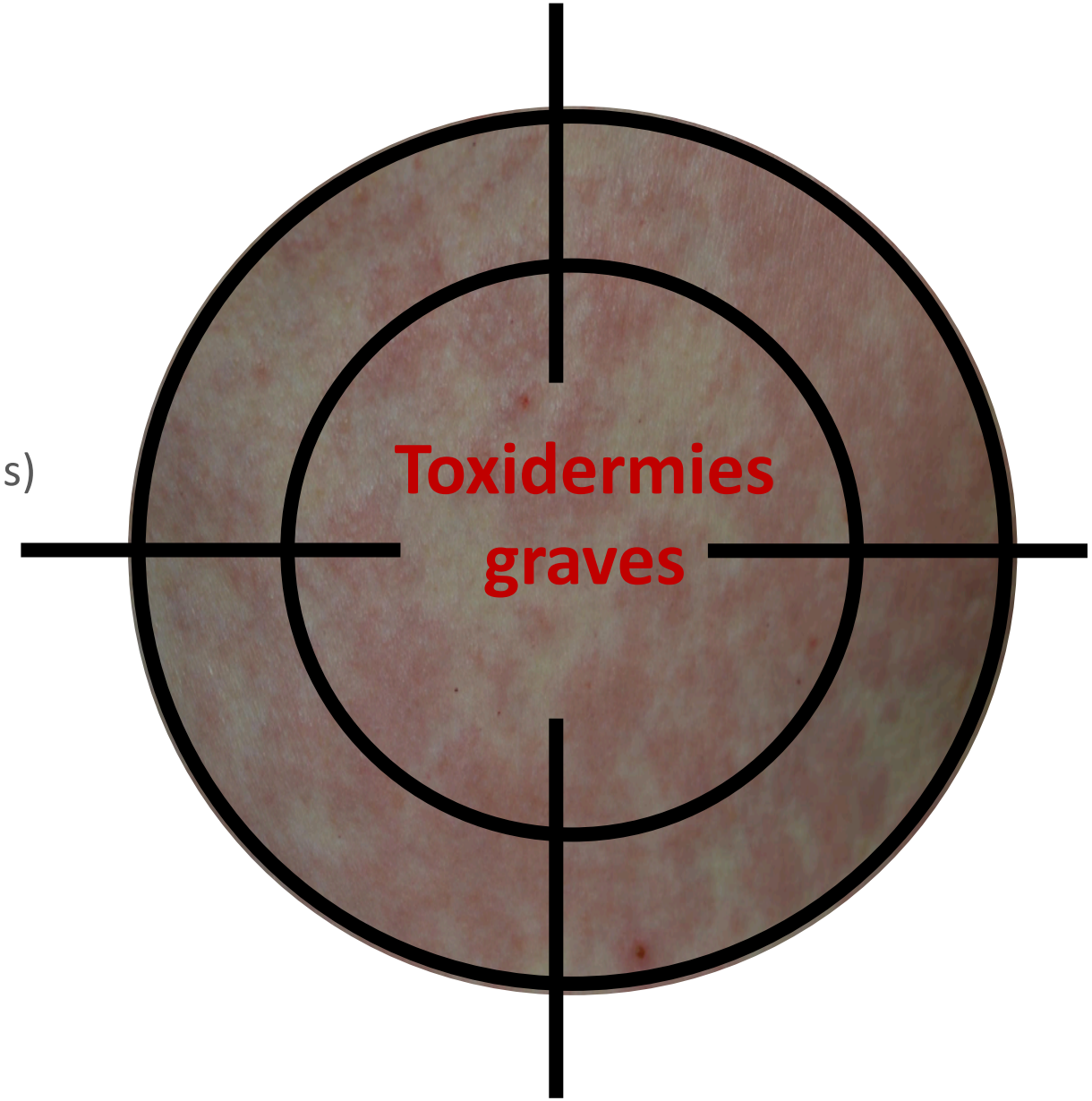
- Fièvre élevée ≥ 39°C / frissons
- Atteinte muqueuse (érosions, ulcérations)
- Œdème du visage/ des extrémités
- Polyadénopathie
- Décollement cutané = signe de Nikolsky
- Douleurs cutanées
- Pustules



Devant un exanthème

RECHERCHER DES SIGNES DE GRAVITÉ CLINIQUES

- **Fièvre élevée ≥ 39°C / frissons**
- Atteinte muqueuse (érosions, ulcérations)
- **Œdème du visage/ des extrémités**
- **Polyadénopathie**
- Décollement cutané = signe de Nikolsky
- Douleurs cutanées
- Pustules



DRESS (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) = **toxidermie grave**

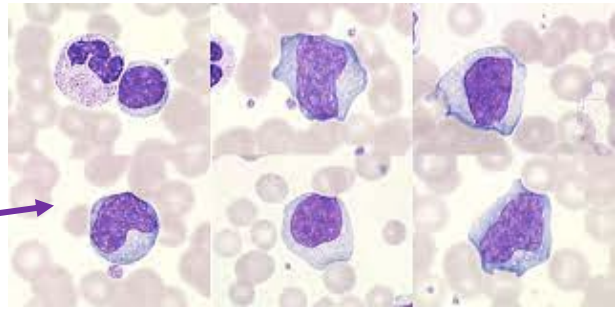
- Eruption cutanée peu spécifique : EMP infiltré
- Œdème du visage et des extrémités
- Adénopathies diffuses
- Fièvre élevée
- Atteintes viscérales pouvant mettre en jeu le pronostic vital :
  - Hépatite
  - Néphropathie interstitielle
  - Pneumopathie interstitielle
  - Myocardite
- Réactivation virus du groupe herpes

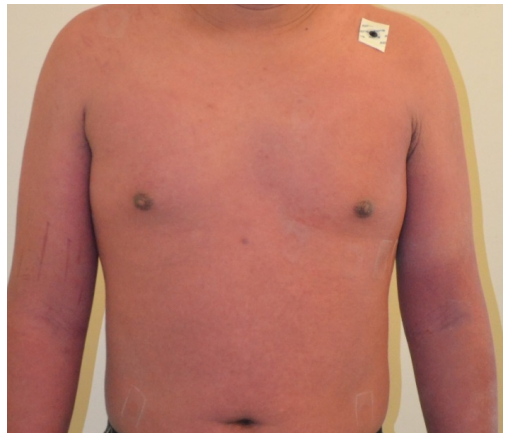
2-6 semaines (exception des DRESS à délai court*)

J0 Médicament J0 Symptômes

* PCI/ Beta-lactamines

- Eosinophilie et/ou lymphocytose avec syndrome mononucléosique





Médicaments pourvoyeurs de DRESS (liste non exhaustive)

Classe médicamenteuse	Sous classe	Médicaments
Anti-convulsivants		Carbamazépine, oxcarbazépine, eslicarbazépine , phénobarbital, phénytoïne, lamotrigine, gabapentine
Antibiotiques	Antituberculeux	Ethambutol, isoniazide, pyrazinamide, rifampicine, streptomycine
	Antibactériens	Amoxicilline, ampicilline, pipéracilline/tazobactam, azithromycine, lévofloxacine, minocycline*, vancomycine
	Sulfamides	Triméthoprime/sulfaméthoxazole (cotrimoxazole), sulfadiazine dapsone
Inhibiteurs de la xanthine oxydase		Allopurinol, fébuxostat
Antiviraux et antirétroviraux		Abacavir, névirapine,
Antinéoplasiques		Vismodégib, vémurafenib, Imatinib, sorafénib
Divers		Mexilétine, Inhibiteurs de la pompe à protons, Produits de contraste iodés** Herbes chinoises …

*indications restreintes en raison du risque de DRESS

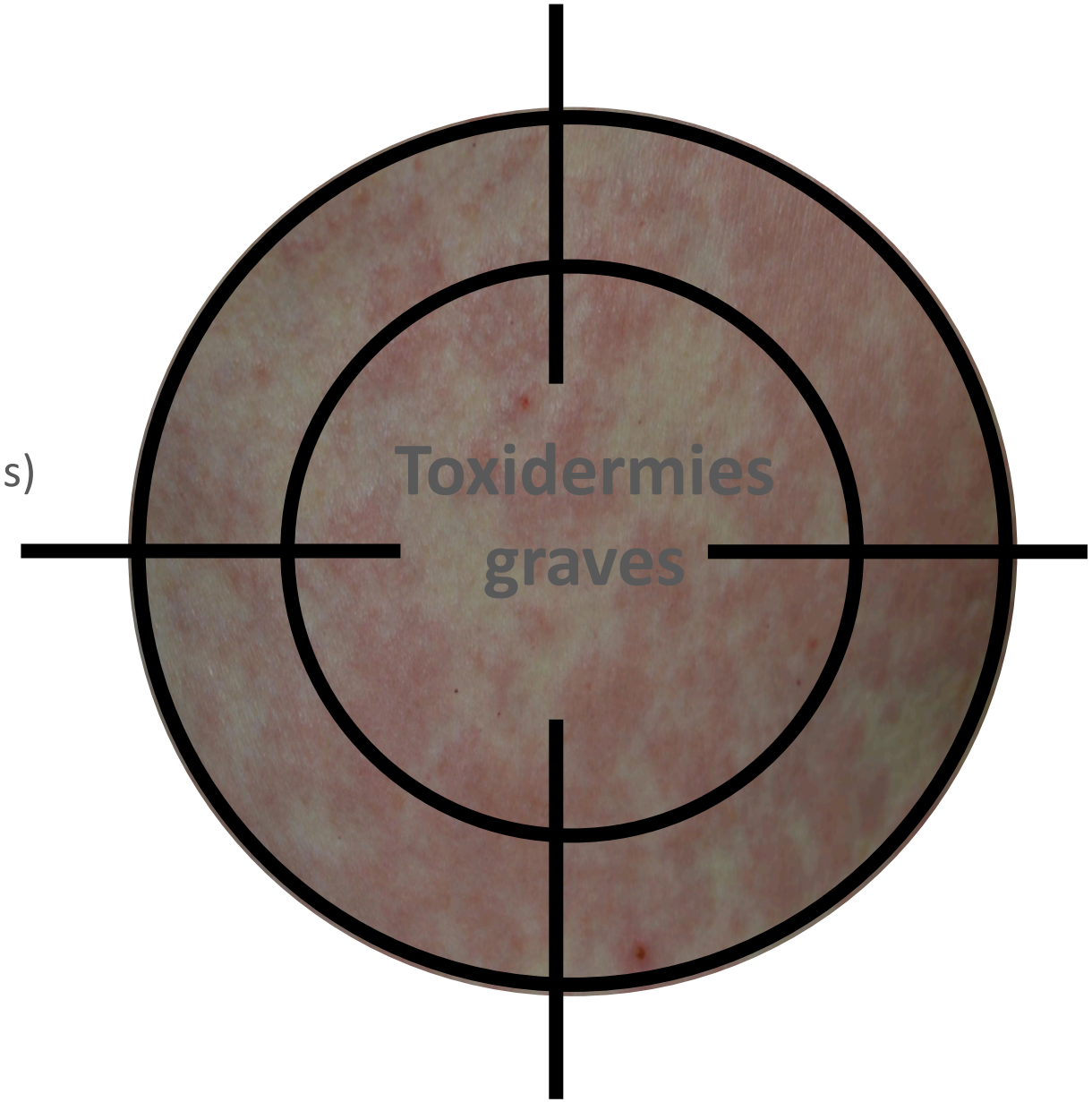
**non cités dans la référence Cho et al, mais des DRESS aux produits de contraste iodés sont décrits, il faut y penser lors de l'établissement de la frise chronologique

Cho Y-T, Yang C-W, Chu C-Y. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): An Interplay among Drugs, Viruses, and Immune System. Int J Mol Sci. 2017 Jun 9;18(6):1243.

