

SOMMAIRE

| | |
|---|----|
| INTRODUCTION | 1 |
| PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE | |
| 1. Rappel anatomique de la peau | 2 |
| 1.1. L'épiderme..... | 2 |
| 1.2. Le derme..... | 2 |
| 1.3. L'hypoderme..... | 2 |
| 1.4. Les annexes..... | 2 |
| 2. Principales fonctions de la peau | 4 |
| 2.1. Protection mécanique..... | 4 |
| 2.2. Protection contre le rayonnement..... | 4 |
| 2.3. Protection calorique..... | 4 |
| 2.4. Fonction immunologique..... | 4 |
| 3. Pathologies dermatologiques en urgence médicale | 5 |
| 3.1. Les toxidermies..... | 5 |
| 3.2. Les dermatoses auto-immunes..... | 20 |
| DEUXIEME PARTIE : | |
| 1. Méthodologie | 31 |
| 2. Nos observations | 32 |
| 3. Commentaires | 51 |
| 4. Discussions | 53 |
| 5. Suggestions | 64 |
| CONCLUSION | 65 |
| REFERENCES et DOCUMENTS CONSULTES | |

LISTE DES ABREVIATIONS

| | |
|----------|---|
| AINS | : Anti-inflammatoires non stéroïdiens |
| ARA | : American Rheumatism Association |
| CHU | : Centre Hospitalier Universitaire |
| CMV | : Cytomégalovirus |
| CRP | : Protéine C réactive |
| DBAI | : Dermatose Bulleuse Auto-immune |
| EBV | : Epstein Barr Virus |
| ECG | : Eléctrocardiogramme |
| FR | : Fréquence Respiratoire |
| HLA | : Human Leucocyte Antigen |
| ICAM1 | : Inter cellular adhésion molécule 1 |
| IDR | : Intradermoréaction |
| IEC | : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion |
| IFD | : immunofluorescence directe |
| IFI | : immunofluorescence indirecte |
| Ig E | : Immunoglobuline E |
| JDE | : Jonction dermo-épidermique |
| LEAD | : Lupus Erythémateux Aigu Disséminé |
| NET | :Nécrolyse Epidermique Toxique |
| NFS | : Numération Formule Sanguine |
| OBS | : Observation |
| PAEG | : Pustulose Exanthématique Aigue Généralisée |
| SL | : Syndrome de Lyell |
| SSJ | : Syndrome de Stevens Johnson |
| SUSI | : Service des urgences et des soins intensifs |
| TA | : Tension artérielle |
| UVA/ UVB | : ultrat violet A, ultrat violet B |
| VDRL | : very low density lipoprotein |
| VIH | : Virus de l'immunodéficience humaine |

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Principaux types cliniques des toxidermies, part des causes médicamenteuses, délais caractéristiques, risque vital, et principaux médicaments inducteurs.

Tableau II: Médicaments usuels à risques élevés (< 3%) de toxidermies.

Tableau III: Médicaments usuels à risques faibles (<0,5%) de toxidermies.

Tableau IV: critères diagnostiques de l'ARA.

Tableau V: Principaux médicaments aux rôles accessoires inducteurs.

Tableau VI: Tableau récapitulatif d'évolution selon les types cliniques.

LISTE DES FIGURES

Figure 1: structure anatomique de la peau.

Figure 2: syndrome de Stevens Johnson.

Figure 3: éruption en vespertilio au cours de lupus.

Figure 4: dermatose bulleuse héréditaire.

Introduction

INRODUCTION

Les lésions cutanées observées au service des urgences et des soins intensifs (SUSI) sont à la fois très diverses, peu fréquentes mais les atteintes viscérales mettent en jeu le pronostic vital.

L'étude de l'aspect clinique, paraclinique, étiologique, des complications imprévisibles et de la prise en charge des urgences dermatologiques constituent l'objectif de cette thèse.

Le propos de ce chapitre n'est donc pas de réaliser une revue exhaustive mais d'insister sur les pathologies dermatologiques les plus sévères liées aux affections médicales rencontrées durant les années 2004-2007 (4ans).

Nous abordons alors quelques rappels anatomiques de la peau et les fonctions principales, rappel sur les toxidermies et les dermatoses auto-immunes pour répertorier les différents types de dermatoses rencontrés au SUSI et pour une meilleure prise en charge thérapeutique des patients, enfin nous allons émettre quelques suggestions avant de conclure.

PREMIERE PARTIE:
Revue de la littérature

1. Rappels anatomiques de la peau [1]

Le revêtement cutané comporte la peau et ses annexes. La peau est constituée de l'extérieur vers l'intérieur par trois zones distinctes : l'épiderme, le derme, et l'hypoderme.

1.1. L'épiderme:

Il s'agit d'un épithélium d'allure malpighienne, c'est à dire pluristratifié avec 5 couches de la profondeur vers la superficie:

- la couche basale, formée d'une assise de cellules cuboïdes qui reposent sur une membrane basale. Cette couche est génératrice. Elle est le siège de forte activité mitotique. Il existe entre ces cellules les mélanocytes responsables des activités mélanogènes.
- la couche épineuse appelée corps muqueux de Malpighi, la plus épaisse, qui comporte 3 à 10 assises de cellules polygonales appelées kératocytes.
- la couche granuleuse comporte 1 à 4 assises de cellules très aplaties et pauvres en mitochondries.
- la couche claire est formée d'une seule assise de cellules très aplaties.
- la couche cornée, la plus superficielle est plus ou moins épaisse, avec des cellules dépourvues de noyaux.

1.2. Le derme

C'est un organe conjonctif constitué d'une substance fondamentale, de fibres conjonctives et d'éléments cellulaires (fibroblastes et fibrocytes).

1.3. L'hypoderme

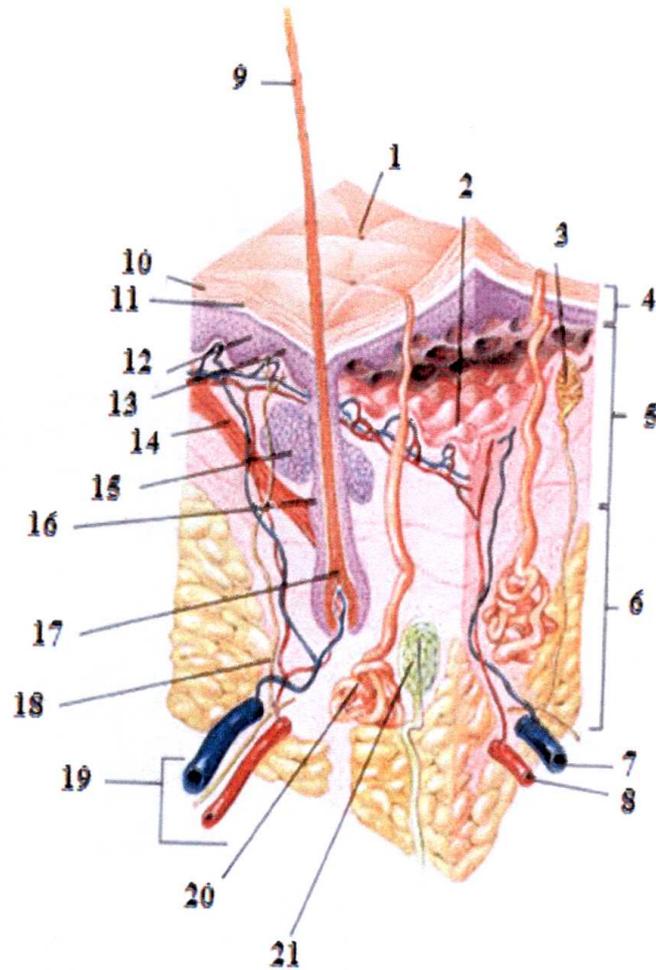
C'est un tissu adipeux divisé en lobules par des travées conjonctives. Les formations vasculaires et nerveuses cheminent dans le derme et l'hypoderme.

1.4. Les annexes

La peau renferme diverses formations appelées les annexes :

Le follicule pilo-sébacé (poils et glandes sébacées) appendu au canal piliaire et les glandes sudorales eccrines et apocrines.

Figure 1 : Structure anatomique de la peau



- | | |
|-----------------------------------|---------------------------------------|
| 1. Pore de transpiration | 11. couche pigmenté |
| 2. Jonction dermato-épidermique | 12. Kératinocytes |
| 3. Terminaison nerveuse (toucher) | 13. mélanocytes |
| 4. Epiderme | 14. muscle arrecteur du poil |
| 5. Derme | 15. glande sébacée |
| 6. Hypoderme | 16. follicule pileux |
| 7. Veine | 17. bulbe |
| 8. Artère | 18. nerf |
| 9. Poil | 19. système lymphatique et vasculaire |
| 10. Cornée | 20. glande sudoripare eccrine |
| | 21. Corpuscule de Paccini |

2. Les principales fonctions de la peau

La peau, située à la limite du corps et du milieu extérieur, permet certains échanges entre ces deux milieux et assure surtout la protection du milieu interne contre un environnement extrêmement agressif. Ces agressions sont multiples : mécaniques, caloriques, lumineuses, chimiques, microbiennes.

2.1. La protection mécanique : assurée par toutes les couches de la peau, mais essentiellement par la couche cornée et les dispositifs d'union des cellules malpighiennes.

2.2. La protection contre le rayonnement solaire : l'ultraviolet du rayonnement solaire est la plus nuisible, provoque à la longue des altérations épidermiques irréversibles responsables de vieillissement cutané et de la survenue de cancers cutanés. Le système mélanocytaire assure la protection contre ces rayons. Cette protection mélanique est très variable suivant la couleur de la peau. Les mélanocytes élaborent les pigments mélaniques et cèdent aux kératinocytes voisins pour former une nappe pigmentée continue à la base de l'épiderme. Celle-ci absorbe une partie de l'énergie photonique ultraviolette.

2.3. La protection calorique : la peau constitue l'organe périphérique de la thermorégulation. Elle maintient constamment la température de l'organisme (la sudation joue un rôle important dans le refroidissement; le panicule adipeux protège du froid).

2.4. Les fonctions immunologiques : grâce au film lipidique de surface, ceci permet de saisir l'importance du revêtement cutané pour la survie de l'individu.

3. Les pathologies dermatologiques

3.1. Les toxidermies [2, 3]

Les toxidermies sont définies comme étant des effets indésirables cutanés liés à l'administration des médicaments. Elles sont au premier rang des accidents iatrogènes ou idiosyncrasiques.

3.1.1. Mécanisme physiopathologique [4, 10]

Il est communément admis que les réactions cutanées aux médicaments sont des réactions d'hypersensibilité à médiation immunologique prouvée ou non.

De nombreux médicaments peuvent se comporter en haptènes induisant une réponse immunitaire spécifique à la fois cellulaire et humorale.

Cela a été particulièrement bien étudié pour les déterminants antigéniques des pénicillines.

- **Mécanisme non immunologique**

De nombreux effets secondaires cutanés ne mettent pas en cause de mécanismes immunologiques. Dans le cas des thesaurismoses (accumulation cutanée des médicaments, dans l'argyrie et la pigmentation à la clofazimine), des phototoxicités, des alopecies, des réactions anaphylactoides (libération « pharmacologique » des médiateurs mastocytaires sans intervention d'IgE).

- **Mécanisme immunologique prouvé**

C'est le cas de certaines manifestations comme l'urticaire par anaphylaxie aux pénicillines, aux anesthésies généraux (anticorps spécifiques de classe IgE), pemphigus induits (induction d'autoanticorps avec les desmosomes des kératocytes), eczéma de contact (hypersensibilité retardée cutanée), vascularites (dépôts de complexes immuns dans les capillaires).

La production d'interleukine est un marqueur des réactions où l'hyperéosinophilie est très importante.

- **Mécanisme immunologique possible mais non prouvé**

C'est le plus fréquent. Il concerne les éruptions maculo- papuleuses, les éruptions lichénoides, l'érythème pigmenté fixe, l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens-Johnson, le syndrome de Lyell. Dans ces manifestations, aucune preuve directe n'a encore été apportée.

Les récurrences éventuelles surviennent en générale dans les 48 heures suivant la réintroduction, alors que les premières apparaissent habituellement dans la seconde semaine de traitement. Ces délais évoquent un phénomène de mémoire immunologique. Effectivement, de nombreux arguments cliniques et histopathologiques de lésions précoces révèlent l'expression par les kératocytes de molécules HLA-DR et ICAM1, la présence de lymphocytes T, CD8+, des images de nécroses des kératocytes en contact avec des cellules mononuclées. Ces données immunopathologiques évoquent une cytotoxicité à médiation cellulaire.