Devant un exanthème

RECHERCHER DES SIGNES DE GRAVITÉ CLINIQUES

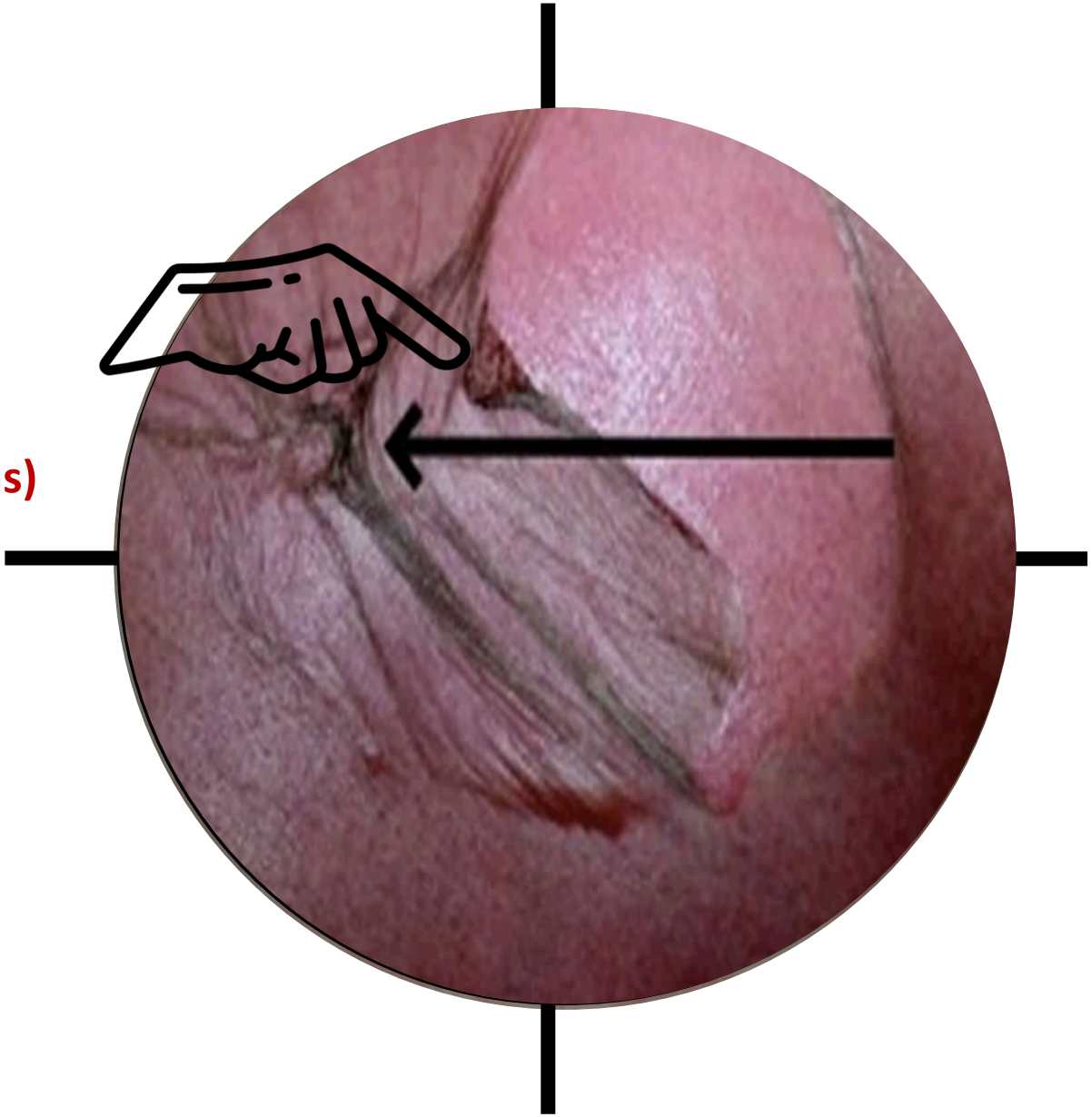
- Fièvre élevée ≥ 39°C / frissons
- Atteinte muqueuse (érosions, ulcérations)
- Œdème du visage/ des extrémités
- Polyadénopathie
- Décollement cutané = signe de Nikolsky
- Douleurs cutanées
- Pustules



Devant un exanthème

RECHERCHER DES SIGNES DE GRAVITÉ CLINIQUES

- Fièvre élevée ≥ 39°C / frissons
- **Atteinte muqueuse (érosions, ulcérations)**
- Œdème du visage/ des extrémités
- Polyadénopathie
- **Décollement cutané = signe de Nikolsky**
- **Douleurs cutanées**
- Pustules



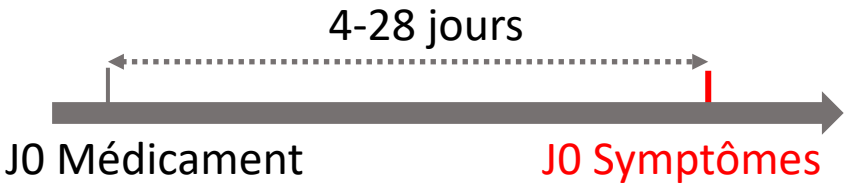
Nécrolyse épidermique toxique = **toxidermie grave** (Steven-Johnson et Lyell)

- **Symptômes initiaux peu spécifiques :**
  - Fièvre, altération de l'état général
  - Signes cutanéo-muqueux : brûlures oculaires, pharyngite
  - Eruption érythémateuse douloureuse

Mortalité jusqu'à 25%

- **Évolution rapide vers la phase d'état (typique) :**
  - Erosions muqueuses multifocales
  - Bulles cutanées
  - Signe de Nikolsky
  - Possible atteintes viscérales :

    nécrose de l'épithélium bronchique ou intestinal
  - Ré-épithélialisation : 10- 30 jours, séquelles ++



Médicaments pourvoyeurs de NET (liste non exhaustive)

- Médicaments classiquement identifiés comme particulièrement à risque de NET :
  - antiépileptiques aromatiques et lamotrigine,
  - allopurinol,
  - sulfamides antibactériens,
  - oxicams,
  - Nevirapine

- Nouveaux identifiés depuis quelques années :
  - anticancéreux
  - immunothérapies

Explorations immunologiques une fois la toxidermie passée

= hypersensibilité retardée au médicament

❶ **Tests cutanés**

❷ **Tests de réintroduction**

❸ **Tests *in vitro (non abordés)***

Explorations immunologiques une fois la toxidermie passée

= hypersensibilité retardée au médicament

❶ Tests cutanés

Lecture tardive

Tests épicutanés = patch tests

Intradermoréactions = IDR

Tests épicutanés = patch tests

- **Principe**
  - Nouvelle exposition à la molécule suspectée à travers la peau (contact)
  - La diffusion sera faite à partir de l'épiderme en maintenant le contact pendant 48h dans un petite chambre

- **Test pratiqué à distance de la réaction**
  - Au moins 6 semaines après un exanthème maculo-papuleux simple
  - Au moins 6 mois après une toxidermie sévère comme le DRESS (en milieu spécialisé seulement)

- **Lecture retardée** (72-96h)

DRESS à l’amoxicilline (suspect)

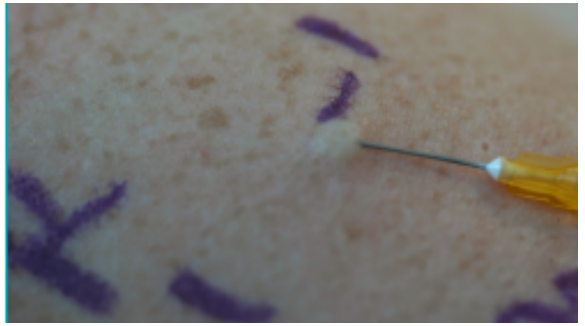
Patch positif à 72h pour le Clamoxyl / Amoxicilline
Diagnostic confirmé
Amoxicilline contre-indiquée
Carte d’allergique remise et expliquée
Recherche d’alternatives possibles dans la famille des béta-lactamines

IDR médicamenteuses

SELON LE GROUPE ENDA/EAACI

1. **Les IDR ne sont faites qu'avec des médicaments injectables**

2. **Technique d'injection**

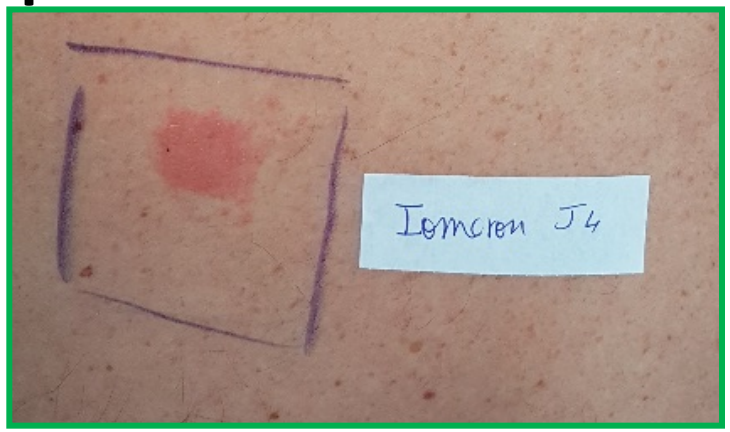


3. Lecture de l'IDR (à 72 ou 96h pour les HSR)

Exemple d'IDR positives à 72h (papules, plaques érythémateuses)

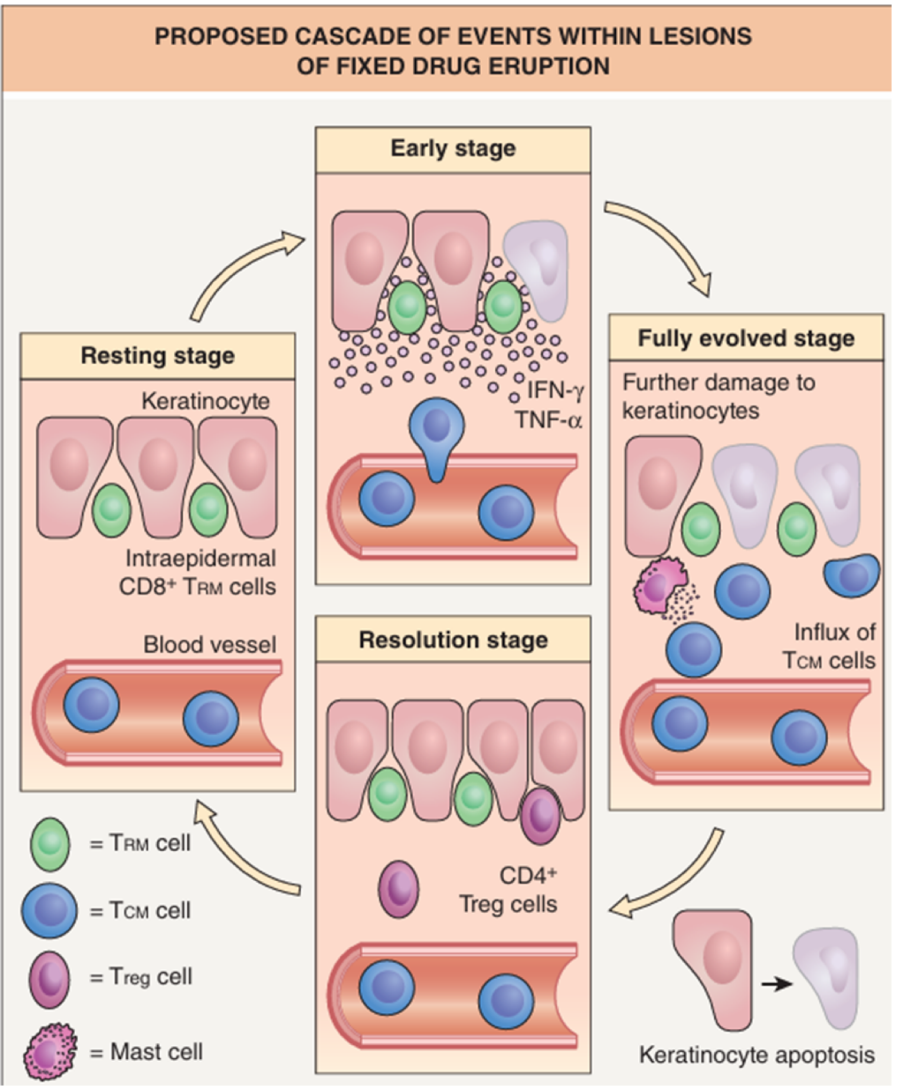
Comment tester ?

- **Toxidermies bénignes : 6 semaines après la réaction**
  - **Patch + IDR**
  - En peau saine
  - *In situ* dans les EPF
  - ROAT *in situ* dans les EPF



- **Toxidermies graves (Centres experts) : 6 mois après**
  - **Patch**
  - Puis éventuellement **IDR** si patch négatif

EPF: particularité des tests allergologiques



Tests *in situ* (sur peau anciennement lésée)

1. Patch test (IDR) : impossible dans les formes muqueuses pures

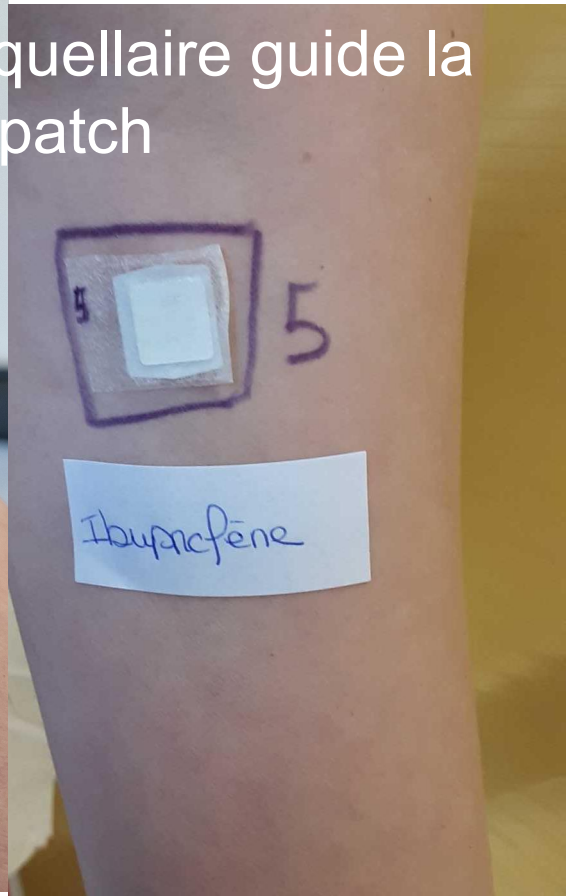
2. ROAT (repeated Open Application Test)

3. Test de Provocation Orale (contre-indiqué dans les formes bulleuses généralisées et déconseillé dans les formes muqueuses)

Bologna, fourth Dermatology Edition; Barbaud A, Goncalo M, Mockenhaupt M, Copaescu A, Phillips EJ. Delayed Skin Testing for Systemic Medications: Helpful or Not? J Allergy Clin Immunol Pract. 2024; Traineau H, Milpied B, Soria A, Assier H, Tetart F, Bernier C, Le Bouëdec MF, Gener G, Kurihara F, Bauvin O, Delauney J, Amsler E, Bara C, Pelletier F, Valois A, Castelain F, de Risi Pugliese T, Hamelin A, Barbaud A. In Situ Patch Test and Repeated Open Application Test for Fixed Drug Eruption: A Multicenter Study. J Allergy Clin Immunol Pract. 2024