L'augmentation de la fréquence des toxidermies chez des patients infectés par le VIH, présentant un déficit plus ou moins profond de l'immunité cellulaire et une anergie cutanée, remet en question les conceptions d'« hypersensibilité retardée » aux médicaments. Les points communs entre les diverses affections favorisant les réactions médicamenteuses soit l'infection virale (EBV, VIH, CMV) soit le déficit immunitaire évoquent une libération de clones lymphocytaires cytotoxiques pour l'épiderme (4).

Il existe plusieurs tableaux cliniques de syndrome de détresse cutané mais la reconnaissance de signe de gravité comme les bulles est essentielle en raison de leurs complications, qui mettent en jeu le pronostic vital.

- **Mécanisme de formation de bulles**

Le bulle n'est qu'une grosse vésicule (supérieur à 3 mm de diamètre) remplie de liquide interstitiel avec ou sans élément cellulaire. Le mécanisme pathogénique primaire est très rare.

Ce n'est pas l'afflux de sérosité qui « décolle » le derme de l'épiderme ou sépare les kératocytes mais plutôt un défaut préalable et spécifique de(s) système(s), souvent héréditaire, de la lésion acquise et spécifique de l'un de ces systèmes par un agent toxique ou une réaction immunologique qui libère des enzymes d'une souffrance cellulaire d'origine (toxique, métabolique ou immunologique) qui altère la synthèse et ou la dynamique de système de cohésion.

Bien que les causes de formation de bulles soient nombreuses, elles induisent 2 types de séparation (intra épidermique et sous épidermique).

3.1.2. Diagnostics positifs et différentiels

❖ Diagnostic positif

- **URTICAIRES ET ANGIO- OEDEMES** (oedème de Quincke) [6,7]

L'urticaire (du latin *urtica*, ortie) est constituée par le triade de Lewis: érythème, pus œdème et enfin extension à distance. Il s'agit d'une éruption de papules ou de plaques érythémateuses souvent plus claires en leur centre, prurigineuses, bien circonscrites, fugaces (moins de 24h) et migratrices, disparaissent sans laisser de traces. La présence d'un aspect monomorphe ou figuré (circiné, géographique ou placards de forme variée) est observée à l'inspection. L'œdème de Quincke est une tuméfaction de taille variable, mal limitée, qui est responsable de sensation de tension cutanée; le prurit est absent. Sa consistance est élastique et la peau en regard a une couleur normale, blanchâtre ou à peine rosée.

N'importe quel point du corps peut être concerné même si pour l'oedème de Quincke ; les sièges préférentiels sont le visage, les paupières et les lèvres. Les atteintes muqueuses (langue, pharynx, intestin) ne sont pas rares.

L'urticaire et l'œdème de Quincke peuvent être isolés ou associés en particulier lorsque l'urticaire touche le visage.

- **ERYTHRODERMIES** [8]

C'est une dermatose rare et sévère avec une desquamation touchant l'ensemble des téguments (plus de 90% de la surface corporelle) et d'évolution prolongée. Elle peut s'accompagner de prurit et d'un œdème important avec sensation de tiraillement cutané. Elle s'associe souvent à une altération de l'état général avec fièvre, adénopathie et parfois à des troubles hydroélectrolytiques.

- SYNDROME DE STEVENS-JOHNSON ET DE LYELL [12]

C'est la forme majeure de toxidermies bulleuses à étiologie médicamenteuse. L'étendue de l'atteinte cutanée permet de différencier ces affections :

- au-dessous de 10% : syndrome de Stevens-Johnson
- supérieure à 30% : syndrome de Lyell ou nécrolyse épidermique toxique (NET)

Cinq catégories ont été individualisées :

- érythème polymorphe bulleux : décollement cutané, inférieur à 10% de la surface corporelle cocarde en relief et palpable
- syndrome de Stevens-Johnson : décollement cutané inférieur à 10%, cocarde atypique plane, maculo-érythémateuse purpurique étendue
- syndrome frontière SSJ/NET : décollement cutané entre 10-30% de la surface corporelle cocarde atypique
- NET avec macules : décollement cutané supérieur à 30% de la surface corporelle, cocardes atypiques
- NET sans macule : décollement cutané supérieur à 10% en larges lambeaux sans autres lésions.

Cliniquement, il s'agit d'une manifestation à début brutal, syndrome pseudo-grippal avec malaise et fièvre suivie d'une atteinte de la muqueuse après deux ou trois jours.

→ Atteinte cutanée : l'éruption cutanée érythémateuse diffuse est initialement douloureuse, plus souvent des macules arrondies rouges sombres diffusant en 2 à 5 jours et les décollements en aspect typique des lignes mouillées (signe de Nikolsky) mettent à nu un derme rouge suintant.

L'étendue finale de décollement cutané est imprévisible allant de 30 à 100% de la surface cutanée. Un érythème palmo-plantaire douloureux et oedémateux est possible.

→ Atteinte muqueuse : les localisations par ordre de fréquence sont : l'oropharynx, les yeux, les organes génitaux et l'anus. Ces érosions sont douloureuses et responsables de lésions croûteuses des lèvres, d'une hypersialorrhée, des dysphagies et des brûlures mictionnelles.

Les lésions oculaires à risque de séquelles synéchies entre paupières et conjonctives, kératites, syndrome sec, nécessitent une grande attention.

Les lésions génitales sont fréquentes, responsables de douleur, brûlures et sécheresse vulvaire ou vaginale.

→ Atteinte viscérale : met en jeu le pronostic vital. Elle est liée aux destructions de l'épithélium. Atteinte pulmonaire comme nécrolyse de l'appareil trachéo-bronchique, œdème pulmonaire, la surinfection rend le pronostic fâcheux. Atteinte digestive à type de dysphagie, hématomèse, vomissement, de bouchon muqueux (atteinte oesophagienne) et des diarrhées aqueuses ou sanglantes est possible. Atteinte hépatique avec cytolyse. Il ne faut pas négliger l'existence de pancréatite, dysrégulation glycémique aggravant la déshydratation, l'hypophosphorémie source de trouble de conscience.

→ Les signes généraux : fièvre, malaise, douleur, désordre hydroélectrolytique, aggravés par la dysphagie et la surinfection des lésions favorisent la septicémie voire un collapsus.

❖ Diagnostic différentiel

Plusieurs diagnostics différentiels doivent être évoqués devant :

- UNE URTICAIRE

- L'érythème annulaire centrifuge : évolue de façon lente et centrifuge avec une guérison centrale, peu ou pas de prurit. Elle persiste 2 à 3 semaines.

- L'érythème polymorphe, il peut avoir un caractère urticarien, l'absence de prurit.

- La pemphigoïde bulleuse, présence d'une éosinophilie;

- La mastocytose cutanée est due à une prolifération intratissulaire de mastocytes habituellement normaux.

- Les lucites (urticaire solaire) apparaissent de façons retardées après une exposition solaire et persiste plusieurs jours.

- La protoporphyrie érythropoïétique : la sensation de brûlure après l'exposition solaire même minime est responsable de lésions érythémato-œdémateuses pruriques, qui entraînent un épaissement cutané jaunâtre et de cicatrices varioliformes ;

- Les exanthèmes maculo-papuleux se distinguent par leur fixité et l'inconstance de leur prurit.

Les principales causes en sont les réactions médicamenteuses et les infections virales et parfois signes de toxoplasmose, d'une syphilis secondaire, d'une méningococcémie, de la maladie de Kawasaki.

- UN OEDEME DE QUINCKE ISOLE :

Le diagnostic différentiel concerne des affections très diverses :

- une lithiase salivaire:la tuméfaction est latéralisée et apparaît dans les situations d'hypersalivation.
- un lymphangiome du visage : il peut évoquer des poussées inflammatoires.
- un eczéma de contact sur le visage, il est volonté très oedémateux mais la présence de l'érythème, le prurit et de vésicules redressent le diagnostic.
- une ethmoidite et érysipèle du visage.
- le syndrome de Melkerson-Rosenthal : macrochéilite non complètement régressive à langue plicaturée et à éosinophilie de Wells : l'apparition brutale de tuméfaction cutanée oedemateuse mais complétée de l'histologie.

- LE SYNDROME DE STEVENS-JOHNSON :

Il peut être confondu avec l'érythème polymorphe d'origine infectieuse (mycoplasme, herpès) ou avec des dermatoses bulleuses auto-immunes (pemphigus...)

- LE SYNDROME DE LYELL :

On peut être confondu avec le syndrome de choc toxique streptococcique ou staphylococcique et avec les brûlures.

3.1.3. Bilan paraclinique et diagnostic étiologique [9, 10]

❖ Facteurs favorisants :

- « Terrain »

Dans les pays industrialisés, la plupart des accidents cutanés a une prédominance féminine modérée, de 1,5 à 2 femmes pour 1 homme qui s'explique simplement par une consommation plus importante de médicaments par les femmes.

Dans les pays tropicaux le sexe ratio des patients atteints de toxidermies est très variable (3 femmes pour 1 homme) en Inde.

Plusieurs observations de toxidermies familiales ont confirmé la ségrégation de la « réactivité » avec les haptotypes du complexe majeur d'histocompatibilité. Ces constatations n'ont pas de conséquences pratiques, mais témoignent de facteurs génétiques prédisposant.

Les fumeurs ont deux fois plus de réactions cutanées aux sels d'or que les non fumeurs. C'est l'interférence de la nicotine avec le métabolisme des médicaments qui pourrait expliquer ce risque.

- Maladies traitées

Les réactions d'hypersensibilité aux anti-inflammatoires non stéroïdiennes sont liées aux traitements des affections douloureuses (rhumatismes chroniques plutôt). A la phase aiguë de la mononucléose infectieuse, les taux de réactions cutanées aux pénicillines atteignent 90 %, sans pour autant signifier une « allergie » à la pénicilline.

- SIDA et infection à VIH

Les sidéens traités par des sulfamides pour une pneumopathie à *Pneumocystis carinii* peuvent atteindre le taux d'accidents cutanés beaucoup plus élevé (60 à 70% de cas). On observe également au cours du SIDA un nombre accru de syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell. Ces formes les plus sévères ont été rapportées chez les patients de toutes races.

Ce risque de toxidermies, initialement avec les sulfamides est retrouvé avec d'autres médicaments: amoxicilline, antituberculeux, produits de contraste iodés. Le risque de toxidermies est multiplié par 10 à 30 au cours de l'infection VIH.

❖ Diagnostic de cause : « IMPUTABILITE »

Comment identifier le médicament responsable ?

- Etablir la liste des médicaments. Il faut répertorier tous les médicaments pris par le malade au moment de l'éruption y compris les prises occasionnelles (antalgiques etc.), les médicaments de confort et même les médicaments déjà supprimés. Mais en pratique il est rare de disposer de toutes ces informations.
- Détailler la chronologie de façon précise et systématique.

Il faut noter les dates de début et de fin de prise de tous les médicaments même les plus anciens, des plus anodins en apparence, des médicaments arrêtés. Il faut préciser si le médicament a déjà été pris auparavant (essentiel dans les réactions cutanées d'origine immuno-allergique). Il faut dater clairement le début ou l'aggravation de l'éruption, les accalmies, les récurrences. Cette étape est primordiale pour identifier les médicaments responsables car les délais entre l'introduction du médicament et l'éruption est assez bien connue. La recherche de la cause d'une toxidermie repose sur un faisceau d'arguments, mais aucun n'a une valeur absolue. Cette recherche est formalisée dans la démarche d'imputabilité suivie en pharmacovigilance. Le degré d'imputabilité de chaque médicament pris par le patient est mesuré par un score qui intègre des données chronologiques et des données sémiologiques.

- Il existe de nombreux pièges dans l'interrogatoire médicamenteux :
 - Les patients doivent omettre ce qui n'est pas considéré comme médicament (analgésique ou somnifère pris occasionnellement, édulcorants de synthèse, produit de « médecine » parallèle...).
 - Il faut se garder d'attribuer l'excès d'un événement à la prise de médicament(s) par occasion.

➤ Imputabilité chronologique

- Délais évocateurs.

Les délais évocateurs diffèrent selon le type de réaction (tableau1).Ceux-ci varient de quelques minutes en plusieurs semaines pour les toxidermies aiguës.

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

La reproduction de la toxidermie après réintroduction volontaire du médicament suspect est évitée. Une récurrence après réintroduction accidentelle ou un antécédent d'effet analogue lors d'une prise antérieure, a la même valeur, rendant l'imputabilité très identique.

➤ Imputabilité sémiologique

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

Cela peut être considérée comme acceptable pour le syndrome de Stevens-Johnson, le syndrome de Lyell (Nécrolyse Epidermique Toxique) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG).