EPF: particularité des tests allergologiques

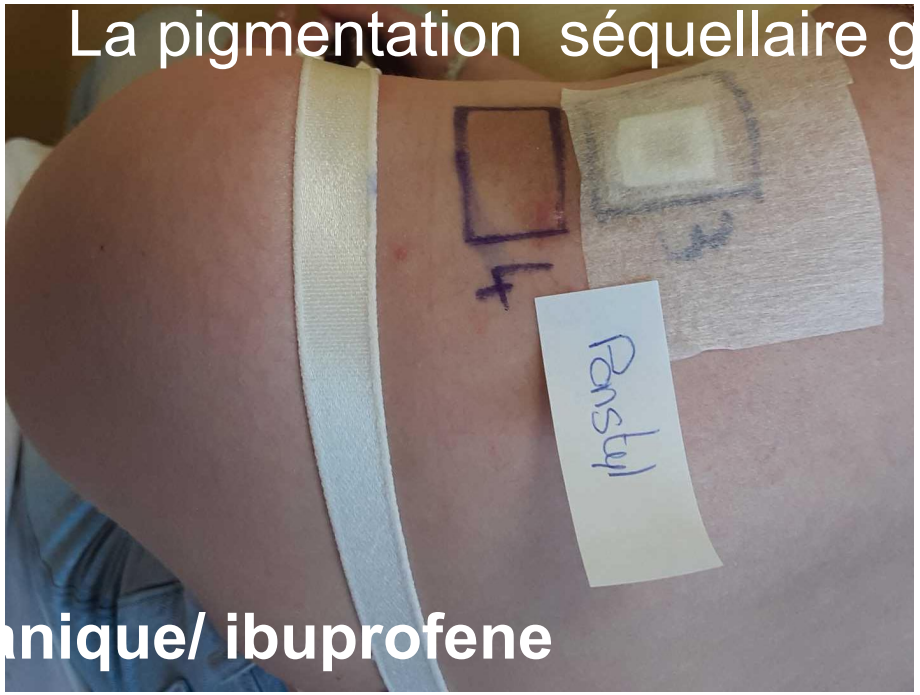
- **Tests *in situ* (sur peau anciennement lésée)**
- **1.** Patch test : impossible dans les formes muqueuses pures



EPF à l'ac. Nafémanique/ ibuprofene

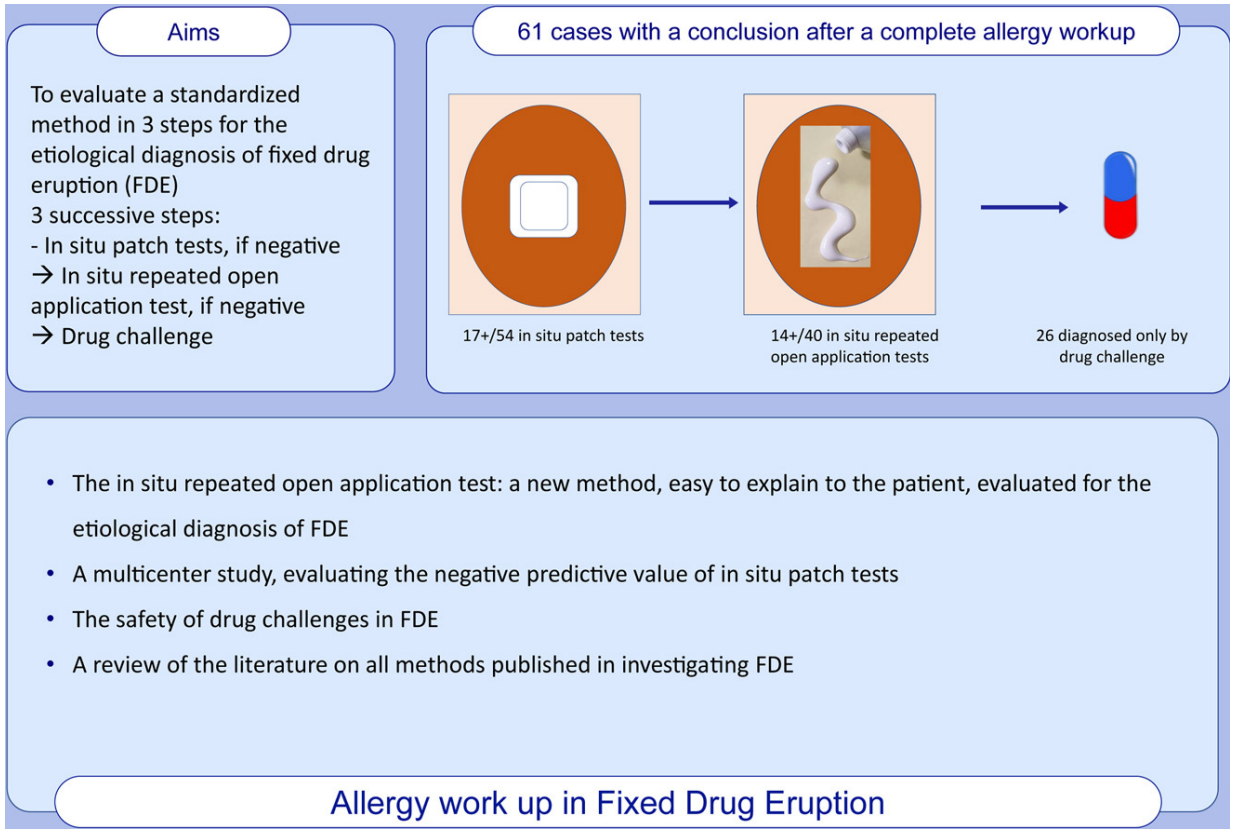
EPF: particularité des tests allergologiques

- **Tests *in situ* (sur peau anciennement lésée)**
- **1.** Patch test : impossible dans les formes muqueuses pures



EPF: particularité des tests allergologiques

- **Tests *in situ* (sur peau anciennement lésée)**
- **2.** ROAT (repeated Open Application Test)



- Utiliser les formes liquides, topiques disponibles
- Cp écrasé dilué à 30% dans la vaseline
- Poudre (traitements IV) à 10% dans la vaseline
- Sur une ancienne lésion
- Une application par jour
- Au moins 7 jours (arrêt avant si positif)

Barbaud A, Goncalo M, Mockenhaupt M, Copaescu A, Phillips EJ. Delayed Skin Testing for Systemic Medications: Helpful or Not? J Allergy Clin Immunol Pract. 2024; Traineau H, Milpied B, Soria A, Assier H, Tetart F, Bernier C, Le Bouëdec MF, Gener G, Kurihara F, Bauvin O, Delauney J, Amsler E, Bara C, Pelletier F, Valois A, Castelain F, de Risi Pugliese T, Hamelin A, Barbaud A. In Situ Patch Test and Repeated Open Application Test for Fixed Drug Eruption: A Multicenter Study. J Allergy Clin Immunol Pract. 2024

Quoi de neuf dans la prise en charge des toxidermies?

- **Arrêt du/des médicaments suspects**
- Se référer aux PNDS Lyell révisé en 2023 et DRESS 2024
- **Toxidermies bénignes :** dermocorticoïdes puissants (betaméthasone)
- **PEAG** : dermocorticoïdes puissants (betaméthasone)/ très puissants (clobetasol)
  - Anti-IL17? Anti-IL36?
- **DRESS** : corticothérapie locale et générale si critères de gravité
  - Anti-IL5?
- **SJS/NET** : soins de support, aucun traitement (corticothérapie générale, ciclosporine, IgIV, anti-TNF…) n'a fait la preuve de son efficacité
  - JAKi?

Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS)

Sommaire

1. **Objectifs du PNDS, physiopathologie et définition de la maladie**
2. **Diagnostic et évaluation initiale**
   - 2.1 Objectifs
   - 2.2 Professionnels impliqués
   - 2.3 Diagnostic clinique
     - 2.3.1 Signes généraux et manifestations cutanées
     - 2.3.2 Manifestations viscérales
   - 2.4 Histopathologie
   - 2.5 Bilan paraclinique initial
     - 2.5.1 Bilan de première intention
     - 2.5.2 Bilan orienté par atteinte d'organe
     - 2.5.3 Réactivations virales
   - 2.6 Évaluation de l'imputabilité médicamenteuse
   - 2.7 Diagnostic différentiel
   - 2.8 Classification, évaluation de la gravité
3. **Prise en charge au stade aigu**
   - 3.1 Objectifs
   - 3.2 Professionnels impliqués
   - 3.3 Attitude vis-à-vis des médicaments
   - 3.4 Mesures générales
   - 3.5 Corticothérapie
   - 3.6 Autres traitements
     - 3.6.1 Antiviraux
     - 3.6.2 Immunoglobulines intraveineuses
     - 3.6.3 Anti-IL5/IL5R
     - 3.6.4 Autres
     - 3.6.5 Support psychologique
   - 3.7 Réanimation
   - 3.8 Particularités chez l'enfant
   - 3.9 Information du patient et du médecin traitant à la sortie d'hospitalisation
4. **Suivi, prise en charge des séquelles et tests allergologiques**
   - 4.1 Objectifs
   - 4.2 Professionnels impliqués
   - 4.3 Modalités du suivi
   - 4.4 Prise en charge des rechutes
   - 4.5 Prise en charge des séquelles auto-immunes
   - 4.6 Tests allergologiques

Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS)

Annexe 3 :
Scores diagnostiques rétrospectifs du DRESS : score RegiSCAR et score J-SCAR

1/ Score RegiSCAR (le plus utilisé en France)

	-1	0	1	2
Fièvre ≥38,5°C	Non/NR*	Oui		
Adénopathies > 1cm		Non/NR*	Oui	
Hyperéosinophilie - Eosinophiles - Eosinophiles, si leucocytes<4000/mm³			700-1499/µL 10-19,9%	≥1500/µL ≥20%
Lymphocytes atypiques (désignant les lymphocytes hyperbasophiles polymorphes)		Non/NR*	Oui	
Etendue du rash (% de la surface corporelle) Eruption évocatrice de DRESS	Non	Non/NR* NR*	>50% Oui	
Histologie évocatrice de DRESS	Non	Oui/NR		
Atteinte viscérale : - Foie - Rein - Poumon - Muscle/cœur - Pancréas - Autre atteinte		 Non/NR* Non/NR* Non/NR* Non/NR* Non/NR* Non/NR*	 Oui Oui Oui Oui Oui Oui	
Résolution en ≥15 jours	Non/NR*	Oui		
Exclusion d'autres causes : -Sérologies Hépatites A, B et C, Mycoplasme, Chlamydia -Facteurs anti-nucléaires -Hémocultures Si aucun positif et ≥ 3 négatifs			Oui	

*NR : non renseigné

Interprétation :

- **Score <2 : DRESS exclu**
- **Score 2-3 : DRESS possible**
- **Score 4-5 : DRESS probable**
- **Score >5 : DRESS certain**

Annexe 4 :
Classification de la sévérité du DRESS

Organes	DRESS mineur	DRESS modéré	DRESS sévère
Sang	Hémoglobine > 10 g/dL Et Neutrophiles > 1.5 G/L Et Plaquettes > 100 G/L	Hémoglobine 7-10 g/dL Et/ou Neutrophiles 0.5-1.5 G/L Et/ou Plaquettes 50 - 100 G/L	Cytopénies sévères : Hémoglobine < 7 g/dL ; Neutrophiles < 0.500 G/L; Plaquettes < 50 G/L Pancytopénie Syndrome d'activation macrophagique Éosinophilie rapidement progressive et/ou majeure Lymphocytose rapidement progressive et/ou majeure
Rein[a]	**IRA KDIGO I :** ↗ créatinine 1,5-1,9 x valeur de base sur 1-7 jours ou ↗ ≥ 26,5 µmol/L sur 48h ou diurèse < 0,5 mL/kg/heure sur 6-12 h	**IRA KDIGO II :** ↗ créatinine 2-2,9 x valeur de base ou diurèse < 0,5 mL/kg/heure sur > 12 h	**IRA KDIGO III :** ↗ créatinine 3 x valeur de base ou ≥ 354 µmol/L ou diurèse < 0,3 mL/kg/heure pendant > 24 h ou anurie
Foie	Enzymes hépatiques < 4 × N et/ou PAL < 3 × N	Enzymes hépatiques 4-15 × N et/ou PAL 3-5 × N	Enzymes hépatiques > 15 × N et/ou PAL ≥ 5 × N et/ou Facteur V < 50%
Autres organes			Atteinte de tout autre organe quel que soit sa sévérité (poumon, cœur, tube digestif, pancréas, système nerveux…) Défaillance multiviscérale

[a] Kidney Disease Improving Global Outcomes Classification ;
IRA: insuffisance rénale aiguë, PAL: phosphatases alcalines

- **DRESS mineur :** Tous les critères pour le sang, le rein et le foie peuvent être remplis
- **DRESS modéré :** Au moins un critère est rempli
- **DRESS sévère :** Au moins un critère est rempli

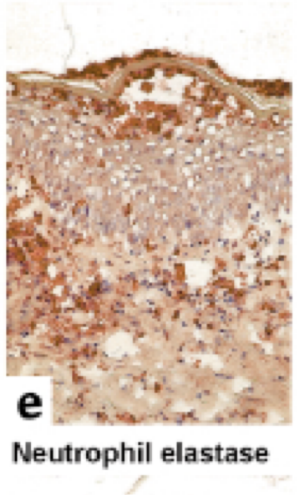
Sommaire

Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS)

1. **Définition de la maladie et objectifs du PNDS**
2. **Diagnostic et évaluation initiale**
   - 2.1 Objectifs
   - 2.2 Professionnels impliqués
   - 2.3 Diagnostic clinique
   - 2.4 Histopathologie
   - 2.5 Bilan biologique initial
   - 2.6 Évaluation de la causalité
   - 2.7 Diagnostic différentiel
   - 2.8 Classification, évaluation de la gravité
3. **Prise en charge au stade aigu**
   - 3.1 Objectifs
   - 3.2 Professionnels impliqués
   - 3.3 Attitude vis-à-vis des médicaments
   - 3.4 Mesures générales
   - 3.5 Prévention des infections
   - 3.6 Soins cutanés
   - 3.7 Soins ophtalmologiques
   - 3.8 Soins des autres muqueuses
   - 3.9 Réanimation
   - 3.10 Traitements à visée étiologique
   - 3.11 Information du patient et du médecin traitant à la sortie d'hospitalisation
4. **Suivi et prise en charge des séquelles**
   - 4.1 Objectifs
   - 4.2 Professionnels impliqués
   - 4.3 Modalités du suivi
   - 4.4 Prise en charge des séquelles cutanéo-phanériennes
   - 4.5 Prise en charge des séquelles ophtalmologiques
   - 4.6 Prise en charge des séquelles psychologiques
   - 4.7 Prise en charge des autres séquelles
   - 4.8 Enquête de causalité, tests allergologiques

Mécanismes immunologiques dans la PEAG

Photographie hôpital E Herriot



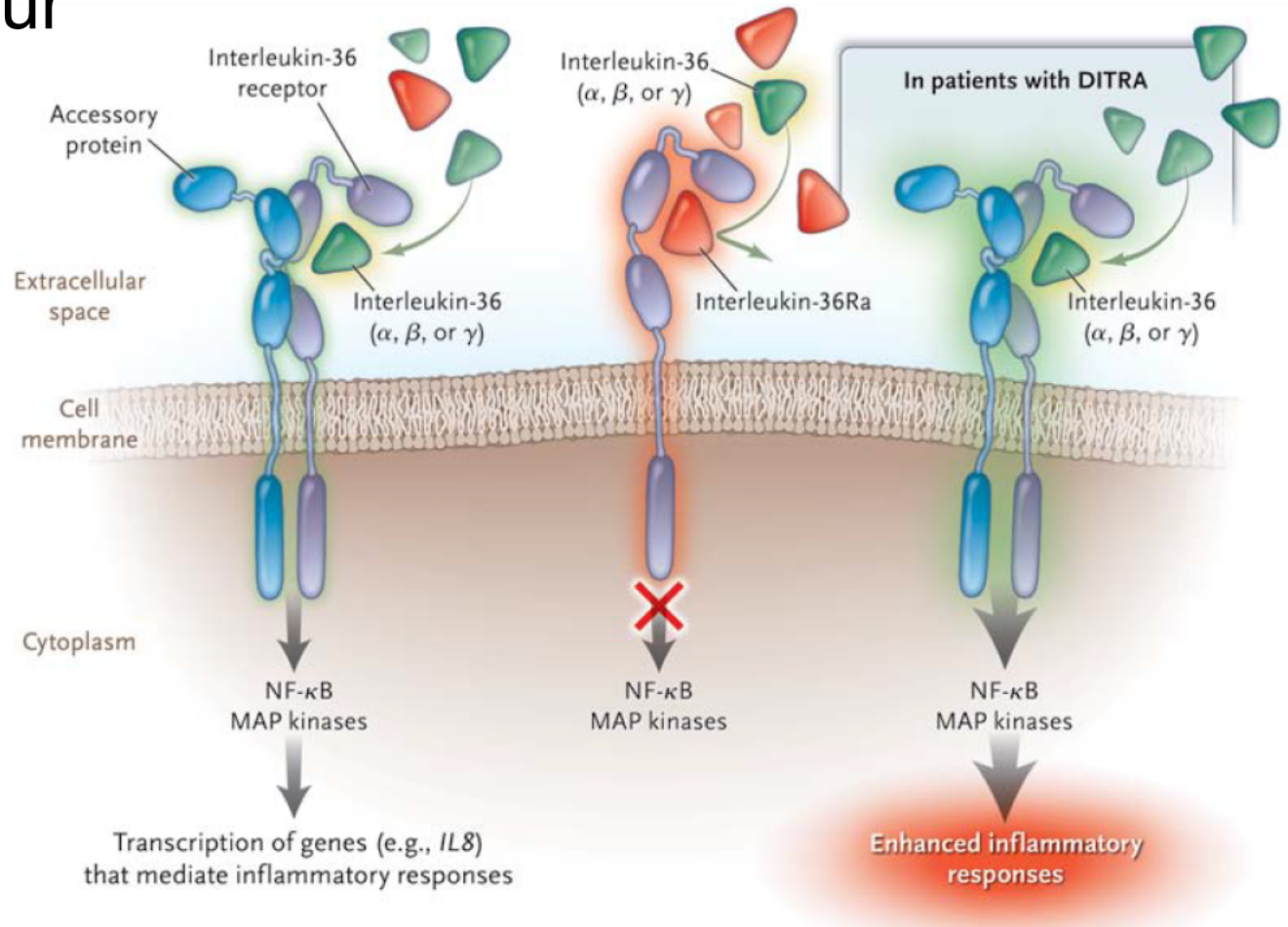
IHC

Britschgi M et al. J Clin Invest. 2001

Découverte du premier gène majeur du psoriasis !

- **100 ans après** la première description de Psoriasis pustuleux généralisé!
- Etudes de familles tunisiennes
- Transmission de la maladie: autosomique recessive

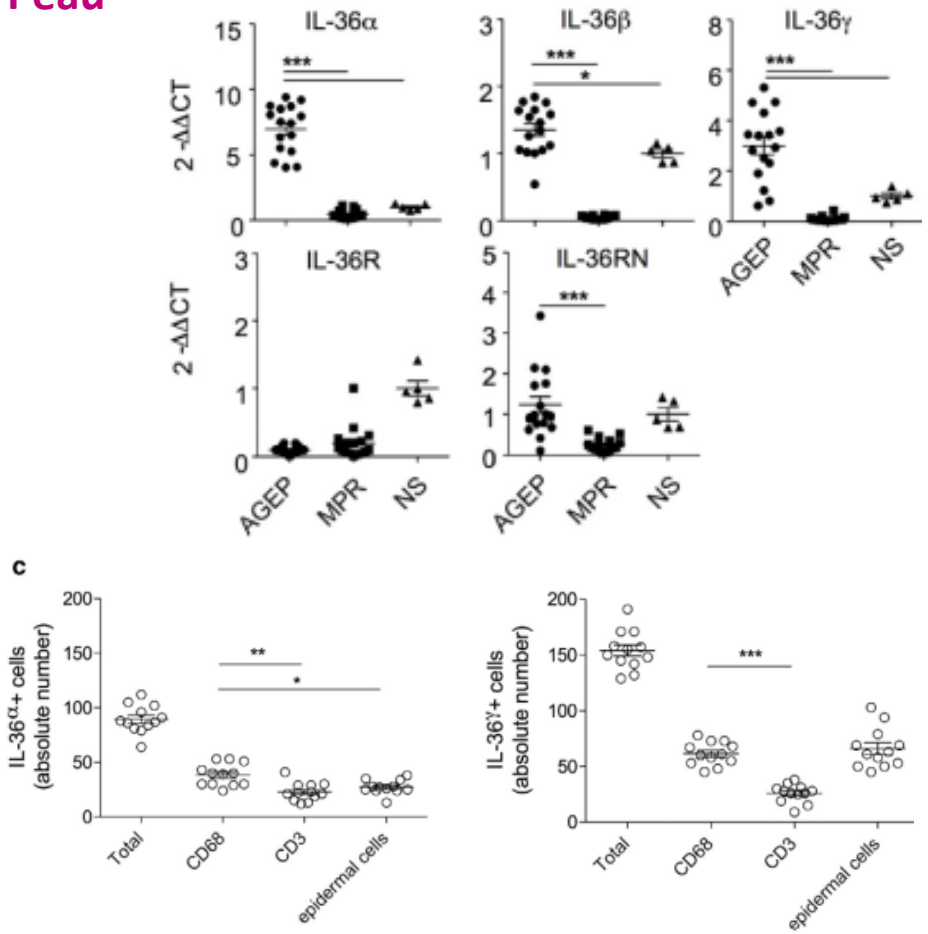
→ ***Mutation IL-36RN*** codant pour l'antagoniste du récepteur de l'IL-36 (défaut de régulation)



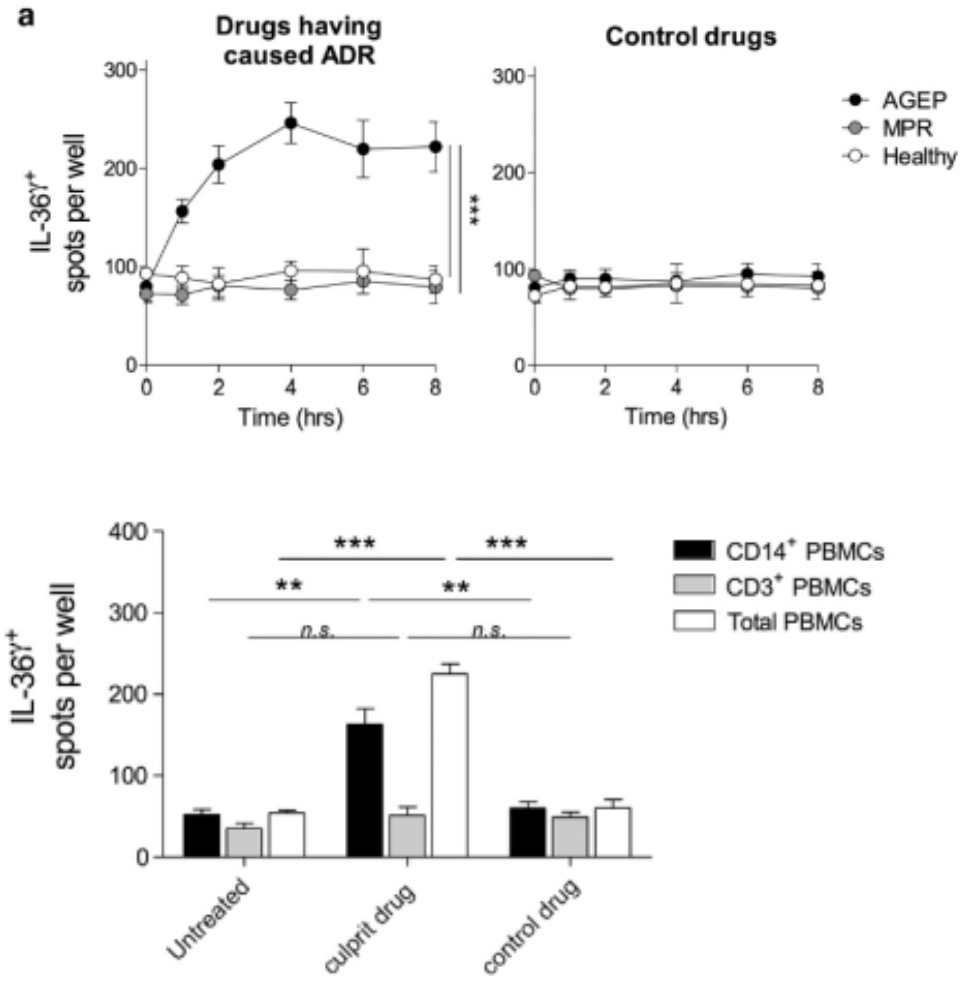
- *Zumbusch V. Leopold. Psoriasis and pustuloses Exanthem.*
- *Arch Dermatol Syphilol. 1910;*
- *Marrakchi S, et al. N Engl J Med. 2011;365:620-8*
- *Onoufriadis A, et al. Am J Hum Genet. 2011;89:432-7.*

Mécanismes immunologiques semblables dans la PEAG

Peau



Sang



Sécrétion importante d'IL36y (macrophages, kératinocytes) dans la peau et le sang

Meier-Schiesser et al. JID 2019

Implication des Th17 dans la PEAG

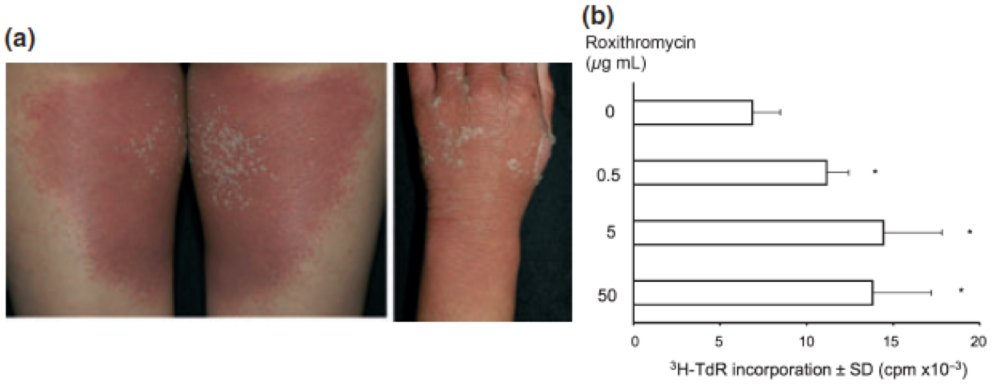
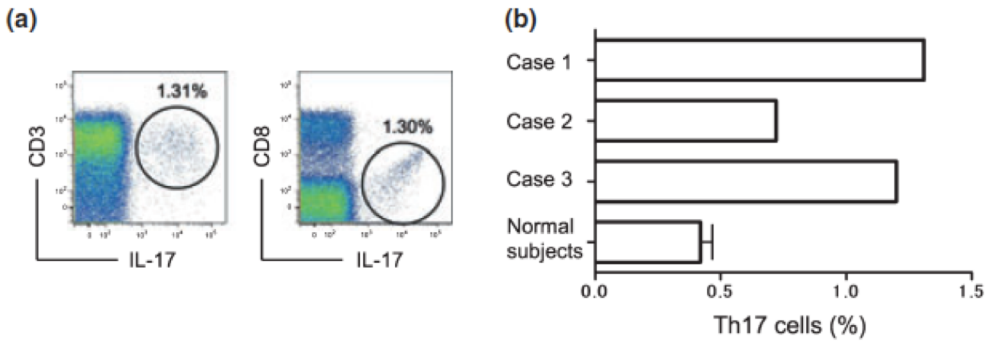


Figure 1 Representative clinical appearance and LTT to drug. (a) Clinical appearance of case 1, showing an erythematous, scaly, pustular eruption present on the thighs (left) and upper extremities (right). (b) LTT of case 2, showing an elevation of ^{3}H-thymidine (TdR) incorporation in response to roxithromycin added to the 72-h culture of patient's PBMC. *$P < 0.05$, compared with the non-addition control.