- Facteurs favorisants

Leur présence augmente la probabilité que l'éruption ait une cause médicamenteuse. Certaines infections virales sont les facteurs les mieux documentés.

➤ Imputabilité extrinsèque

L'imputabilité extrinsèque repose sur la connaissance d'accidents identiques attribués à un médicament donné, fondée sur les publications préalables ou sur l'accumulation des données dans les dossiers de pharmacovigilance.

Tableau I : Principaux types cliniques des toxidermies, part des causes médicamenteuses, délais caractéristiques, risque vital, et principaux médicaments inducteurs [38].

| Aspect clinique | Part des causes médicamenteux | Délai caractéristique | Risque vital | Médicaments inducteurs |
|---|--------------------------------|---|--------------|--|
| Eruption érythémateuse (maculo-papuleuse) | Enfant:10-20% Adulte:50-70% | 4-14j | 0 | Aminopénicilline, β-lactamines, Sulfamides, Antituberculeux, Sel d'or, Anticomitiaux, |
| Urticaire | <10% | Minutes, heures | 0 | Pénicillines, produits de contraste iodé. |
| Photosensibilité | Majorité (?) | Tous délais pour médicament, quelques heures à jours après exposition solaire | <1% | Cyclines, Quinolone, Phénothiazines, Amiodarone, Méladine. |
| Anaphylaxie | 30% | | 5% | Curarisants, AINS, IEC, sérums et vaccins. |
| Eruptions pustuleuses (PEAG) | 70-90% | 4j | 2-5% | Aminopénicillines, Pristinamicine, Diltiazem. |
| « Syndrome d'hypersensibilité » | 70-90% | 2-6j | 5-10% | Anticomitiaux, Sulfamides, IEC, Minocyclines , Allopurinol. |
| Syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell | 70-90% | 7-21j | 20-25% | Sulfamide, Anticomitiaux, AINS, Oxicams, Allopurinol, Névirapine. |

Tableau II : Médicaments usuels à risques élevés (< 3%) de toxidermies [10].

| |
|--|
| Allopurinol, amoxicilline, ampicilline, carbamazépine, isoniazide, D-pénicilline, phénitoïne, produits de contraste iodés, rifampicine, sulfadiazine, sulfaméthoxazole triméthoprime, sulfazalamine. |
|--|

Tableau III: Médicaments usuels à risques faibles (<0,5%) de toxidermies [10].

| |
|---|
| Aminophylline, aspirine, atropine, codéine, digoxine, dinitrate d'isosorbide, gentamycine, hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de magnésium, insuline, méthyldopa, morphine, paracétamol, prédnisone, prométhazine, propranolol, sel ferreux, spironolactone, trinitrate de glycérine. |
|---|

❖ **Examens paracliniques** [9, 13]

- La numération formulaire sanguine (NFS) peut évoquer l'hyperéosinophilie modérée et ou retardée, 8 jours après le début de l'éruption; l'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles est fréquente dans les pustuloses exanthématiques aiguës généralisées (9).
- . L'examen histologique par biopsie cutanée est une urgence anatomopathologique devant une suspicion de syndrome de Stevens Johnson ou de Lyell.

Les explorations allergologiques doivent se faire à distance de l'épisode aigu, environ 8 semaines après.

- Les tests cutanés sont de plus en plus utilisés comme outils de diagnostic dans l'exploration des toxidermies de mécanisme immuno-allergique. La diversité sémiologique des accidents cutanés médicamenteux, la connaissance souvent imparfaite de leur physiopathologie et le grand nombre de molécules en cause rendent imparfaite leur standardisation difficile. Dans certaines circonstances, le bilan allergologique doit être contre-indiqué ou simplement reporté.

- C'est le cas lorsque les règles de bonne pratique des tests ne peuvent être respectées ou quand l'exploration allergologique de la toxidermie s'avère inutile ou dangereuse pour le malade.
- Le respect des contre-indications des tests cutanés garantit la fiabilité de l'enquête allergologique. Il permet d'éviter un grand nombre de faux positifs.
 - Les patch-tests ne peuvent être effectués en cas d'application préalable d'une corticothérapie locale, d'immunosuppresseurs locaux (tracrolimus...) d'une photothérapie UVA ou UVB (arrêt supérieur à 30 jours). Leur fiabilité est discutable si le malade est sous corticothérapie générale.
 - Les prick-test et IDR sont ininterprétables en cas de dermographisme ou chez les patients sous antihistaminiques.
 - Aucun test ne doit s'effectuer sur une peau lésée sauf dans le cas où l'on souhaite tester le patient sur l'ancien site de toxidermie afin d'augmenter la sensibilité de tests (érythèmes pigmentés fixes).

Les conditions optimales de la réalisation de tests médicamenteux sont entre 6 semaines après la fin de l'éruption et avant 6 mois.

- Il est impossible de tester en IDR un médicament n'existant pas sous forme injectable, stérile et agréée à usage humain (pas de préparation « artisanale »).
- Une lecture codifiée et standardisée des tests est indispensable pour comparer les résultats notamment lors d'études multicentriques (cotation de l'International Contact Dermatitis Research Group pour les patch-test de 0 à + + +, mesure de la papule et de l'érythème pour les prick-tests et les IDR).
- D'autres examens complémentaires sont indispensables à la recherche de défaillance viscérale ou de troubles hydro électrolytiques.

3.1.4. Evolution et pronostic

Une telle attitude se conçoit devant une réaction grave, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Dans les autres cas, une attitude pas à pas peut être envisagée en arrêtant les médicaments les plus imputables.

❖ URTICAIRE ET OEDEME DE QUINCKE [6]

Leur évolution est labile, traduisant leur apparition brutale suivie, dans les minutes ou les heures suivantes, de leur disparition sans laisser de trace. Néanmoins ces deux manifestations cliniques peuvent s'accompagner de manifestations générales: fièvre, arthralgie ou troubles digestifs. En fin lorsqu'elles entrent dans les manifestations cliniques d'anaphylaxie, peuvent s'associer également une rhino-conjonctivite, une bronchospasme voire un véritable choc.

❖ ERYTHRODERMIE [8]

La gravité de l'érythrodermie est corrélée au terrain et aux complications qu'elle entraîne:

- Les troubles hydroélectrolytiques sont provoqués par la vasodilatation cutanée, la desquamation, le suintement, l'œdème et la fièvre. Elle peut décompenser une défaillance cardiaque, respiratoire ou rénale.
- Les complications de décubitus doivent rapidement être prise en charge pour éviter l'apparition d'une cachexie ou d'escarres liées à l'alitement prolongé.
- Les complications infectieuses.

La mortalité des patients serait de 19% et principalement liée aux complications infectieuses. Il s'agit, soit d'infection cutanée à staphylocoque, à virus Herpès ou Varicelle Zona, soit d'infections générales comme des pneumopathies ou des septicémies.

❖ SYNDROME DE STEVENS-JOHNSON ET DE LYELL [12]

L'extension des lésions dure quelques jours. Leur étendue est imprévisible et peut conduire au syndrome de Lyell et à la mise en jeu du pronostic vital.

La mortalité est inférieure à 5% dans le SSJ, mais de 20 à 30% de Lyell du fait des complications infectieuses et hydroélectrolytiques. Les facteurs pronostics péjoratifs sont avant tout l'âge du patient et le pourcentage de peau décollée.

Au cours d'évolutions favorables, la régénération épidermique débute après quelques jours et le tégument est réépithélialisé en 2 à 3 semaines.

La cicatrisation complète se fait dans un délai de 10 à 20 jours (plus prolongé pour les localisations muqueuses) au prix de séquelles cutanées pigmentaires et de dystrophie unguéale.

Les séquelles oculaires sont parfois sévères à type de surinfection avec perforation et fonte purulente de l'œil, de synéchies conjonctivales, un syndrome sec séquellaire voire la cécité.

Les séquelles génitales peuvent survenir tôt dès la phase aiguë ou apparaître tardivement 12 mois après. Il peut s'agir d'une atrophie vulvaire, de synéchies intra vaginales. Elles peuvent être responsables de dyspareunie. Chez l'homme, le phimosis est la principale séquelle génitale.

3.1.5. Principes thérapeutiques [7, 8, 14]

Il faut insister sur l'importance de reconnaître précocement une dermatose grave, d'avoir une thérapeutique adaptée. A ce titre les patients nécessitent une hospitalisation en unité de soins intensifs spécialisés.

L'éviction de l'agent causale est idéale.

- Le traitement de l'urticaire est symptomatique dans 70 à 90% des cas car l'étiologie est indéterminée. Les antihistaminiques H1 de 2^{ème} génération met en première intention. En cas d'échec ou d'efficacité insuffisante sur le prurit, des antihistaminiques de 1^{ère} génération sont prescrits le soir.

L'adrénaline est indiquée pour les angio-oedèmes aigus et le choc anaphylactique. Corticothérapies par voie générale sont réservées aux formes qui mettent en jeu le pronostic général [7].

- Devant l'érythrodermie, une corticothérapie locale entraîne une amélioration symptomatique rapide. Le réchauffement (si hypothermie < à 36°5) du malade permet de limiter ses pertes caloriques, l'hypercatabolisme et la dénutrition [8].
- Le traitement de SSJ suit les mêmes principes que celui du syndrome de Lyell [14].

➤ Traitements généraux :

- Pose de voie veineuse est indispensable pour le retentissement hémodynamique et hydroélectrolytique avec une antibiothérapie adaptée pour prévenir les infections,
- Remplissage vasculaire par macromolécules (albumine à 4% : 1ml/kg/% de surface corporelle décollée à calculer par règle de 9 de Wallace).
- Réhydratation intraveineuse pendant les 24 premières heures avec du Na Cl 9% : 0,7 ml/kg/% de surface corporelle décollée,
- Apports nutritionnels hypercaloriques et hyperprotidiques pour compenser les pertes protéiques et favoriser la cicatrisation,
- Antalgique majeur avant les soins si douleurs,
- Prévention d'ulcère de stress,
- Prévention de complications de décubitus.

➤ Soins locaux

- Antiseptique cutanée : bain puis pansement stérile,
- bain de bouche avec du bicarbonate de sodium (6 fois par jour),
- soins oculaires : collyre antiseptique toutes les 2 heures associées au pommade à la vitamine A la nuit pour prévenir les synéchies.

➤ Surveillances :

- clinique : TA, FR, diurèse, température toutes les 6 heures, état cutané (bulles et surface décollée) toutes les 24 heures, examen ophtalmologique, poids.

- biologique : glycémie, glucosurie, NFS, fonction rénale, hépatique 2 fois par semaine,
- ECG
- documents écrits au patient sur le médicament responsable et déclaration à la pharmacovigilance.

3.2. Les dermatoses auto-immunes

Les dermatoses auto-immunes constituent des maladies à la fois très diverses mais la formation de bulles (cutanées ou des muqueuses) est peu fréquente et de pronostic variable.

3.2.1.Mécanisme physiopathologique

❖ LUPUS ERYTHEMATEUX AIGU DISSEMINE (LEAD) [10]

Les mécanismes lésionnels sont en fait complexes. Les immuno-complexes circulants jouent un rôle essentiel dans la physiopathologie du LEAD. Ils sont responsables de la chute du complément dans le sang circulant. Ils sont mis en évidence dans les tissus par la technique d'immuno-fluorescence sous forme d'immunoglobuline et de complément.

La spécificité anti-ADN de anti-anticorps notamment l'anti-nucléaire est évidente. Les troubles de l'immunorégulation sont d'origine thymique.

Il s'agit d'un déficit de la fonction T supresseurs, qui entraîne une production anormale d'anticorps éventuellement déclenchée par différentes agressions (rayonnement ultra-violet, hormones sexuelles, les médicaments, les agents infectieux : virus, stress) suivant des mécanismes mal élucidés.

❖ DERMATOSES BULLEUSES AUTO-IMMUNES

La cohésion de la peau (en particulier de l'épiderme) est assurée par deux systèmes d'adhésion :

- L'adhésion de l'épiderme est principalement assurée par les desmosomes qui permettent l'adhésion des kératocytes entre eux.
- La jonction dermo-épidermique (JDE) permet d'assurer une bonne adhésion entre l'épiderme et le derme sous-jacent (région macro moléculaire complexe).

Parmi les dermatoses bulleuses auto-immunes (DBAI), on distingue en fonction de clivage :

- les DBAI sous épidermiques, avec perte d'adhésion dermo-épidermique par altération d'un composant de la JDE par des auto-anticorps.
- les DBAI intra épidermiques (pemphigus) où la perte de cohésion des kératinocytes (acantholyse) est due à l'altération des desmosomes par des auto- anticorps.

❖ DERMATOSES BULLEUSES HEREDITAIRES [16]

Elles constituent une vaste famille de génodermatoses caractérisées par une fragilité de la jonction dermo-épidermique.

Les molécules responsables des épidermolyses bulleuses sont :

- les kératines 5 et 14 exprimées par les cellules basales épidermiques (formes épydermolytiques) ;
- la lamine 5 et intergrine $\alpha 6\beta 4$ (formes jonctionnelles)
- le callagène VII (formes dermolytiques).

3.2.2. Diagnostics positifs et différentiels

➤ **Diagnostics positifs**

❖ LEAD

Le diagnostic de LEAD repose sur des arguments cliniques, biologiques, et histologiques. L'American Rheumatism Association (ARA) a publié en 1982 une liste révisée de 11 critères, un nombre minimum de 4 étant exigé pour retenir le diagnostic de LED avec une sensibilité et une spécificité de 96% (Tableau VI) de cas mais en fait 3 des critères importants (1-2-3-7-8-10) dont 3 sont cutanés, suffisant pour faire le diagnostic.

Tableau IV : critères diagnostiques de l'ARA [15]

| |
|--|
| <p>1) Eruption en vespertilio (rash malaire)</p> <p>2) Eruption discoïde</p> <p>3) Photosensibilité</p> <p>4) Ulcérations muqueuses en générales douloureuses (bouche ou naso- pharynx)</p> <p>5) Arthrite non érosive touchant au moins deux articulations périphériques</p> <p>6) Epanchement séreux (pleurésie ou péricardite)</p> <p>7) Atteinte rénale (protéinurie persistante supérieure à 0,5 g /24h ou cylindrurie)</p> <p>8) Atteinte neurologique (épilepsie ou psychose)</p> <p>9) Anomalies hématologiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anémie hématologique avec réticulocytes ou • Leucopénie <4 000/mm³ à 2 examens • Lymphopénie <1 500/mm³ à 2 examens • Thrombopénie <1 000/mm³ <p>10) Signes immunologiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cellules de Hargaves • Anticorps anti-DNA natifs • Anticorps anti-Sm • Sérologie syphilitique dissociée constatée à 2 reprises en 6 mois <p>11) Anticorps antinucléaires (en absence de drogues inducteurs) à un taux élevé</p> |
|--|

Quatre au moins de ces 11 critères sont nécessaires pour le diagnostic de lupus, mais en fait 3 des critères importants (1.2.3.7.8.10) dont 3 sont cutanés, suffisent pour faire le diagnostic.

Tableau V : Principaux médicaments aux rôles inducteurs accessoires ou incertains de lupus [10]

| PRINCIPAUX MEDICAMENTS INDUCTEURS | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • ISONIAZIDE • D-PENICILLAMINE • PROCAINAMIDE • HYDRALAZINE • MEDRALAZINE • METHYL-DOPA • QUINIDINE • PHENOTHIAZINES : <ul style="list-style-type: none"> - CHLORPROMAZINE - PERPHENAZINE - PROMETHAZINE - THIORIDAZINE • ANTICOMITIAUX : <ul style="list-style-type: none"> - PHENITOINE - ATHOSUXIMIDE - CARBAMAZEPINE - TRIMETHADIONE - PRIMIDONE • β-BLOQUEURS : <ul style="list-style-type: none"> - ACEBUTOL - ATENOLOL - LABETALOL - OXPRENOLOL - PINDOLOL - PROPONOLOL - TIMOLOL | <ul style="list-style-type: none"> • Rimifon® • Trolovol® • Pronestyl® • Apresoline® • Aldomet® • Longacor® - Largactil® - Trilifan® - Phenergan® - Melleril® - Dihydan® - Zaronin® - Tegrétol® - Timétadione® - Mysoline® - Sectral® - Ténormine® - Trandate® - Transicor® - Visken® - Avlocardyl® - Timololol® |

❖ DERMATOSES BULLEUSES AUTO-IMMUNES

Le diagnostic repose sur l'interrogatoire, la clinique et les examens complémentaires en particulier immunopathologiques.

- L'interrogatoire doit rechercher les antécédents familiaux de maladies bulleuses, la chronologie d'apparition des bulles, le nombre de nouvelles bulles par jour, leur circonstance de survenue (signe de Nikolsky} correspond à un décollement cutané provoqué par le frottement appuyé de la peau saine), la présence éventuelle de signes de déshydratation.
- L'examen histologique d'une bulle non rompue précise le niveau de clivage (intraépidermique : bulle tendue, à contenu clair, parfois hématique ; sous-épidermique : bulle flasque et fragile), la présence ou non d'infiltrat inflammatoire ou d'une nécrose cellulaire.
- L'examen immunologique d'une biopsie de la peau péribulleuse par technique d'immunofluorescence directe (IFD) permet de détecter des dépôts d'immuoglobuline IgG, IgM, IgA ou de compléments C3. Il est complété par l'examen du sérum en immunofluorescence indirecte (IFI) recherchant la présence d'auto-anticorps circulants anti-épidermiques (anticorps anti-JDE, anti-membrane des kératinocytes).

➤ **Diagnostics différentiels**

❖ LEAD

La discussion du diagnostic différentiel en fonction des atteintes viscérales conduisant à envisager une bonne partie de la pathologie. En pratique, les principaux problèmes sont posés par l'interprétation des signes biologiques devant un tableau clinique évocateur de LEAD. Certains états posent un problème nosologique ; syndrome de SHARP.

❖ DERMATOSE BULLEUSE AUTO-IMMUNE

Le diagnostic différentiel d'une dermatose bulleuse doit être distingué de la vésicule de plus petite taille (1 à 2mm de diamètre), de la pustule dont le contenu est purulent.

Les dermatoses bulleuses non-autoimmunes chez l'adulte, seront éliminées sur l'aspect clinique, et surtout la négativité des examens immunopathologiques, essentiellement l'IFD cutanée. On élimine :

- une toxidermie bulleuse (érythème pigmenté fixe bulleux, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique).
- une porphyrie cutanée tardive caractérisée par des bulles de régions découvertes d'évolution cicatricielle, une fragilité cutanée, une hyperpigmentation et une hyperpilosité temporo-malaire (taux élevé d'uroporphyrine dans les urines)
- une dermatose bulleuse par agents externes : causes physiques (coup de soleil, photophyodermatoses...) ou chimiques (dermatite caustiques, piqûres d'insectes,...) dont le diagnostic repose sur l'anamnèse.

3.2.3. Bilan paraclinique et diagnostic étiologique [17, 18, 19]

❖ LEAD :

C'est une dermatose de la femme jeune de sexe ratio 9/1 qui touche tous les races. Sa prévalence est d'environ 40 cas pour 100.000 habitants (17).

Les causes restent inconnues mais les facteurs favorisants comme certains médicaments (tableau IV) peuvent donner de syndrome lupique se limitant à des atteintes articulaires et cutanées. L'exposition au soleil est un facteur typiquement favorisant des poussées de la maladie.

Une infection récente avec le virus d'Epstein Barr pourrait jouer un rôle dans le déclenchement de la maladie (18).

Il existe également un facteur génétique avec une concordance chez les vrais jumeaux près de 4 fois supérieur que chez les faux jumeaux (19) de même certains groupes HLA sont plus fréquemment retrouvés, ainsi que des déficits en certain facteur de compléments.

Les bilans biologiques revêtent au cours du lupus un intérêt diagnostique et un intérêt pronostic à la recherche des altérations suivantes :

- leucopénie, parfois thrombopénie, anémie hémolytique,
- syndrome inflammatoire : augmentation de la vitesse de sédimentation, hypergammaglobulinémie, augmentation des alpha-2 globulines,
- diminution du taux de complément,
- présence d'anticorps antinucléaires, anticorps anti-DNA, anticorps anti-Sm,
- facteur rhumatoïde,
- sérologie tréponémique,
- cellule LE ou HARGAVES.

❖ DERMATOSES BULLEUSES AUTO-IMMUNES

Dans la plupart des cas, l'interrogatoire et l'examen clinique permettent une bonne orientation diagnostique qui nécessite le recours aux examens complémentaires :

- biopsie d'une bulle intacte et récente pour examen histopathologique standard ;
- biopsie de la peau péribulleuse pour IFD ;
- prélèvement sanguin pour recherche d'anticorps anti-épiderme par IFI qui permet de rechercher, avec la JDE (anticorps anti-membrane basale), avec la membrane kératinocytes en précisant les immunoglobulines
- numération formule sanguine à la recherche d'éosinophilie.

3.2.4. Evolution et Pronostic

❖ LEAD (10)

Sur le plan évolutif, il est possible d'isoler deux types de formes cliniques de pronostic différent :

- forme bénigne (cutanée ou articulaire) où le bilan biologique est essentiel au diagnostic.
- forme grave (multi viscérale sévère) engageant le pronostic vital du fait d'une atteinte irréversible ou incontrôlable d'un organe vital. La mortalité est liée aux complications viscérales (rénales surtout, mais aussi neurologiques, cardiovasculaires et infectieuses : bactériennes).

❖ DBAI (15, 39)

Pour les DBAI sous-épidermiques, le taux de mortalité à 1 an est de 30 à 40%. Le malade décède principalement de complications infectieuses (septicémie, pneumopathie) ou cardiovasculaires (insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral).

Pour les DBAI intra épidermiques (pemphigus), la mortalité se situe actuellement autour de 5% et est principalement due aux complications iatrogènes.

3.2.5. Principe thérapeutique [10, 21]

Quelques soient les types de dermatoses auto-immunes, nécessitent une prise en charge thérapeutique en milieu hospitalier en raison de leur complication et de son évolution imprévisible.

La prise en charge se fixe plusieurs objectifs :

- assurer le confort quotidien, préserver les fonctions vitales dans les poussées graves.
- s'opposer à l'évolution prévisible des atteintes viscérales.

En matière de maladie lupique, les objectifs thérapeutiques sont de 2 ordres (10) :

- Le traitement à court terme d'une ou plusieurs manifestations de la maladie qui nécessitent des mesures thérapeutiques d'urgence.
- le traitement à long terme qui vise à prolonger la durée et la quantité de vie des patients.

Ces 2 objectifs sont parfois contradictoires car les complications des traitements corticoïdes et immunosuppresseurs étant sources d'une morbidité et d'une mortalité tardive non négligeable.

- Lors d'une poussée, le repos est un élément essentiel, le régime désodé en cas de corticoïde prolongé à fortes doses.
- De façon générale, les médicaments non indispensables doivent être évités. Une certaine prudence doit être observée à l'égard des transfusions de sang, souvent mal supportées.
- la photo protection doit pouvoir être remise au patient.

→ Principales modalités thérapeutiques

L'intensité de la thérapeutique est adaptée à la gravité de la maladie.

- ✚ Le lupus quiescent ne justifie qu'une simple surveillance.
- ✚ Le traitement des formes mineures cutané-articulaires repose sur l'aspirine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les antimalariques de synthèse.
 - L'acide acétylsalicylique est proposé à la dose de 200-300 mg/j pour traiter les manifestations articulaires et utiliser en traitement préventif des accidents thromboemboliques. Les intolérances digestives peuvent être atténuées par l'utilisation de produits à délitement intestinal. Tous les autres AINS ont été employés (à l'exception des pyrazolés), l'indométacine étant la molécule de référence. Leurs principaux effets secondaires sont cutanés, digestifs, neurosensoriels et rénaux (baisse de filtration glomérulaire).
 - Le mode d'action des antimalariques de synthèse est mal connu, mais leur efficacité est démontrée. L'hydroxychloroquine (Plaquenyl®) est généralement employé à dose de 400mg/j. L'efficacité est jugée après 3 mois

avec une surveillance ophtalmique annuelle. Les antimalariques sont contre-indiqués pendant la grossesse.

- La persistance de symptômes peut légitimer une corticothérapie inférieure à 10mg/j de prednisolone.

✚ Le traitement des formes viscérales repose sur la corticothérapie.

- La prednisone (Cortancyl®) est le corticoïde de référence. Schématiquement, la posologie employée est de 1 à 1,5 mg/kg/j dans la forme grave (glomérulonéphrite proliférative diffuse, anémie hémolytique) et de 0,5 mg/kg/j dans la sérites (pleuresies et péricardite) de faible abondance. Initialement, la corticothérapie doit être fragmentée en 2, voire 3 prises quotidiennes. Ultérieurement, il est raisonnable de la condenser en une prise par jour.
- Certains effets secondaires de la corticothérapie peuvent et doivent être prévenus. En particulier, le rôle de la corticothérapie dans l'accélération de l'athérogénèse impose de prendre en compte ses diverses composantes (HTA, diabète, dyslipidémie, tabagismes...). Une diététique excluant le sodium et restreignant les apports glucidiques est donc conseillée, généralement associée à une supplémentation potassique. L'utilisation préventive des pansements gastriques et le traitement curatif par anti-H2 ont réduit les complications digestives, surtout présentes en cas d'association avec les AINS. Au plan osseux, l'ostéoporose semble atténuée par adjonction quotidienne de vitamine D et de calcium.