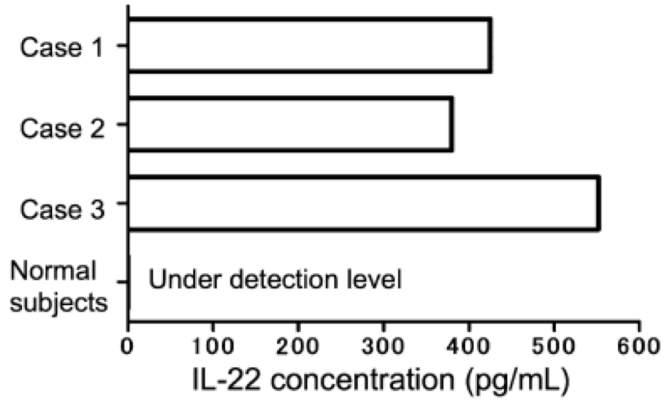


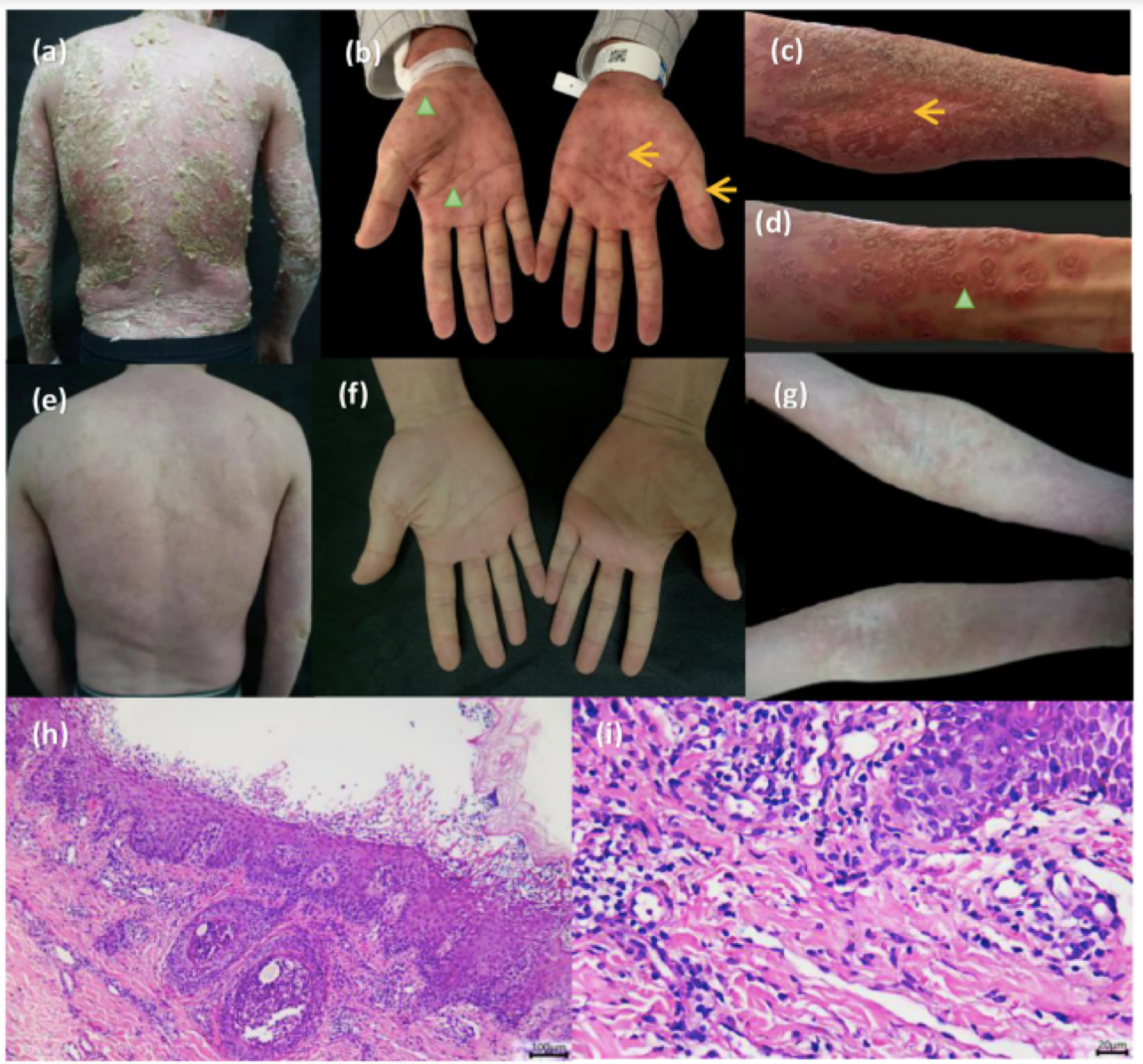
Figure 3 IL-22 levels in sera of the three patients. The concentration of IL-22 was measured with ELISA kit according to the manufacturer's directions.

Kabashima et al. JEADV 2011

Traitement des cas de PEAG sévères par anti-IL17?

Avant

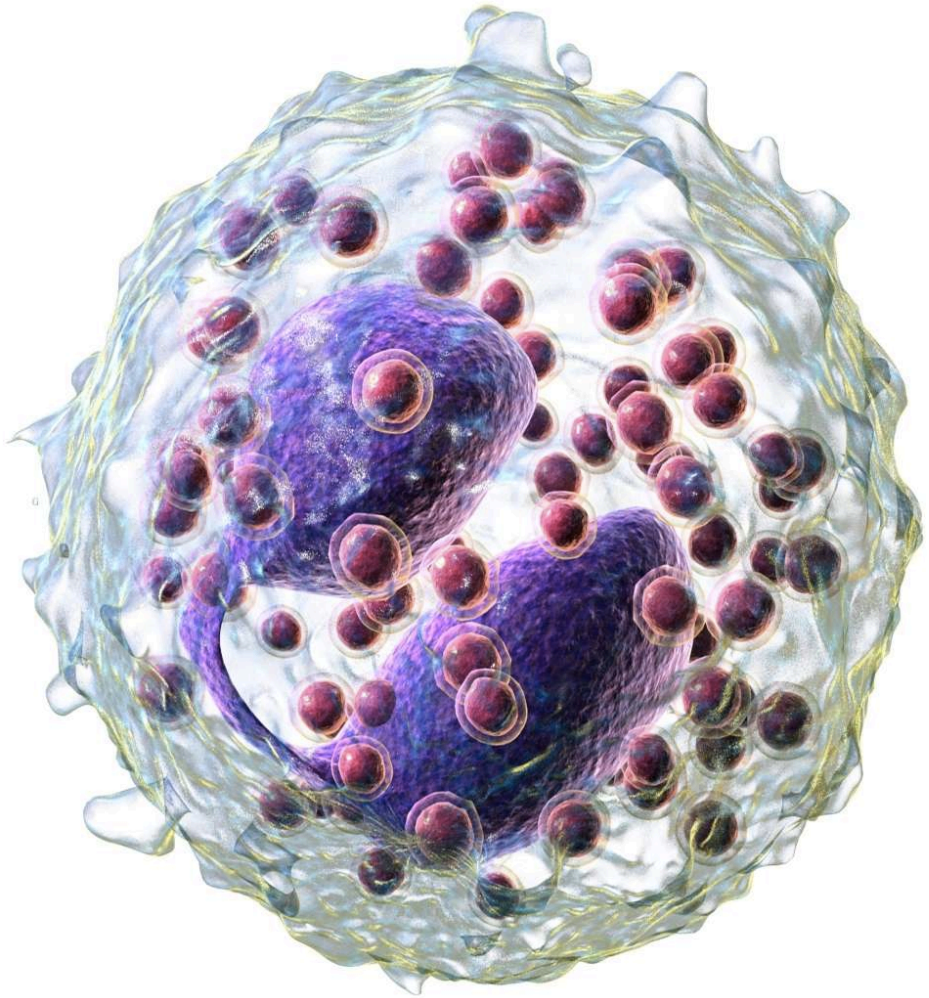
Après secukinumab (anti-IL17)



Zhang et al. Front Med 2021

Mécanismes immunologiques dans le DRESS

Acteur cellulaire phare dans le DRESS : l'éosinophile



Un granulocyte

Un « faux » polynucléaire

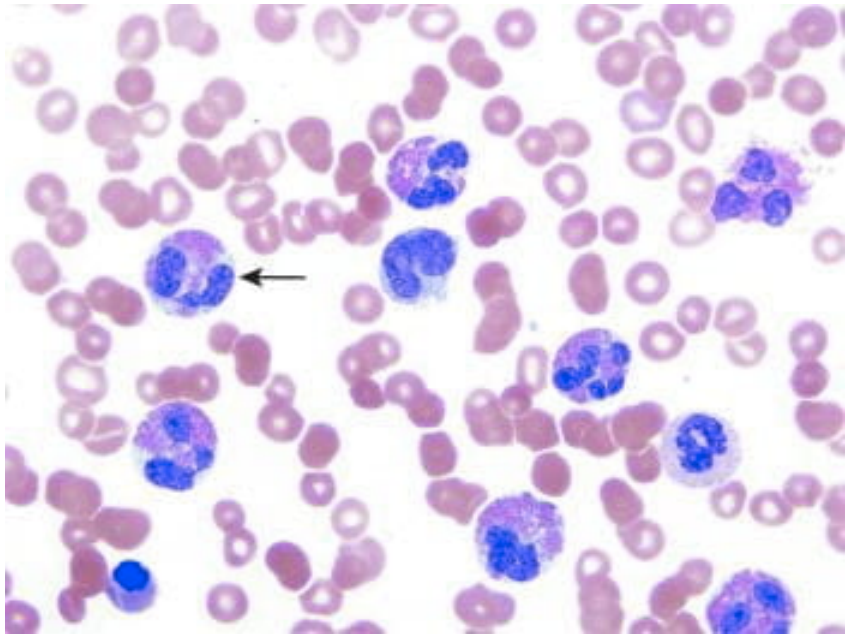
Doué de :