Les risques infectieux ont considérablement majoré par la corticothérapie à forte dose, ce qui justifie le dépistage et le traitement systématique des foyers infectieux latents.

- En pratique, la corticothérapie d'attaque est prescrite sur une durée de 6 semaines à 3 mois. La régression progressive se fait par diminution de 10% de la dose antérieure, tous les 5 à 15 jours. Le sevrage, lorsqu'il est tenté, doit être précédé de l'exploration de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

- L'administration de fortes doses de corticoïdes par voies veineuses est employée dans le traitement des poussées graves, notamment rénales et neurologiques. Cette technique dite « bolus » consiste en injection quotidienne de 1g de méthylprednisolone (Solumédrol®) en intraveineuse en 60mn pendant 3 jours consécutifs, relayée par une corticothérapie orale.
- Le traitement immunosupresseur dans la maladie lupique ne conçoit qu'avec discernement. Leurs risques (infections à court terme, stérilité, oncogène possible à long terme) en font limiter l'indication aux formes viscérales graves ou cortico-dépendantes.
- Les schémas traditionnels : cyclophosphamide (Endoxan®) à dose de 2 à 3mg/kg/j, azathioprine(Imurel®) à dose de 2 à 4 mg/kg/j, pour une durée de 6 mois à 2 ans mais leurs risques communs, le cyclophosphamide expose plus particulièrement aux cytopathies voire de cancers vésicaux.
- L'administration intraveineuse discontinue de cyclophosphamide (0,5 à 1g/m² tous le mois pendant 6 mois puis tous les trimestres pendant 2 ans) associée à une corticothérapie. La prévention des complications vésicales repose sur l'hyperhydratation parentérale associée parfois à l'administration d'un protecteur de l'urothélium (UROMITEXAN®).

Particulièrement, au cours de la grossesse, les risques de poussée lupique dans le dernier mois trimestre de la grossesse et le post- partum, sont nets et justifient une majoration du traitement dont la modalité est discutée : pour les formes mineures, une corticothérapie à la dose de 0,2 à 0,4 mg/kg/j est généralement prescrite de principe dans cette période. Dans les lupus graves, si la grossesse est poursuivie, l'azathioprine est parfois indiquée.

- ✚ Le traitement de référence de dermatoses bulleuses héréditaires constitue la corticothérapie générale (prednisone à dose de 0,5 à 1mg/kg/j suivie d'une dégression progressive jusqu'à une dose d'entretien). La rémission était facilement obtenu mais le pronostic vital réservé (taux de mortalité entre 20 à 40% à un an), surtout lié aux effets secondaires de la corticothérapie générale. La corticothérapie locale très forte (dermocorticoïde de niveau I) est une alternative aussi efficace et moins dangereuse.

DEUXIEME PARTIE:
Méthodologie – Commentaires
Discussions

1. METHODOLOGIE

1.1. Objectif de l'étude

L'étude de l'aspect clinique, paraclinique, étiologique, des complications imprévisibles et de la prise en charge des urgences dermatologiques constitue l'objectif de cette thèse.

1.2. Matériels et méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective transversale réalisée à partir des dossiers des personnes qui ont été hospitalisées en service des urgences et des soins intensifs (SUSI) du Centre Hospitalier Universitaire de Mahajanga pendant une période de 4 ans, du 1er Janvier 2004 au 31 Décembre 2007. Nous avons précisé pour chaque patient les données de l'anamnèse (âge, sexe, domicile, motif de transfert, antécédents, médicaments reçus ou les aliments pris, le début de lésions cutanées), les données cliniques (signes généraux, aspect et étendue des lésions cutanéomuqueuses et atteintes des autres appareils), les données biologiques (numération formule sanguine, troubles hydroélectrolytiques, bilan d'infection, bilans rénal, hépatique), le traitement et évolution.

1.3. Critère d'inclusion

Ont été incluses dans cette étude, les personnes qui, ont l'âge supérieur à 15 ans, ont présenté des réactions cutanées qui, peuvent mettre en jeu le pronostic vital secondaire à la prise de médicaments ou non (urticaires graves, érythrodermie, syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell, lupus érythémateux aigu disséminé (LEAD) et dermatose bulleuse auto-immuns) référés ou venues pour la réanimation et les soins intensifs.

1.4. Critère d'exclusion

On a exclu de cette étude :

- Les cas dont les dossiers sont inexploitable
- Les dermatoses banales (dermatophyties, eczema, lichen, ...)

2. NOS OBSERVATIONS

Observation 1 :

Madame RC, 35 ans, ménagère, domiciliée à Tsaramandroso ambony, Mahajanga, a été adressée au SUSI le 24 septembre 2004 pour prise en charge d'urticaires généralisées. Cette patiente n'avait aucun antécédent allergique ni d'hypersensibilité connue. On n'a pas retrouvé l'étiologie de cette manifestation. Ses urticaires sont apparues subitement en ayant débuté au niveau du visage pour s'étendre sur tout le corps. Le traitement par méthyl-prednisolone (solumédrol®), loratadine (Clarityne®) et betamethasone (Célestène®) n'avait pas entraîné de rémission.

Les paramètres à son admission avaient montré sa pression artérielle à 90/60mmHg, sa fréquence cardiaque 72/min, sa fréquence respiratoire à 22/min sans gêne laryngé, et sa température à 37°C. Il n'y avait pas de signe en faveur d'un œdème de Quincke. Il n'y avait pas de bilan paraclinique réalisé (faute de moyens).

La patiente a reçu une corticothérapie (méthyl-prednisolone) par voie générale. Elle a été mise en observation et en surveillance clinique (température, signes cutanés). La rémission de ses urticaires était favorable avec la sortie de la patiente au 2^e jour d'hospitalisation.

Observation 2 :

Monsieur N, 24 ans, boucher, domicilié à Marovato-abattoir à Mahajanga, est adressé au SUSI par un médecin du CSB de Mahabibo le 02 octobre 2004 pour des urticaires généralisées, survenus 3 jours auparavant. Ce patient n'avait aucun antécédent allergique ni d'hypersensibilité.

Lors de son admission, il avait des urticaires généralisées prédominant au tronc, aux membres supérieurs et au niveau du visage. Ses paramètres avaient montré sa pression artérielle à 110/60mmHg, sa fréquence cardiaque à 110/min, sa température à 40°C. Aucun foyer infectieux n'était décelé cliniquement (peau, poumon). On n'a pas déterminé l'allergène en cause.

Il a bénéficié d'une corticothérapie (méthyl-prednisolone), de traitement anti-infectieux empirique (ampicilline, quinine), un anti-histaminique (dexchlorphéniramine ou Polaramine®) et de surveillance clinique. Il n'y avait pas d'examen paraclinique effectué.

L'évolution était rapidement favorable avec la sortie du patient dès le lendemain de son admission.

Observation 3 :

Madame M.O, âgée de 24 ans, domiciliée au quartier La Corniche à Mahajanga, était admise au SUSI le 21 Janvier 2007 pour des œdèmes généralisés.

Elle a présenté 3 jours avant son admission un prurit intense s'installant avec des oedèmes cutanés généralisés. Le médecin qu'elle a consulté lui a prescrit comme traitement une corticothérapie (hydrocortisone injectable et bétaméthasone ou (Célestène®), des anti-histaminiques chlorphéniramine et desloratadine ou (Aérius®). Il n'y a pas eu d'amélioration des symptômes. Elle a reçu par la suite de la méthyl-prednisolone (Solumédrol®) et de l'adrénaline avant d'être adressée en hospitalisation.

Cette patiente n'avait pas d'antécédent particulier, elle n'avait pas de notion d'hypersensibilité connue.

On avait constaté qu'elle avait présenté des urticaires diffuses sur tout le corps, avec la présence d'un œdème de Quincke. Sa pression artérielle était à 120/80mmHg, sa fréquence cardiaque à 66/min, sa fréquence respiratoire à 18/min sans gêne laryngée. Sa température était à 37°8C.

Il n'y avait pas de bilan biologique réalisé chez cette patiente.

Son médecin référent lui a prescrit de la corticothérapie générale (Solumédrol® 40 mg) et de l'adrénaline. Ces traitements ont été continués une fois arrivée au SUSI. La patiente a été gardée pour surveillance de son état général et des lésions cutanées malgré l'absence de gêne laryngé.

Son état s'était rapidement amélioré. Elle était sortie le jour même de son admission. On n'avait pas retrouvé l'allergène en cause.

Observation 4 :

Monsieur T.G, 18 ans, domicilié à Belobaka Mahajanga, docker, était admis au SUSI le 02 décembre 2007 pour un syndrome allergique avec dysphagie.

Ce patient avait consommé du crabe deux jours avant son admission. Il avait aussitôt ressenti un œdème des lèvres. Ces œdèmes n'avaient pas régressés. Il y avait apparition de dysphagie et des douleurs laryngées, gênant toute déglutition d'aliments solides et liquides. Ces symptômes ont amené le patient à se présenter en milieu hospitalier.

Il n'avait pas d'antécédent allergique connu. C'était sa première manifestation réactionnelle secondaire à la prise d'un crustacé.

A son admission, il était conscient et présentait des douleurs à la déglutition avec une hypersialorrhée. Il n'était pas dyspnéique. Il avait une pression artérielle à 120/60mmHg, une tachycardie à 119/min, sa fréquence respiratoire à 19/min, sa température à 38°C.

On avait constaté la présence d'œdèmes des deux lèvres, sa salive qu'il ne peut déglutir. Ce patient avait une plaque blanchâtre au tiers postérieur de sa langue ; l'ouverture de la bouche était limitée. On observait un œdème sur le plancher buccal et des adénopathies cervicales sous angulo-maxillaires et en sous mentonnier.

Il n'y avait de signe en faveur d'une dyspnée laryngée.

Il y avait d'autre part des éruptions cutanées maculo-papuleuses généralisées, non prurigineuses.

L'hémogramme avait montré un taux d'hémoglobine à 14g/dL, l'hématocrite à 43%, le taux d'hématies à 5.000.000/mm³, le taux de leucocytes à 15.000/mm³, avec un taux de neutrophiles à 11.700/mm³ (78%), l'absence d'éosinophiles et de basophiles, un taux de lymphocytes à 2.850/mm³ (19%), de monocytes à 450/mm³ (3%), et de plaquettes à 210.000/mm³.

La sérologie au VIH était négative. Le groupe sanguin était A Rhésus positif.

Le patient avait reçu une perfusion avec un apport nutritionnel par voie orale (alimentation liquide) associé à une corticothérapie la méthyl-predisolone (Solumédrol® 40 mg), les bains de bouche de bicarbonate, des applications de vaseline au niveau labial, une antibiothérapie avec de l'ampicilline à 3g par jour, la vitamine C.

Dans ce cas, la surveillance clinique (TA, FR, température, diurèse, état cutané) était effectuée pour prévenir la complication. Ce patient était traité en collaboration avec le service de dermatologie du centre hospitalier.

On avait conclu que ce patient avait présenté en même temps une réaction allergique par la prise du crabe et une infection des voies aéro-digestives d'origine bactérienne ou virale non étiqueté. Il avait séjourné au SUSI pendant 9 jours.

Observation 5 :

Madame K. âgée de 75 ans, sans antécédent particulier, a été adressée en hospitalisation en soins intensifs par un praticien le 5 Mars 2007 pour un tableau de desquamation cutanée généralisée.

Cette patiente est une ménagère, demeurant dans le quartier de Mahajanga-ville.

Elle avait déjà l'habitude de consommer même avant sa maladie des décoctions traditionnelles appelées « TAMBAVY », de nature inconnue.

Cette patiente avait présenté des prurits cutanés généralisés 6 mois avant son admission Elle a reçu de la Biafine® en applications locales et certains anti-histaminiques comme la cétirizine (Zyrtec®), la loratadin (Clarytine®), et l'hydroxizine dichlorhydrate Atarax®). Ces prurits ont persisté avec apparition des lésions de grattage à type d'excoriations suintantes et saignantes. Trois semaines avant son admission, ces lésions vont se sont compliquée d'un tableau de desquamation généralisée.