✓Chimiotactisme

✓Phagocytose

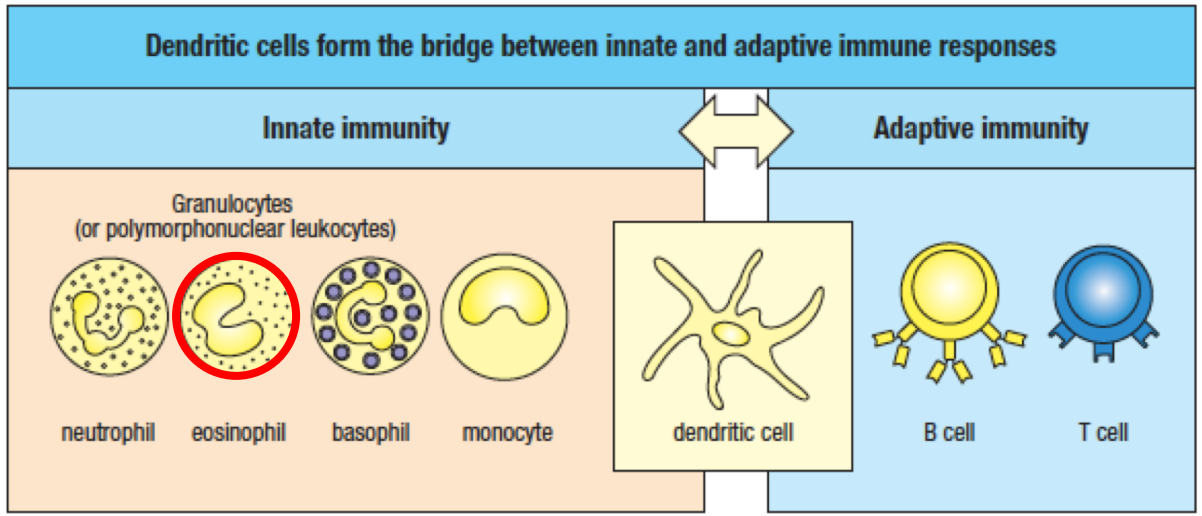
✓Bactéricidie

✓Exocytose

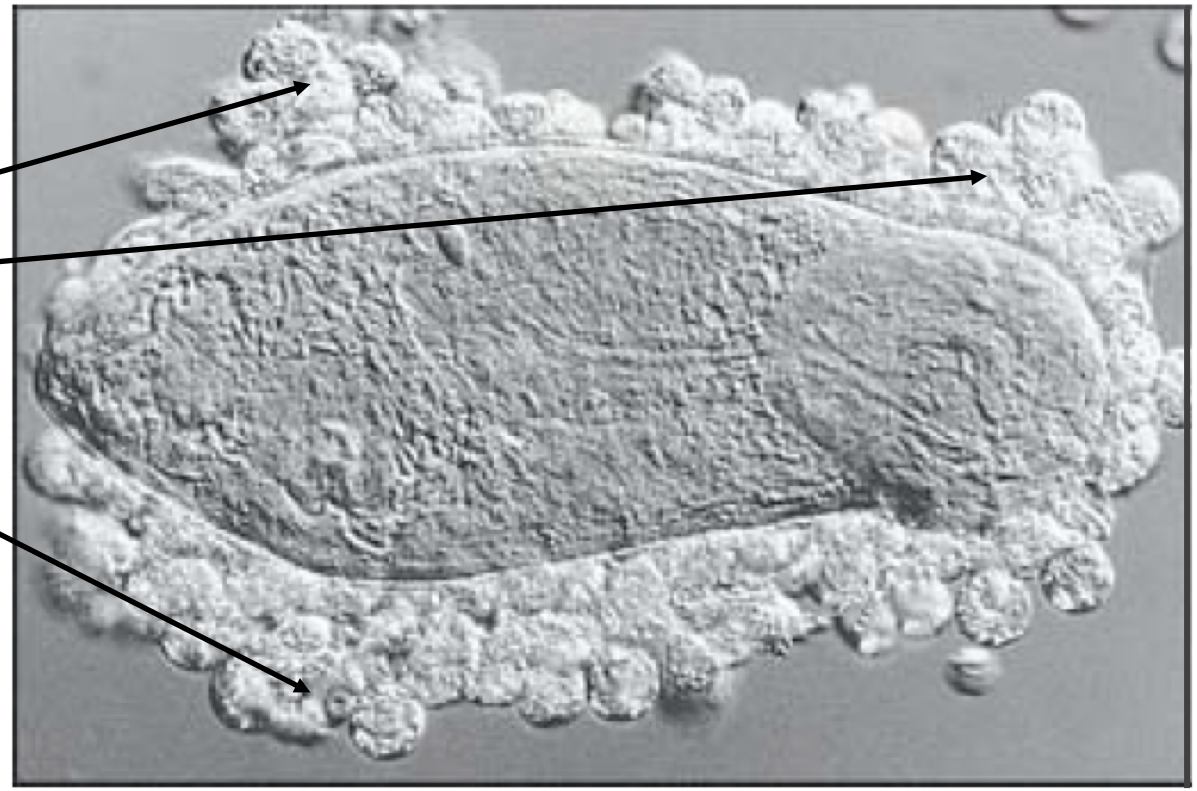


Mécanismes immunologiques dans le DRESS : l'éosinophile

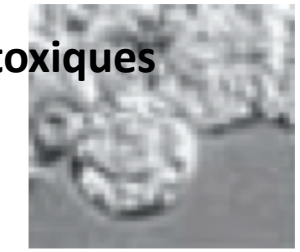
« Bugs and Drugs »

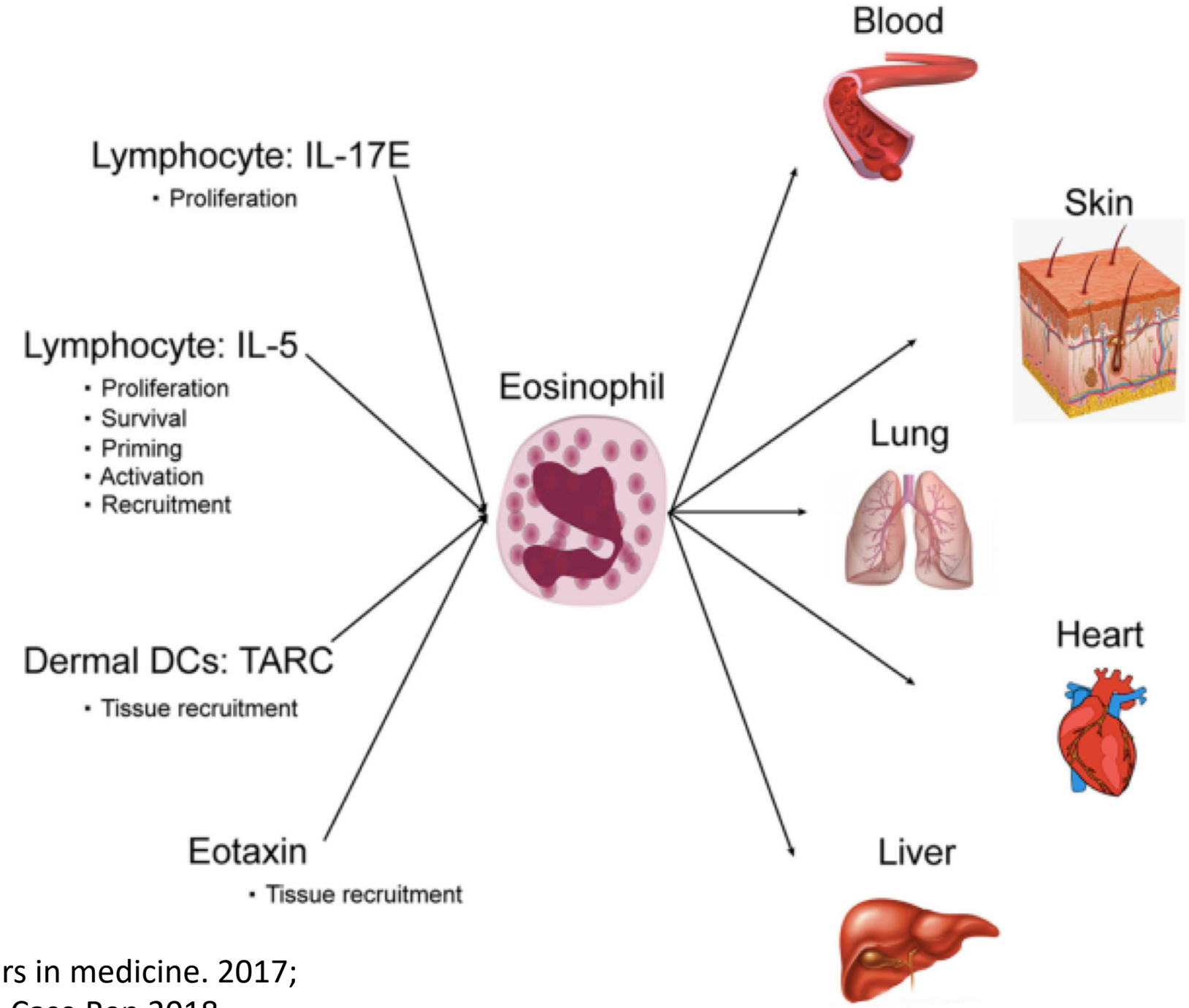


Eosinophiles attaquant une larve de schistosome en présence du sérum d'un patient infecté



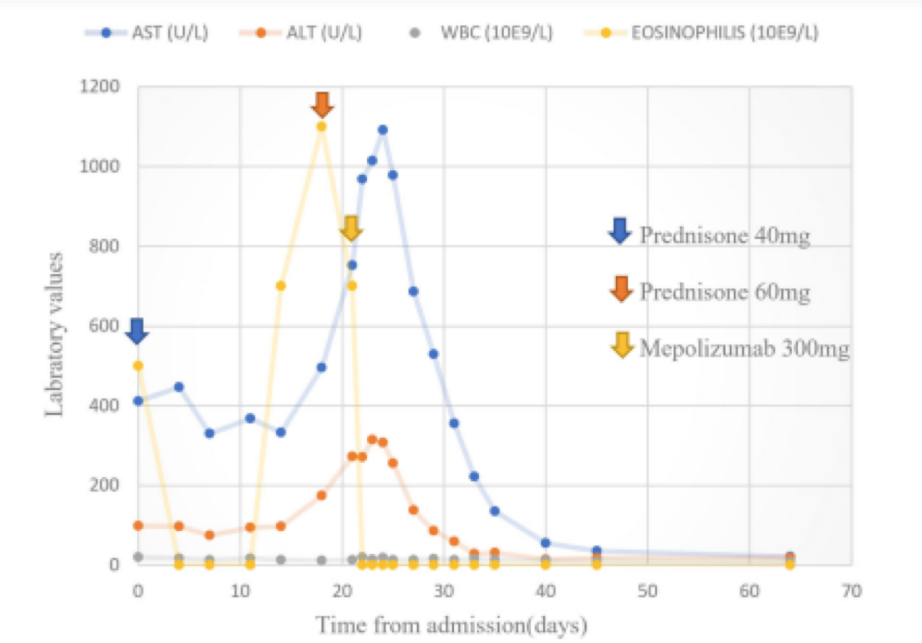
Granules cytotoxiques

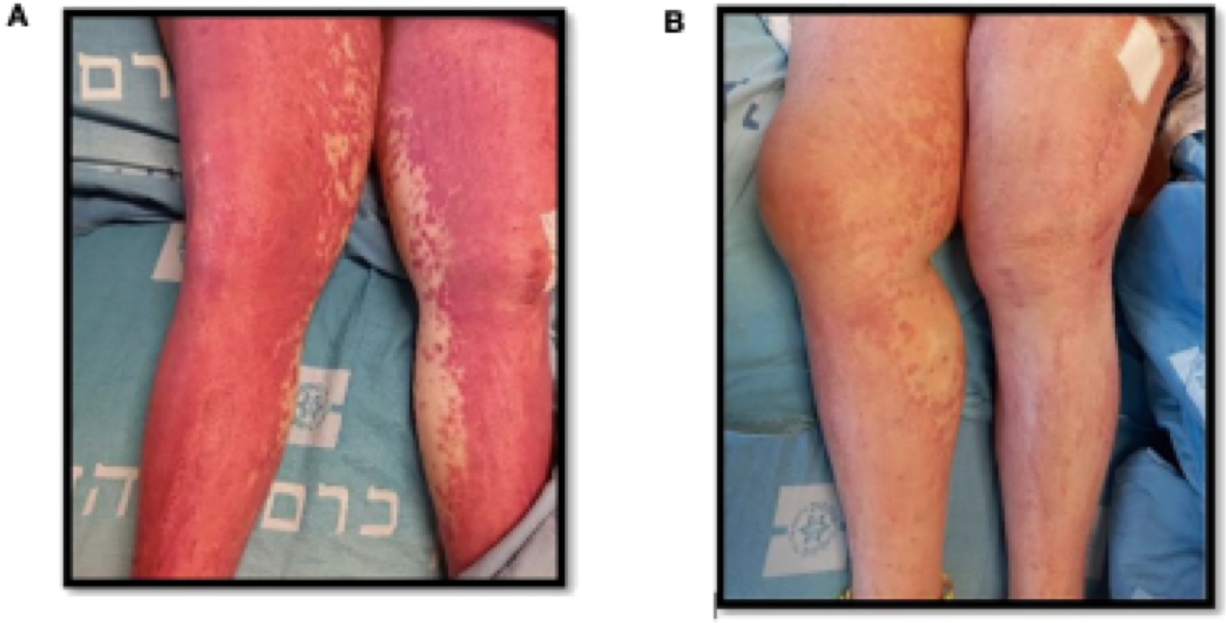




Musette P et al. Frontiers in medicine. 2017;
Kowtoniuk R, et al. BMJ Case Rep 2018

Intérêt des anti-IL5 dans le DRESS

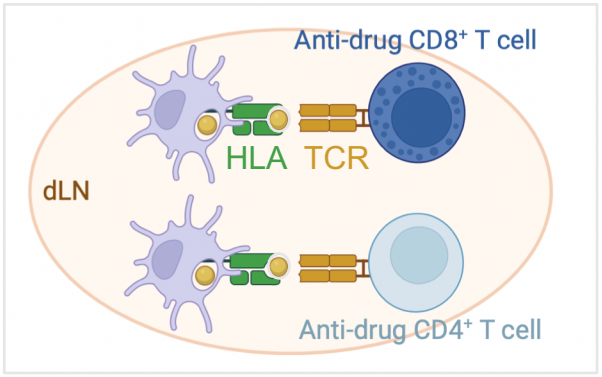




Rubin et al. Front Immunol 2023

Dans le SJS/TEN : réponse cytotoxique prédominante

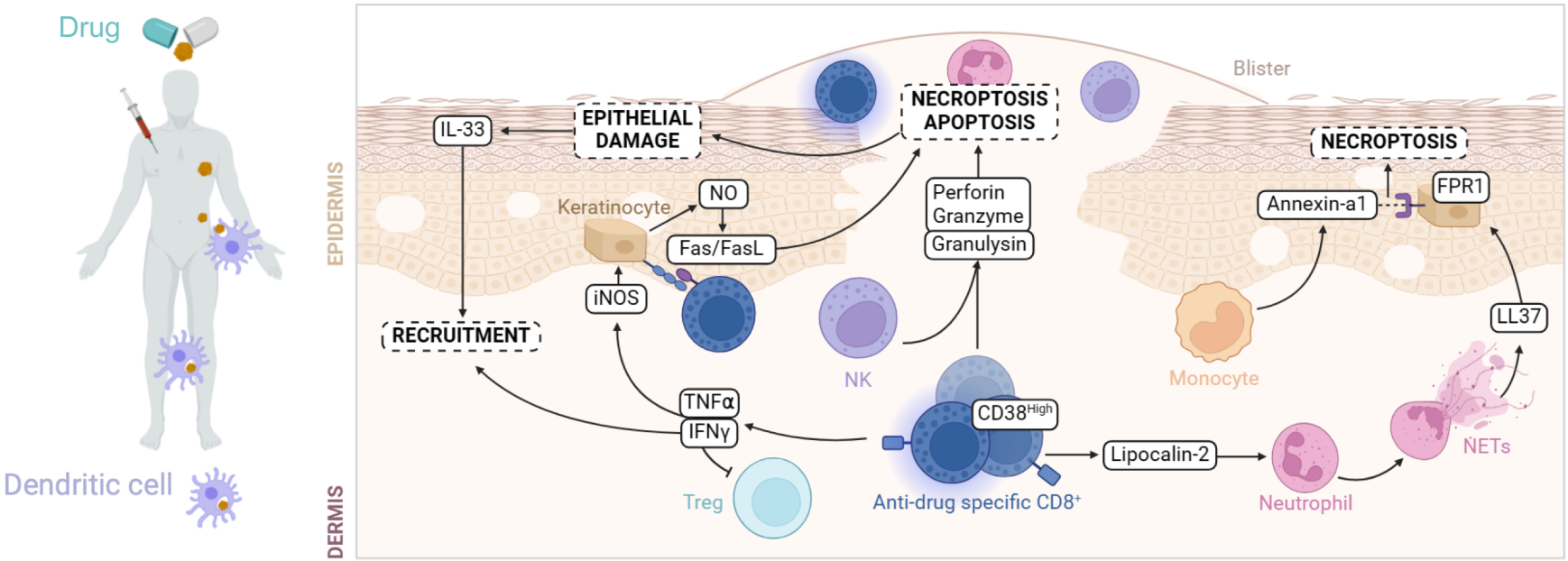
dLN: draining lymph nodes; NETs: neutrophils extracellular traps