La patiente avait présenté à part ses lésions cutanées, une dyspnée du décubitus et des œdèmes des membres inférieurs motivant son hospitalisation au SUSI au CHU de Mahajanga.

A son admission, la patiente était consciente, sa pression artérielle était à 110/60 mmHg, sa fréquence cardiaque à 103/min, sa température à 37°C. Elle était polypnéique à 42/min surtout au décubitus. Elle était asthénique, sans pâleur cutanéomuqueuse. Elle présentait des œdèmes des membres inférieurs et des desquamations cutanées généralisées et douloureuses.

A l'examen, on a constaté ces desquamations, en particulier au niveau des quatre membres avec des lésions de grattage, au niveau palmo-plantaire et au niveau du visage. Les ongles étaient intacts.

L'examen cardio-respiratoire a retrouvé en particulier un souffle systolique au foyer mitral et des signes en faveur d'une décompensation cardiaque.

Les examens paracliniques ont montré les résultats suivants :

- un hémogramme montrant une anémie avec le taux d'hémoglobine à 8,5g/dL, l'hématocrite à 26%, le taux d'hématies à 3.270.000/mm³. le taux de leucocytes était à 13.700/mm³ avec une neutrophilie à 9042/mm³ (66%) et le taux de lymphocytes à 4.384/mm³ (32%). Le taux de plaquettes était à 234.000/mm³.

La vitesse de sédimentation n'était pas mesurée.

- La CRP était à 24 mg/L.
- La créatininémie était à 110mcmol/L, la glycémie à 4 mmol/L, la protidémie à 67g/L, la natrémie à 141mmol/L, la kaliémie à 3,96mmol/L, et la chlorémie à 93,2mmol/L.
- Les transaminases étaient élevées avec les ASAT à 33U/ml (N<25U/ml) et ALAT à 41U/ml (N<30UI/ml), de même que les taux de bilirubines totales à 34,41mcmol/L et conjuguées à 20,18mcmol/L.
- Le dosage de l'anti-streptolysine O ou ASLO était négatif.
- L'examen des urines n'a révélé ni protéine, ni sucre, ni sang, ni corps cétonique, ni sels biliaires.
- L'ECG n'avait pas montré de signes électriques de surcharge, ni de souffrance coronarienne.
- L'examen radiologique du thorax était normal.
- L'écho doppler cardiaque a évoqué la présence d'une insuffisance mitrale sans lésion valvulaire, les fractions d'éjection à 82,7% et de raccourcissement à 51% et l'absence de dilatation des cavités.
- L'échographie abdominale n'avait trouvé de lésion anatomique du foie en rapport avec les signes biologiques évoquant sa cytolyse.

Il a été conclu que cette patiente avait présenté une érythrodermie par toxidermie, probablement d'origine médicamenteuse avec atteinte multiviscérale.

Cette patiente a bénéficié d'une oxygénothérapie, d'une perfusion pour apport hydro-électrolytique, d'un traitement général et local pour ses lésions cutanées, en particulier une corticothérapie avec le Méthyl-Prednisolone à la dose de 40mg par jour pendant 7 jours, une antibiothérapie avec la Roxithromycine (Rulid®) à la dose de 300 mg par jour également pendant 7 jours associé à une surveillance clinique et biologique.

Elle a reçu pour ses soins locaux 2 applications par jour de Stelatria® après toilette avec du savon de Marseille.

On a constaté une amélioration nette des signes cutanés à partir du quatrième jour de traitement, puis une rémission complète avec disparition de la desquamation au bout du septième jour.

Observation 6 :

Monsieur T.E âgé de 21 ans, cultivateur, domicilié à Mampikony (à 245 km de route de Mahajanga), est amené au CHU de Mahajanga par sa famille le 27 mai 2007, car il a présenté une dermatose généralisée.

Ce patient a présenté depuis 20 jours avant son admission l'installation progressive de desquamations cutanées, débutant dans le dos, puis s'étendant sur tout son corps. Il avait consulté un médecin qui lui a prescrit un anti-histaminique de type Desloratadine (Aérius®), un antibiotique du type Doxycycline, un antalgique associant Paracétamol et Dextropropoxyphène, un traitement antifongique local avec de la pommade de Miconazole.

Ce patient a comme antécédent des éruptions prurigineuses à répétitions depuis plusieurs années, déclenchées par la consommation de crustacés. Il buvait occasionnellement de l'alcool. Il ne consommait pas de décoction, ni plante traditionnelle. Il était exposé à sa plantation d'oignons.

Lors de son admission au SUSI, il présentait une asthénie, et se plaignait de sensations de brûlures sur ses lésions cutanées. Sa pression artérielle était à 110/60mmHg, sa fréquence cardiaque à 105/min, sa fréquence respiratoire à 22/min et sa température était à 38°C.

L'examen de l'appareil tégumentaire a montré la présence d'ulcérations buccales d'une part et la présence d'éruption cutanée tantôt sous forme de phlyctènes, tantôt sous forme de lésions érythémato-squameuses généralisées d'autre part, avec la présence du signe de Nikolsky.

Il n'y avait pas de signe de défaillance cardio-respiratoire particulier. L'examen des autres appareils était sans particularité.

Les examens paracliniques ont montré les résultats suivants :

- l'hémogramme avait montré un taux d'hémoglobines à 14,4g/dl, l'hématocrite à 42%, le taux d'hématies à 4.910.000/mm³, le taux de leucocytes à 7.900/mm³, le taux de polynucléaires neutrophiles à 3.634/mm³ (46%), le taux de lymphocytes à 4.108/mm³ (52%), et le taux de plaquettes à 309.000/mm³,
- le taux de prothrombine était à 67%,
- Le patient était du groupe A Rhésus positif,
- La glycémie était à 3,8mmol/l, la protidémie à 66g/l, la créatininémie à 79 μmol/l, la natrémie à 139,2mmol/L, la kaliémie à 3,76mmol/l, la chlorémie à 99,7mmol/l,
- La CRP était élevée à 96mg/l,
- Le bilan hépatique n'était pas perturbé avec les ASAT à 30UI/ml, les ALAT à 25UI/ml, le taux de bilirubine totale à 8,30μmol/L, et le taux de gamma-GT à 47UI/l.
- Les sérologies de la tréponématose, des types TPHA et VDRL sont négatives.
- L'examen des urines n'a révélé ni protéinurie, ni glycosurie.

Ce patient a bénéficié de traitements locaux et généraux.

Sur le plan local, il a reçu le traitement suivant :

- douche au savon de Marseille au lait, non irritant, suivi d'excision des bulles puis soins avec aspersion au permanganate de potassium dilué à 1/10.000.

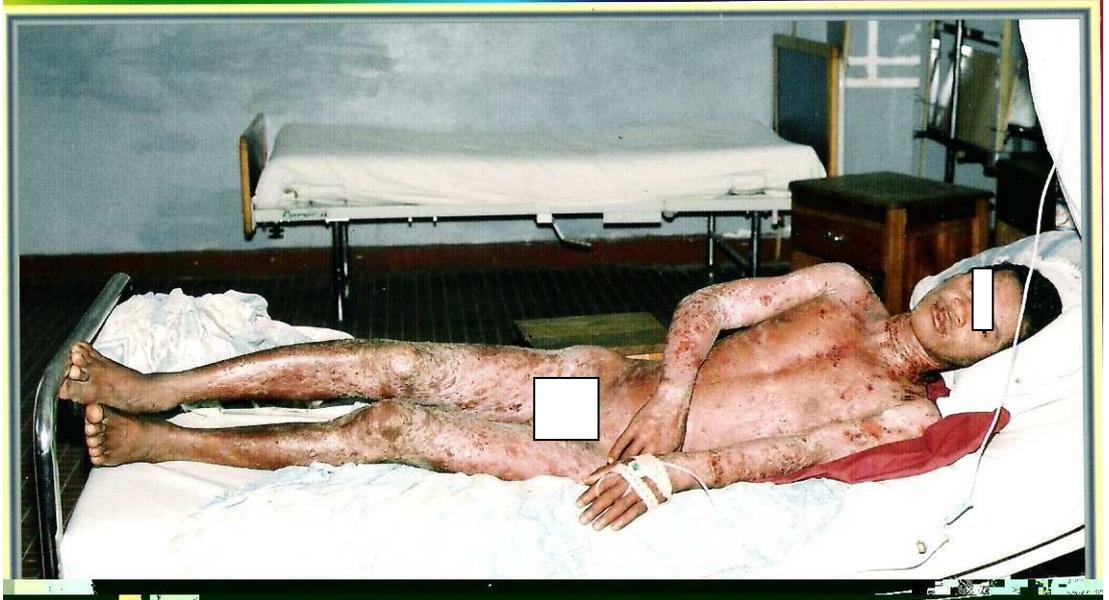
- application locale de dermocorticoïdes du type désônide (Locapred®) crème sur le visage, et de la vaseline pure sur les lèvres,
- application locale de bétaméthasone (Diprosone®) pommade sur le tronc et les membres,
- application d'antibiotique locale du type acide fusidique (Fucidine®) pommade sur les plaies et fissures.

Sur le plan général, il a reçu le traitement suivant :

- perfusion pour apports hydro-électrolytiques,
- antibiothérapie associant amoxicilline et acide clavulanique (Fleming®)
- anti-histaminique du type dexchlorphéniramine (Polaramine®),
- corticothérapie par voie générale, du type Prednisolone 30mg par jour pendant 5 jours.
- Pansement gastrique à type d'hydroxydes d'aluminium et de magnésium (Maalox®).
- Surveillance clinique et biologique.

Ce patient a présenté une amélioration de ses symptômes au bout de 15 jours de prise en charge au SUSI. Il était suivi en service de dermatologie par traitement local d'émulsihydratante (Xérialine) et traitement anti-histaminique du type Loratadine (Clarytine®) et Polaramine®. Il a été définitivement perdu de vue en dermatologie.

Figure 2 : syndrome de Stevens-Johnson (observation N°6)



Observation 7 :

Madame R.O, âgée de 21 ans, cultivatrice, demeurant à Manerinerina Ambato-Boeni (à 189 km de Mahajanga) a été évacuée par un médecin local vers le CHU de Mahajanga pour prise en charge d'une dermatose papulo-squameuse et prurigineuse avec un état fébrile le 13 juillet 2007.

Sa maladie remonte depuis 1 mois avant son admission, suite à des prises successives de divers médicaments, à savoir la chloroquine, un sulfamide antibiotique (Cotrim®), du paracétamol, de la Bipénicilline. La patiente avait présenté des prurits cutanés, puis des lésions bulleuses, puis érythémato-squameuses. Après grattages, les lésions se sont regroupées en nappes, puis en cocardes, puis en placards avec desquamations. Les régions atteintes étaient les paumes des 2 mains, le front, tout le corps en respectant les plantes des pieds. Elle avait reçu comme traitement prescrit par son médecin de la Chlorphéniramine, de la Gentamicine, de la Ciprofloxacine, de l'Hydrocortisone, de la pommade de Diprosone, sans amélioration.

Elle était adressée pour hospitalisation au SUSI. Elle n'avait pas d'antécédents médico-chirurgicaux particuliers, ni allergie ni hypersensibilité connue, ni contact avec tout toxique avoué. Elle est mère d'un enfant, avec notion d'une seule grossesse.

A son admission, la patiente avait un état général conservé, sa tension artérielle était à 111/58mmHg, sa fréquence cardiaque à 133/min, sa température à 37°C. Elle n'était ni dyspnéique, ni déshydratée.

On avait constaté au niveau cutané des lésions érythémato-squameuses et bulleuses diffuses avec intervalles de peau saine, sauf au niveau du cou et des membres supérieurs. Ces lésions étaient prurigineuses, suintantes et malodorantes surtout au niveau des plis sous-mammaires.

Il n'y avait pas de signe de décompensation cardio-respiratoire. L'examen des autres appareils était sans particularité.

Les examens paracliniques avaient montré les résultats suivants :

- à l'hémogramme, le taux d'hémoglobines à 11,6g/dl, l'hématocrite à 33%, le taux d'hématies à $4.610.000/\text{mm}^3$, le taux de leucocytes à $6.800/\text{mm}^3$, le taux de polynucléaires neutrophiles à $3.944/\text{mm}^3$ (58%), le taux d'éosinophiles à $680/\text{mm}^3$ (10%), le taux de lymphocytes à $1700/\text{mm}^3$ (25%), le taux de monocytes à $476/\text{mm}^3$ (7%), et le taux de plaquettes à $432.000/\text{mm}^3$;
- le groupage sanguin était A rhésus positif,
- la vitesse de sédimentation à 85mm à la première heure,
- la glycémie à jeun à 4,65 mmol/L, la créatininémie à 106 $\mu\text{mol/L}$;
- la présence d'une cytolyse hépatique avec les taux d'ASAT à 63U/L, d'ALAT à 87U/L. le taux de gamma-GT était à 31U/L, la bilirubinémie totale était à 10,20 $\mu\text{mol/L}$, le taux de prothrombine était à 79%;
- la sérologie de la syphilis (TPHA-VDRL) était négative.