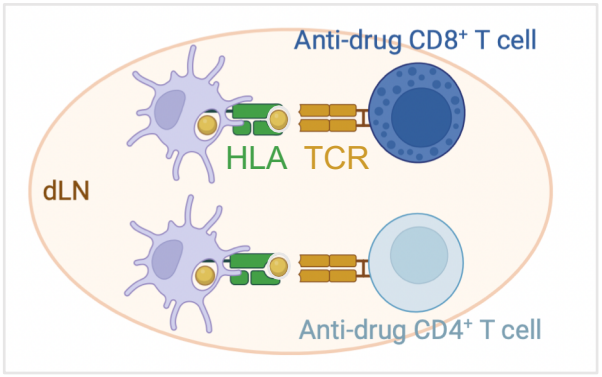


Nassif et al. Journal of Investigative Dermatology , 2002 - Nassif et al. Journal Of Allergy And - Clinical Immunology, 2004 - Abe et al. The American Journal Of Pathology. 2003 - Chung et al. Nature, 2008 - Villani et al. Science Advances. 2021 - Viard-Leveugle et al. Journal Of Investigative Dermatology, 2013 - Takahashi et al. The Journal of Immunology, 2009 - Kinoshita et al. Sci Transl Med, 2021 - Saito et al. Sci Transl Med, 2014

Dans le SJS/TEN : réponse cytotoxique prédominante

dLN: draining lymph nodes; NETs: neutrophils extracellular traps

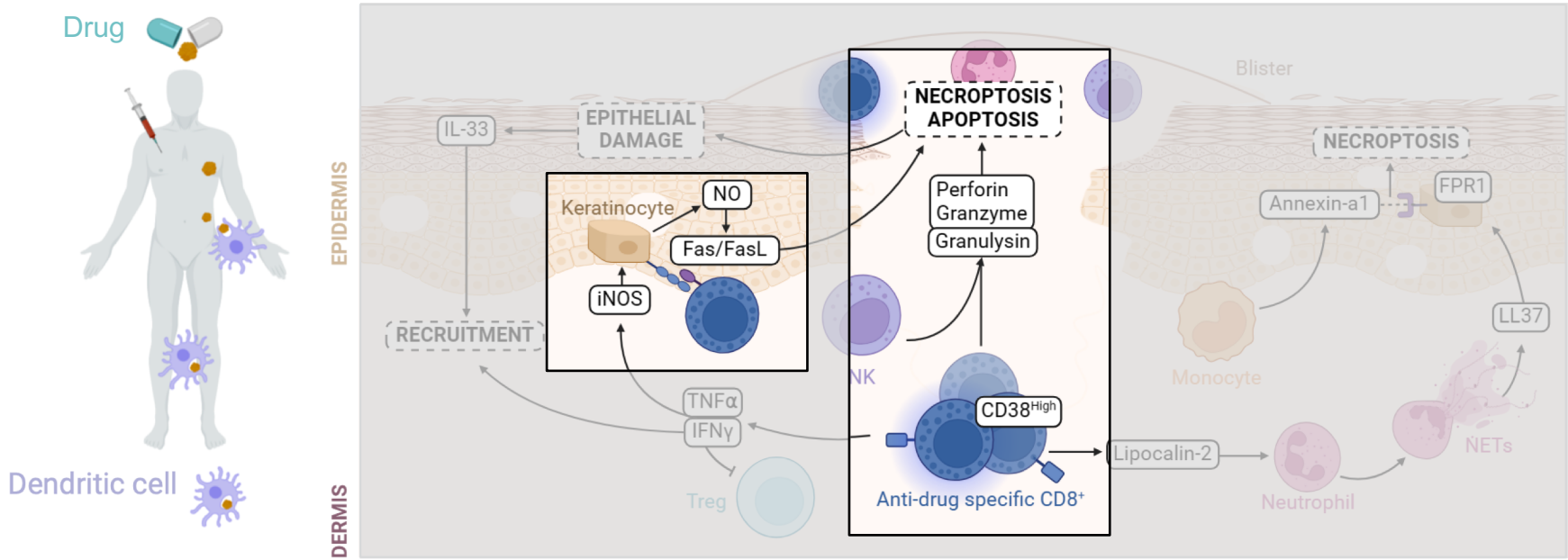


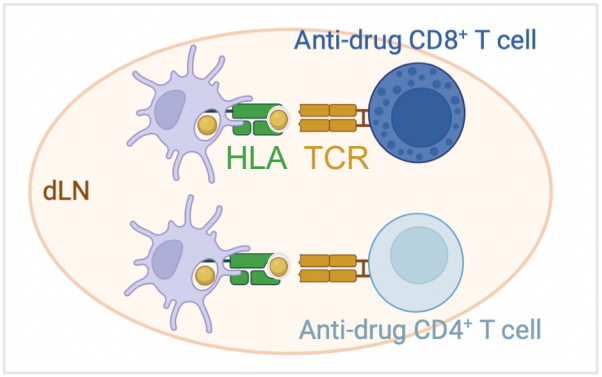


Nassif et al. Journal of Investigative Dermatology , 2002 - Nassif et al. Journal Of Allergy And - Clinical Immunology, 2004 - Abe et al. The American Journal Of Pathology. 2003 - Chung et al. Nature, 2008 - Villani et al. Science Advances. 2021 - Viard-Leveugle et al. Journal Of Investigative Dermatology, 2013 - Takahashi et al. The Journal of Immunology, 2009 - Kinoshita et al. Sci Transl Med, 2021 - Saito et al. Sci Transl Med, 2014

Dans le SJS/TEN : réponse cytotoxique prédominante

dLN: draining lymph nodes; NETs: neutrophils extracellular traps





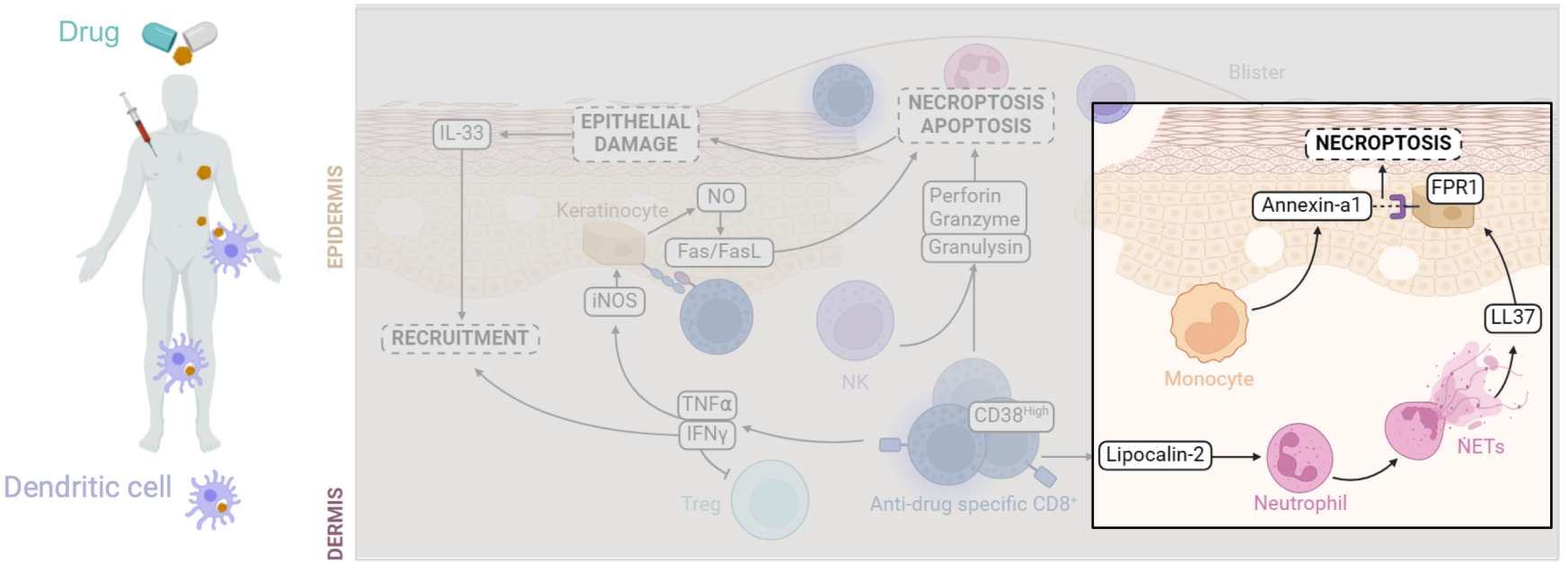
Main actors (type IV reaction):

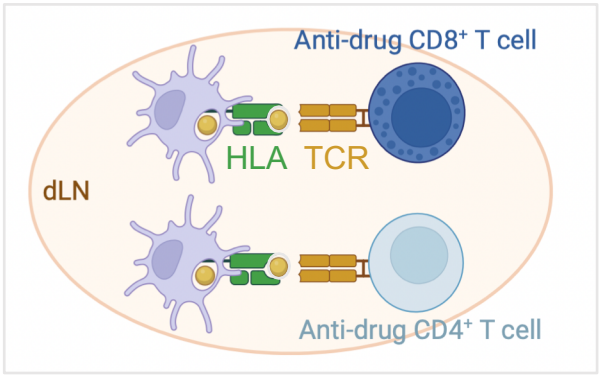
- Polycytotoxic CD8⁺ T cells
- Natural killer cells (NK)

Nassif et al. Journal of Investigative Dermatology , 2002 - Nassif et al. Journal Of Allergy And - Clinical Immunology, 2004 - Abe et al. The American Journal Of Pathology. 2003 - Chung et al. Nature, 2008 - Villani et al. Science Advances. 2021 - Viard-Leveugle et al. Journal Of Investigative Dermatology, 2013 - Takahashi et al. The Journal of Immunology, 2009 - Kinoshita et al. Sci Transl Med, 2021 - Saito et al. Sci Transl Med, 2014

Dans le SJS/TEN : réponse cytotoxique prédominante

dLN: draining lymph nodes; NETs: neutrophils extracellular traps





Main actors (type IV reaction):

- Polycytotoxic CD8⁺ T cells
- Natural killer cells (NK)
- Keratinocytes
- Neutrophils
- Monocytes

Nassif et al. Journal of Investigative Dermatology , 2002 - Nassif et al. Journal Of Allergy And - Clinical Immunology, 2004 - Abe et al. The American Journal Of Pathology. 2003 - Chung et al. Nature, 2008 - Villani et al. Science Advances. 2021 - Viard-Leveugle et al. Journal Of Investigative Dermatology, 2013 - Takahashi et al. The Journal of Immunology, 2009 - Kinoshita et al. Sci Transl Med, 2021 - Saito et al. Sci Transl Med, 2014

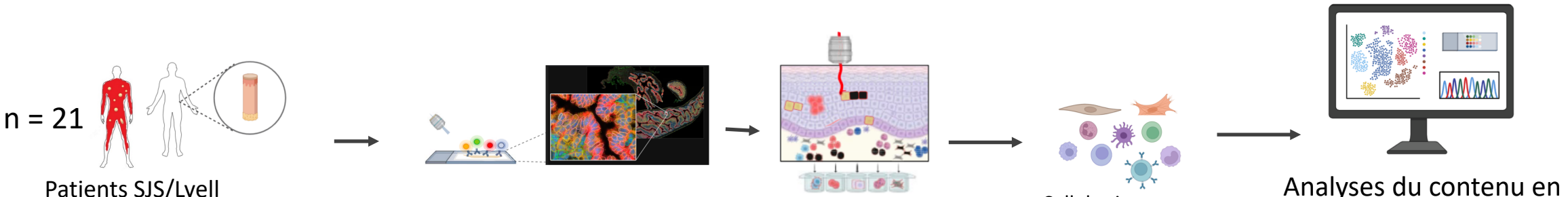
JAKi dans le SJS/TEN?

nature
Octobre 2024

Article

Spatial proteomics identifies JAKi as treatment for a lethal skin disease

Thierry M. Nordmann[1,2,3], Holly Anderton[4,5], Akito Hasegawa[6], Lisa Schweizer[1], Peng Zhang[7], Pia-Charlotte Stadler[1,3], Ankit Sinha[1], Andreas Metousis[1], Florian A. Rosenberger[1], Maximilian Zwiebel[1], Takashi K. Satoh[3], Florian Anzengruber[2,8], Maximilian T. Strauss[9], Maria C. Tanzer[4,5,10], Yuki Saito[6], Ting Gong[7], Marvin Thielert[1], Haruna Kimura[6], Natasha Silke[4,5], Edwin H. Rodriguez[1], Gaetana Restivo[2], Hong Ha Nguyen[6], Annette Gross[11], Laurence Feldmeyer[12], Lukas Joerg[13], Mitchell P. Levesque[2], Peter J. Murray[11], Saskia Ingen-Housz-Oro[14], Andreas Mund[9], Riichiro Abe[6], John Silke[4,5], Chao Ji[7,15] ✉, Lars E. French[3,16] ✉ & Matthias Mann[1,9] ✉



Chez les patients atteins de NET :

- ❑ Augmentation des protéines de la voie JAK/STAT
- ❑ Signature retrouvée dans la plupart des cellules immunitaires impliquées dans la maladie.
  - ➢ **Nouvelle cible thérapeutique?**

- ❑ Après confirmation de l'efficacité dans plusieurs modèles murins, preuve de concept chez 7 patients.
- ❑ Nécessité de confirmation dans un essai clinique de plus grande envergure

Quelques cas pratiques

Est-ce une toxidermie?