La patiente avait reçu un traitement cutané local et un traitement général :

- douche, excision des bulles,
- apports hydroélectrolytiques et nutritionnels
- une corticothérapie générale de type prednisolone 30mg/j pendant 5 jours.
- soins aux antiseptiques, du type triclocarban (Solubacter®),
- applications locales de crème d'acide fusidique (Fucidine®) et de paraffine,
- antibiothérapie par érythromycine à la dose de 1,5g par jour,
- surveillance clinique et biologique,

Cette patiente a séjourné en soins intensifs pendant 10 jours. L'évolution de son état cutanéomuqueux était favorable. Elle était suivie ensuite en dermatologie pendant 3 mois.

Elle avait entre temps présenté des épisodes de prurit, d'œdèmes cutanés déclives, et de xérose. Elle avait bénéficié successivement d'une corticothérapie par voie générale (prednisone) ou par voie locale (bétaméthasone).

Ses téguments sont devenus hyperpigmentés avec présence de macules lichéniformes au niveau des mains.

Observation 8 :

Madame MR, 34 ans, ménagère, domiciliée à Marovoay, Mahajanga a été adressée par le service de médecine interne au SUSI le 20 Juillet 2006 pour un syndrome de Lyell, consécutif à son traitement anti-lépreux. Il s'agit d'une patiente traitée de sa lèpre multi-bacillaire depuis le 2 juin 2006 avec l'association rifampicine, clofazimine, et dapsone. Elle avait présenté le 03 juillet 2006 des œdèmes cutanés, une dyspnée et un état fébrile. Le 17 juillet 2006 est apparu une éruption cutanée généralisée à type de desquamation. La patiente était traitée initialement avec du prednisolone, de la pénicilline G, de la quinine et de la gentamicine. Elle était décédée le jour de son admission au SUSI dans un tableau de choc septique.

Observation 9 :

Mademoiselle MP, adolescente âgée de 15 ans, est hospitalisée initialement le 9 avril 2007 pour une fièvre traînante avec douleurs abdominales. Elle est adressée en médecine interne pour bilan et prise en charge le 13 avril 2007.

Elle est domiciliée dans le quartier de Tsararano Nosikely dans la commune de Mahajanga-ville en étant lycéenne.

Sa maladie a débuté en février 2007 par l'apparition de polyarthralgie localisée aux membres supérieurs et inférieurs, associée à un état fébrile non chiffré, des frissons, une sudation abondante, une éruption à type de tâches cutanées sur les deux pommettes du visage, sans signe digestif, ni respiratoire, ni urinaire.

Les taches cutanées constatées en médecine interne sont localisées en ailes de papillons sur les pommettes du visage de la patiente, évoquant une éruption lupique. On a également retrouvé des taches purpuriques au niveau de l'abdomen et de la face antérieure du thorax.

La patiente a présentée d'autre part des céphalées avec raideur de la nuque, sans autres symptômes pouvant évoquer une méningite typique.

L'examen cardio-vasculaire a montré une pression artérielle à 120/80 mmHg, une fréquence cardiaque à 72/min, avec présence de souffles systoliques prédominant au foyer mitral, un micro-voltage sur toutes les dérivations à l'ECG, et la présence d'un

épanchement péricardique de découverte fortuite et non mesurée à l'occasion d'un examen échographique abdominale.

L'examen de l'appareil respiratoire est sans particularité. L'examen de l'abdomen révèle des douleurs dans les deux fosses lombaires et dans la région pelvienne. Nous notons que la patiente avait un retard de ses règles de 3 mois environ lors de son admission. Le test de grossesse (dosage de bêta-HCG urinaire) est négatif.

La patiente a présenté le 4^{ème} jour de son hospitalisation une crise comitiale suite à ses céphalées et son état fébrile à 38°5C les jours précédents. Un coma s'est installé progressivement, s'aggravant avec encombrements, ayant nécessité de nouveau sa prise en charge en soins intensifs pour l'oxygénothérapie et l'aspiration.

Les examens paracliniques ont montré les résultats suivants :

- Un hémogramme évoquant une bicytopenie, avec le taux d'hémoglobine à 6,1g/dL, l'hématocrite à 24%, le taux d'hématies à 2.260.000/mm³, le taux de leucocytes à 4100/mm³, une neutropénie à 1.230/mm³ (30%), une hyperéosinophilie à 1.271/mm³(31%), le taux de lymphocytes à 1.394/mm³. Le taux de plaquettes était à 13.2000/ mm³,
- La VS accélérée à 53 mm, la CRP négative,
- Le taux de fer sérique diminué à 7,71 mcmol/L, le test d'Emmel négatif,
- La recherche d'hématozoaires négative,
- La protidémie à 64,2g/L, la créatininémie à 101mcmol/L, la glycémie à jeûn à 4,1mmol/L,
- L'examen des urines évoquant l'absence de protéines, d'hématies et de leucocytes,
- Les sérologies TPHA et VDRL négatives, l'absence de facteurs rhumatoïdes et d'anticorps ASLO.

Des corticoïdes à fortes doses ont été prescrits chez cette patiente (Méthyl-Prednisolone à 120mg/jour), associées à une antibiothérapie (Ceftriaxone 2g/jour) et un traitement symptomatique adjuvant, à partir du service de médecine interne jusqu'aux soins intensifs.

La patiente est décédée dans un tableau d'état de choc cardiogénique sur poussée lupique.

Figure3 : éruption en vespertilio au cours de lupus (observation N°9)



Observation 10:

Monsieur NE, 30 ans, chauffeur, domicilié à Mahavoky Nord Mahajanga, a été hospitalisé initialement en médecine interne le 22 octobre 2007 pour prise en charge d'une altération de l'état général associé à un syndrome infectieux, avec la présence d'une adénopathie sous angulo-maxillaire constatée par le patient même une semaine avant son admission.

Ce patient présentait depuis son enfance une épidermolyse bulleuse, étiquetée comme familiale. Deux de ses frères sont connus avoir la même maladie, dont un décédé des complications probables liées à cette maladie. Ce patient consommait de l'alcool, fumait des cigarettes (non quantifiés) et buvait des tisanes traditionnelles (katrafay, margôzy) régulièrement.

Le bilan initial de ce patient avait conclu qu'il a présenté

- une tuberculose ganglionnaire confirmée par l'examen anatomopathologique,
- une insuffisance rénale sur maladie glomérulaire, argumentée par sa créatininémie élevée à 472 $\mu\text{mol/l}$ avec une clairance à 16ml/min, une protéinurie à 1g/24h, une anémie avec le taux d'hémoglobine à 8g/dl, le taux d'hématocrite à 24%, le taux d'hématies à 2.790.000/mm³, le taux de réticulocytes à 33.000 (sans régénération significative), l'échographie rénale ayant évoqué une dédifférenciation cortico-sinusale.
- son éruption cutanée sous forme de plaques étendues sur les membres et de bulles suivies de décollements et d'ulcérations.

Notre patient a bénéficié de son traitement anti-tuberculeux avec adaptation des doses d'éthambutol, de rifampicine et d'isoniaside suivant sa fonction rénale, les doses de pyrazinamide étant conservées.

Il présenté au bout de 19 jours de ce traitement un prurit cutané généralisé, une apparition d'œdèmes généralisés et une dégradation de sa fonction rénale (créatininémie à 1.025 $\mu\text{mol/L}$ avec clairance à 7,27ml/min) et l'élévation de sa tension artérielle à 160/100mmHg.

Ces symptômes sont expliqués par le fait qu'il avait eu une hypersensibilité médicamenteuse d'une part, et de l'aggravation d'un probable glomérulonéphrite dite rapidement progressive pouvant être irréversible et se compliquer d'insuffisance rénale terminale avec prurit cutané.

Il présentait d'autre part un état dyspnéique avec épanchement pleural droit associés à son état œdémateux. Cet état a motivé son transfert au SUSI pour la poursuite de sa prise en charge.

Le bilan cardio-respiratoire avait montré qu'il avait présenté une myocardiopathie hypertrophique concentrique et un épanchement péricardique lié à une surcharge par son insuffisance rénale terminale et son hypertension artérielle.

Le patient n'avait pas présenté de syndrome infectieux sévère lié à son éruption cutanée.

Le traitement palliatif a été décidé d'être poursuivi en médecine interne. Le patient est décédé le 14 janvier 2008.

Figure 4 : dermatose bulleuse héréditaire (observation N°10)



Figure 4(suite) : Dermatose bulleuse héréditaire (observation N°10)



Tableau VI : tableau récapitulatif d'évolution selon les types cliniques.

| OBS | Types cliniques | Complications | Evolutions |
|------------|--|--|-------------------|
| 1 | Urticaire généralisée | 0 | Favorable en J2 |
| 2 | Urticaire généralisée | 0 | Favorable en J2 |
| 3 | Urticaire étendue+ Œdème de Quincke | 0 | Favorable en J1 |
| 4 | Urticaire généralisée | Gêne à la déglutition | Favorable en J9 |
| 5 | Erythrodermie | Décompensation cardiaque Dyspnée | Favorable en J7 |
| 6 | Syndrome de Stevens Johnson | Hyperthermie Atteinte muqueuse | Favorable en J15 |
| 7 | Syndrome de Stevens Johnson | Hyperthermie Cytolyse hépatique | Favorable en J7 |
| 8 | Syndrome de Lyell | Dyspnée Septicémie | Décédé en J1 |
| 9 | Lupus érythémateux aigu disséminé | Atteinte neurologique Atteinte cardiaque Douleur abdominale | Décédé en J8 |
| 10 | Dermatose bulleuse héréditaire | Insuffisance rénale terminale Epanchement péricardique Epanchement pleural | Décédé en J104 |

3. COMMENTAIRES

Nos patients étaient répartis en quatre hommes et six femmes. A travers les 10 observations, nous avons essayé de préciser les particularités de ce syndrome dont les quatre cas (observations 1, 2, 3, 4) sont des urticaires généralisées; un cas d'érythrodermie (observation 5); deux cas de syndrome de Stevens-Johnson (observations 6,7); un cas de syndrome de Lyell (observation 8); un cas de Lupus Erythémateux Aigu Disséminé (observation 9) et un cas de dermatose bulleuse auto-immune (observation 10).Leurs âges étaient respectivement de 15 à 75 ans.

Trois patients (observations 6, 7, 8) étaient domiciliés à quelques centaines Km de Mahajanga ville. Huit cas avaient les motifs de transfert d'une manifestation cutanée et deux cas sont transférés : l'un pour un syndrome infectieux avec adénopathie sous angulo-maxillaire (observation 10) et l'autre pour une fièvre traînante associée à une douleur abdominale (observation 9).

La plupart de nos malades (sept cas) n'avait pas d'antécédents médicaux pathologiques, ni allergique, ni d'hypersensibilité connue mais deux cas (observation 6 et 10) avaient l'antécédent d'une éruption prurigineuse déclenchée par la prise des crustacés depuis plusieurs années; l'autre avait des antécédents familiaux d'épidermolyse bulleuse (un frère décédé de la même maladie) et il était allergique aux légumes. Une phase prodromique d'intensité variable fait d'une fièvre, d'un malaise général accompagné et ou non de lésions prurigineuses était retrouvé dans sept cas. Elle était difficile à distinguer de l'affection qui a motivé la prise des médicaments et ou des décoctions traditionnelles dénommées « 150 maladies, Margozy, Katrafay ».

L'apparition des lésions cutanéomuqueuses varie entre 3 à 30 jours après installations des signes généraux. Chez les trois autres patients, ceci est non illustré par les difficultés de l'enquête étiologique. L'atteinte cutanée avait débuté n'importe quelle partie du corps. Son étendue était variable d'un sujet à l'autre ; elle était généralisée chez huit patients et moins diffuse chez les autres (observations 1 et 9). On a évoqué la présence de décollement cutané (signe de Nicolsky) mais le pourcentage n'est bien mentionné que celui de l'observation 7 (<10%).

L'atteinte muqueuse était constatée chez les deux patients (observation 4 et 6). L'atteinte des autres appareils était prouvée dans cinq cas, à types de dysphagie,

d'épanchements (pleural, péricardique), de souffles cardiaques et de troubles neurologiques (céphalées intenses, crise comitiale, voire coma). Cette atteinte viscérale est particulièrement observée dans l'érythrodermie, les urticaires, le syndrome de Lyell, lupus érythémateux aigu disséminé, et la dermatose bulleuse héréditaire.