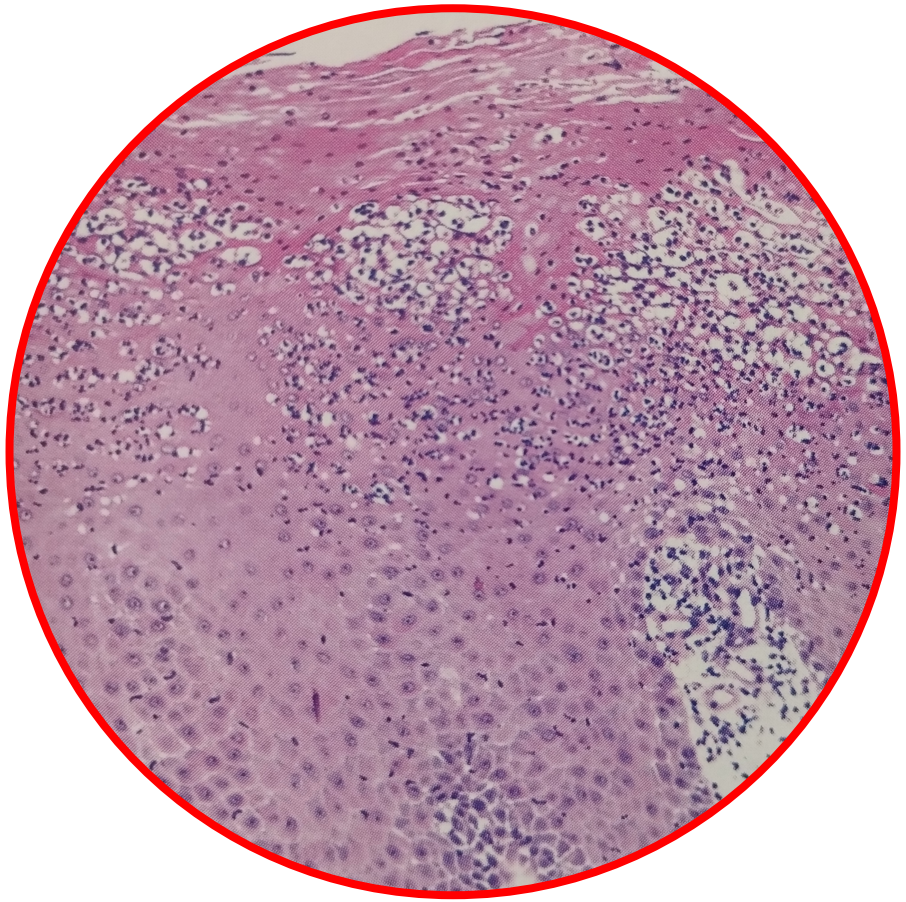
- 76 ans, Carcinome épidermoïde pulmonaire stade IV
- 4 cycles paclitaxel-carboplatine-pembrolizumab
- Sous pembro seul depuis 3 mois
- ATCD de psoriasis en plaques
- Eruption cutanée depuis une semaine

ETABLISSEMENTS DE SANTE

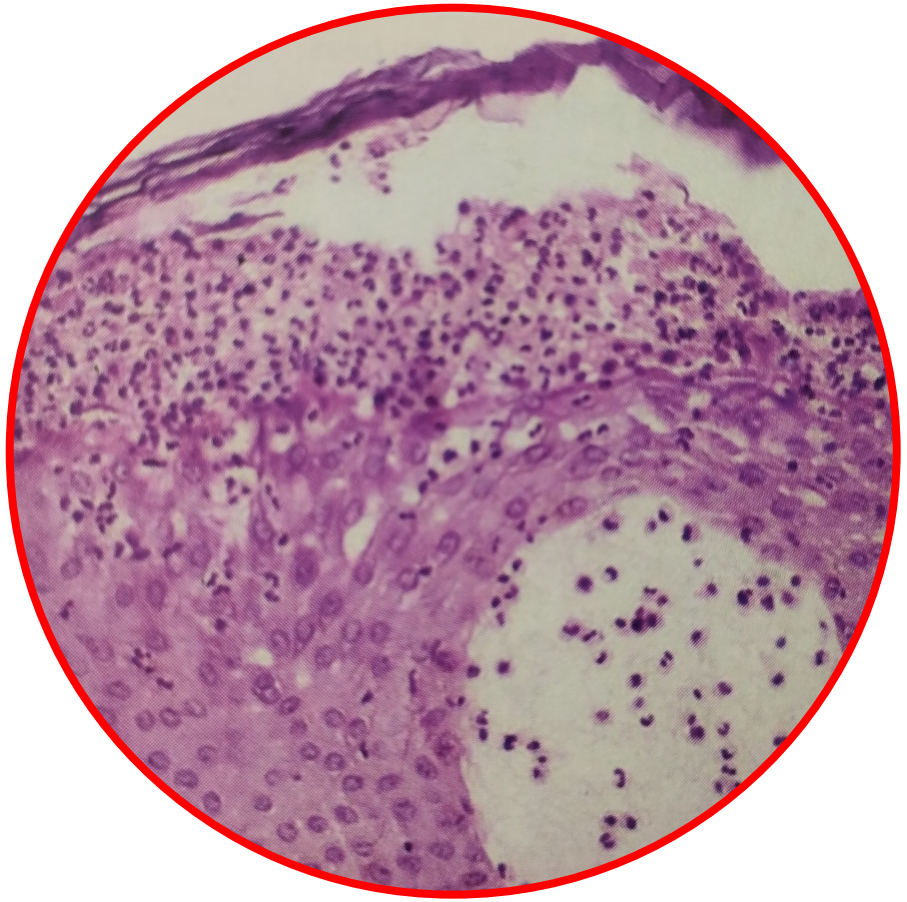
DIAGNOSTIC RETENU?

- **Psoriasis pustuleux généralisé** induit par l'immunothérapie chez un patient avec antécédent de psoriasis en plaques
- **Décollement cutané post-pustuleux**

Le Psoriasis pustuleux généralisé



PPG

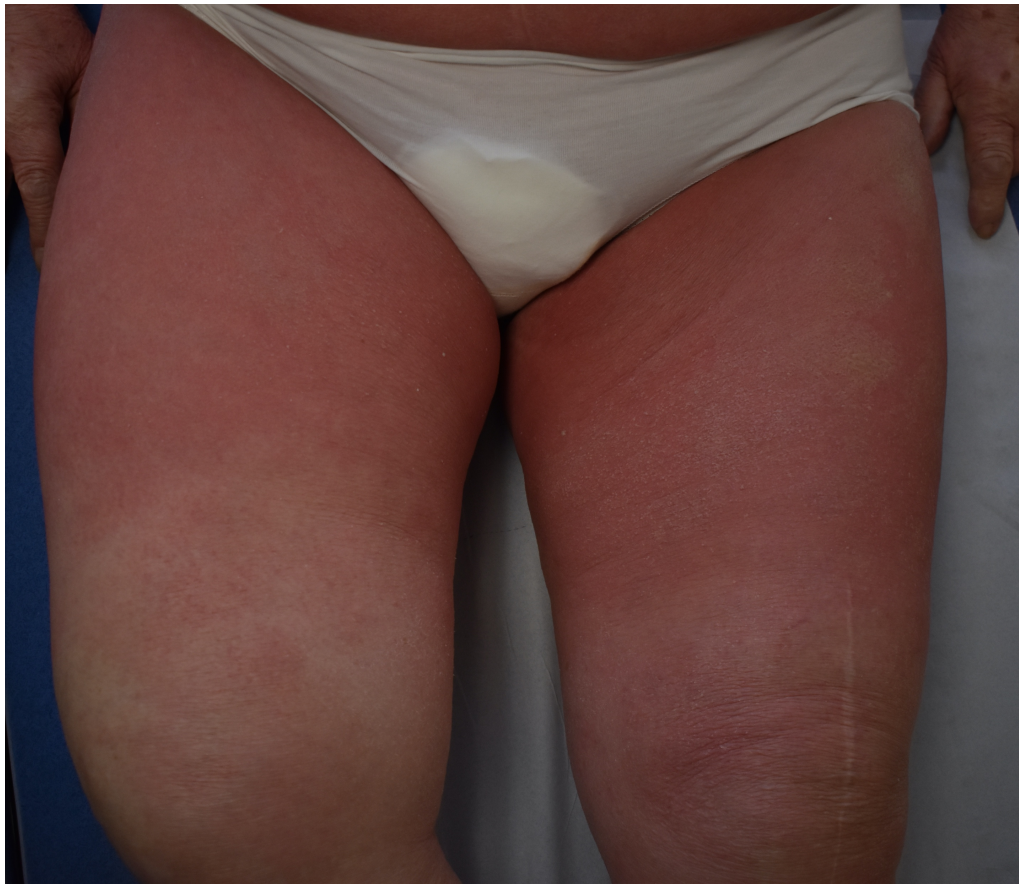


Le décollement est épidermique et pustuleux

Dermatologie de la clinique à la microscopie. B. Cribier, M. Battistella

Patiente de 81 ans

- HTA, dyslipidémie, vit en maison de retraite
- Polyarthrite rhumatoïde
- Introduction du Plaquenil il y a 3 semaines, autres traitements inchangés
- Eruption évoluant depuis plusieurs jours
- Adressée tardivement par la maison de retraite



Pustulose exanthématique aiguë généralisée
Stade du décollement cutané post-pustuleux

Patiente de 41 ans

- Dermatite atopique sévère
- Méningo-encéphalite herpétique au cours d'une grossesse en 2013 avec épilepsie partielle séquellaire
- Notion d'éruption sans gravité à l'amoxicilline dans l'enfance, testée et réintroduite sans incident
- **Traitement actuel :**
  - Méthotrexate 20 mg/ semaine en SC une fois par semaine
  - Spéciafoldine 5mg par semaine
  - Lamotrigine 150mg matin et soir

Consultation en urgence pour une **« modification de ses lésions d'eczéma »**

L. Faltot et al. Ann Derm Venereol FMC 2025

Etat général altéré, absence de fièvre, epistaxis, lésions cutanées douloureuses, **que faîtes vous?**

- Arrêt de la lamotrigine?
- Arrêt du méthotrexate?

Sur le plan biologique :

- Pancytopénie avec plaquettes à 100G/L (↓ 27G/L), PNN à 0,63G/L (↓ 0,37G/L), Hb à 10,1g/dL
- Pas d'hyperéosinophilie, lymphopénie à 0,58G/L, PNB granuleux
- Pas d'atteinte hépatique ou rénale
- Albumine à 27g/L

Toxicité du Méthotrexate cutanée et hématologique
(Albumine à 30g/L avant initiation)

- **Enquête médicamenteuse :**
  - Méthotrexate introduit il y a 2,5 mois, bonne observance
  - Lamotrigine introduite en 2013, pause thérapeutique il y a 2 mois puis reprises erratiques (épilepsie difficile à contrôler)

Prise en charge

- Arrêt du MTX, contre-indication définitive
- Isolement protecteur
- Antidote : **lederfoline à forte dose** pendant une semaine puis 25mg/j pendant 1 mois
- Alcalinisation des urines pour favoriser la clairance du MTX
- Soins locaux
- Renutrition

Evolution favorable en 8 jours

Un dernier piège diagnostique…

- Mr A, 32 ans
- Aucun antécédent
- Aucun traitement
- **4 épisodes (cutanéo)-muqueux assez stéréotypés** (« mais de plus en plus sévères ») depuis un an, survenant sans prodrome, sans fièvre, régressant en 7 jours

Photographies du dernier épisode

Bilan réalisé

- Biologie standard normale
- PCR HSV 1 et 2 négative
- Biopsie cutanée peu spécifique, compatible avec une toxidermie (PNE, infiltrat lymphocytaire)

Erythème pigmenté fixe à la quinine du tonic

1er épisode 2ème épisode 3ème épisode

Objectifs du cours : à la fin de ce cours, êtes-vous capables de…

1. Reconnaitre les différentes formes cliniques de toxidermies
2. Enoncer les signes de gravité devant faire évoquer une toxidermie sévère
3. Expliquer le principe des tests allergologiques visant à explorer une HSR
4. Citer les référentiels de soins à consulter
5. Connaître les nouvelles pistes thérapeutiques

Remerciements