Six patients avaient des perturbations biologiques (une anémie, une neutropénie, une bicytopenie, une élévation de CRP, une réticulocyte, une neutrophilie, une cytolyse hépatique, une insuffisance rénale avec créatinémie et protéinurie) pourtant l'examen biologique est non fait chez les quatre patients (trois cas d'urticaire et un cas de syndrome de Lyell).

Tous les patients avaient eu un traitement corticoïde par voie générale associée à une réanimation hydro-électrolytique et apport calorique. Un cas (observation 4) seul était suspecté en association avec une infection virale. Sept patients avaient un traitement à base de bains antiseptiques et huit patients un traitement antibiotique soit général, soit locale de prévention. Tous les patients n'ont pas d'exploration cutanée en raison d'équipement et l'aggravation de lésions cutanées.

Trois patients étaient décédés dans un délai variant de 1 à 104 jours d'hospitalisation au centre de référence. La cause de mort était un tableau de choc cardiogénique sur une poussée lupique (un cas), un choc septique le même jour de son admission au SUSI (un cas), une myocardiopathie hypertrophique concentrique et sur charge par insuffisance rénale terminale (un cas).

Dans les autres cas (sept patients), une amélioration des symptômes était variable de 1 à 15 jours de prise en charge au SUSI.

Chez les patients ayant présenté des urticaires généralisées (observations 1, 2, 3, 4), l'évolution était favorable de 1 à 3 jours pour trois cas et un cas au 9^e jour. Trois patients (observations 5, 6,7) avaient reçu une corticothérapie, une antibiothérapie et des soins locaux. La cicatrisation nette était à J7 au J10 pour le syndrome de Stevens-Johnson et à J15 pour le cas de l'érythrodermie mais un cas (observation 6) était perdu de vue pendant le suivi de traitement en service de dermatologie.

La prise en charge de la plupart de nos patients (observations 4,5, 6, 7, 8, 9, 10) est en collaboration avec le service de dermatologie et ou le service de médecine interne du centre hospitalier

4. DISCUSSIONS

La fréquence de dermatoses sévères constatée au service des urgences et de soins intensifs du CHU de Mahajanga, est faible durant 4 années (Janvier 2004 au Décembre 2007). Pendant cette période, 10 patients ont présenté les lésions cutanées généralisées et ou complications viscérales. 10 cas ont été recrutés sur 9.995 cas médicaux observés au SUSI, représentant 0,1%.

Une thèse effectuée en service de dermatologie du CHUM a montré 1,7% de prévalence des toxidermies durant la période du janvier 2006 au décembre 2007.

D'après nos résultats, la prévalence est apparemment faible mais la survenue de complications viscérales met en jeu le pronostic vital justifiant l'hospitalisation de ces patients en soins intensifs. Le nombre de décès est très élevé représentant 30% des dermatoses admises en soins intensifs. La prise en charge est difficile.

Dans notre étude, nous avons observé deux types de réaction cutanée, d'une part (8 cas) celles considérées comme une manifestation secondaire à la prise de médicaments (appelée toxidermie) ou à l'ingestion d'aliments : urticaire, érythrodermie, SSJ et SL et d'autre part (2 cas) une manifestation primitive : lupus érythémateux aigu disséminé et dermatose bulleuse héréditaire.

4.1. Toxidermies

Dans les pays développés, les effets indésirables des médicaments affectent 10% des malades hospitalisés : 10,3% en France et 10,9% aux Etats-Unis (22).

4.1.1. Les urticaires

Concernant les urticaires, la moitié de patients de notre série a présenté une urticaire généralisée, parmi laquelle un patient (observation n° 4) avait une réaction cutanée généralisée après deux jours d'ingestion de crabes avec une apparition d'un œdème de lèvres, d'une douleur laryngée gênant la déglutition et d'une fièvre.

L'hémogramme avait montré une hyperleucocytose avec neutrophilie. Ces signes avaient disparu au 9^{ème} jour de traitement ; une autre patiente (observation n°3) a présenté une urticaire généralisée et œdème de Quincke. La rémission des urticaires est favorable avec apports hydroélectrolytiques, surveillance clinique et sous corticothérapie par voie générale. Le patient (observation n°3), il est rapidement amélioré (le même jour) sous traitement corticoïde associé à l'adrénaline; dans les autres cas pendant 2 jours.

Dans ces 4 cas, l'urticaire généralisée associée ou non avec l'œdème de Quincke justifie l'hospitalisation en réanimation; leur étiologie est non précisée à part de celle de l'observation n°4(crabes); le bilan complémentaire surtout l'exploration cutanée n'a pas été effectué faut de moyens alors dans ce là, on discute la difficulté de recherche étiologique au cours de l'anamnèse ce qui est non comparable dans la littérature.

Leur évolution est favorable au bout d'1 à 9 jours de traitement et d'hospitalisation au SUSI (en moyenne 2 j).

Dans la littérature, l'urticaire est un syndrome qui nécessite la recherche de ces multiples étiologies et de mécanismes variables.

L'urticaire généralisée et œdème de Quincke accompagnées de manifestations générales: fièvre, arthralgie, ou troubles digestifs nécessitent une hospitalisation précoce. L'exploration complémentaire n'est habituellement pratiquée au cours d'une urticaire aigue non compliquée.

Selon Veycar G et Jolliet P (22), dans 95% des cas d'urticaire médicamenteuse, il s'agit de mécanisme non spécifique lié à un effet toxique ou irritant des ces médicaments, on parle de pseudo allergique. Dans 5% da cas, c'est une véritable allergique à Ig E. Les urticaires médicamenteuses n'ont aucune particularité sémiologique.

Les médicaments sont fréquemment mis en cause avec mécanismes variés. Presque tous les médicaments peuvent être en cause mais les pénicillines, l'acide acétylsalicylique, les AINS, la morphine et la codéine sont plus souvent incriminés.

Des mécanismes pharmacodynamiques sont également possibles : l'histamino-libération, et la synthèse anormale de médiateurs. Principal médiateur chimique, l'histamine synthétisée, stockée et libérée par les mastocytes entraîne une vasodilatation localisée avec hyperperméabilité vasculaire déterminant l'œdème de la papule urticarienne (7).

Selon RANCE F (24), l'étiologie d'urticaires alimentaires est un défaut de système immunitaire spécialisé associé à la muqueuse digestive : « GALT » Gut Associated Lymphoid Tissue. L'organisme humain ne tolère pas progressivement les protéines alimentaires d'origine animale ou végétale. Le mécanisme est caractérisé par une synthèse excessive d'Ig E spécifique contre un ou plusieurs aliments. Néanmoins l'urticaire peut être associée à d'autres symptômes (oculaires, respiratoires et systémiques). Ces signes peuvent s'aggraver au cours de réexpositions accidentelles.

4.1.2. L'érythrodermie.

Nous avons constaté un cas (observation n° 5) admis pour une desquamation cutanée généralisée. A part les lésions cutanées, une dyspnée de décubitus avec un œdème de membres inférieurs motive l'hospitalisation en SUSI. Elle a eu une notion de prise de ceterizine (Atarax®), de l'hydroxyzine (Zyrtext®), de loratadine (clarytine®) avec décoction traditionnelle « TAMBAVY » avant son admission au service de réanimation. Aucun bilan cutané ou allergologique n'a été effectué au cours de la prise en charge mais dans la littérature l'association de deux antihistaminiques ((Atarax®) et Zyrtext®)), on peut dire que l'étiologie était probablement médicamenteuse.

A l'examen paraclinique, on a trouvé une décompensation cardiaque, une cytolyse hépatique et un syndrome infectieux.

Grâce à la corticothérapie par voie générale, une rehydratation avec apport hydro-électrolytique, une antibiothérapie, soins locaux et la surveillance, l'amélioration des signes était obtenue au 4^e jour et l'évolution de l'état général au 7^e jour d'hospitalisation.

Selon la littérature, l'érythrodermie a des étiologies multiples mais les plus fréquentes sont d'origine médicamenteuse. Plusieurs classes de médicaments sont susceptibles de provoquer une toxidermie érythrodermique. Les médicaments les plus souvent incriminés sont les sels d'or, les sulfamides antibactériens, et les anticomitiaux (8).

Une étude récente effectuée par ASSOURE MN et ses collaborateurs, l'association des 2 antihistaminiques H1 : l'hydroxyzine (Atarax®) et la cétérizine (Zyrtec®) provoque une toxidermie (25).

L'érythrodermie d'origine médicamenteuse apparaît au minimum une semaine après l'introduction du médicament. Le calcul des critères d'imputabilité intrinsèque et extrinsèque permet de trancher les médicaments responsables.

Cliniquement, il se présente comme une réaction médicamenteuse atteignant la peau et les viscères (hépatite).

En raison de leurs complications : la déperdition hydroélectrolytique provoquée par la vasodilatation cutanée, la desquamation, le suintement, l'œdème, la fièvre, une défaillance cardiaque, respiratoire, rénale ou les complications infectieuses soit d'infections cutanées à staphylocoque, à virus herpès, soit d'infections générales comme pneumopathie ou des septicémies, ou les complications du décubitus (escarres liées à l'alitement prolongé), la prise en charge est lourde.

4.1.3. Le syndrome de Stevens Johnson et le syndrome de Lyell.

On a constaté deux cas de syndrome de Stevens Johnson (observations n°6 et n°7) et un cas de syndrome de Lyell (observation n° 8) représentant 30% de cas de dermatoses observées a SUSI, le délai d'apparition d'éruption cutanée varie entre 2 à 30 jours. Un patient (observation n° 6) avait un antécédent dermatose prurigineuse déclenchée par l'ingestion de crustacés depuis plusieurs années. Dans ce cas on a trouvé le signe de Nikolsky inférieur à 10% de la surface cutanée avec une atteinte muqueuse (buccale).

Ces deux patients ont une notion de prise des médicaments : Doxycycline®, Dialginex®, Miconazole (observation n°6), Bipénicilline, Chloroquine, Cotrimoxazole, Paracétamol, Gentamycine (observation n°7) avant son admission dans le service de

réanimation. Ce qui sont parmi les médicaments incriminés dans la littérature. Ils avaient des lésions papulo-squameuses prurigineuses avec sensation de brûlure cutanée et des bulles. Ceux-ci nécessitent une prise en charge en service de soins intensifs pour éviter la survenue des complications.

L'examen biologique a évoqué un syndrome infectieux chez les deux cas avec la présence d'une cytolyse hépatique pour l'observation n°7.

Ces patients ont bénéficié de corrections hydroélectrolytiques, d'apports caloriques, une corticothérapie générale, une antibiothérapie une antihistaminique et des soins locaux. L'évolution cutanéomuqueuse était favorable à partir du 10 à 15^e jour de son hospitalisation, par la suite ces patients étaient suivis en service de dermatologie.

La patiente (observation n°8) admise aux SUSI pour le syndrome de Lyell était sous traitement de la lèpre multibacillaire (Rifampicine, Clofazimine, Dapsone) 6 semaines avant l'apparition des lésions cutanées. Trois jours avant son admission, une apparition d'éruption cutanée généralisée, des oedèmes cutanés avec une dyspnée et un état fébrile justifie sa prise en charge en réanimation. Dans ce cas le traitement antilepreux est suspect de cette affection.

Elle était décédée dans un tableau de choc septique le même jour.

Nous avons relevé 8 cas de toxidermie représentant 80% de nos patients, un cas de syndrome de Lyell est décédé en raison de ses complications viscérales et du retard de prise en charge ; le reste (7 cas) a survécu après une durée moyenne d'hospitalisation de 1 à 15 jours.

En matière d'examen paracliniques, le problème pécurinaire rend difficile la prise en charge de patients. Dans notre étude, aucune exploration cutanée même la biopsie qui est indispensable au cours de SSJ et SL, n'a été effectuée à cause de l'absence ou l'insuffisance d'équipement.

Les médicaments : Rifampicine, Dapsone, Bipénicilline, Cotrimoxazole, Gentamycine (tableau I, II, III) qui ont été prescrits ou autopris avant l'admission aux urgences, sont considérés comme les facteurs de risque de syndrome de Stevens Johnson et de Lyell dans notre étude.

D'après la littérature, dans les pays développés comme la France, la prévalence d'atteinte cutanée est de 6,9 à 10,3% chez des malades hospitalisés, ce qui représente le 6^e rang en milieu hospitalier mais le 1^{er} rang des admissions aux urgences. Aux Etats-Unis, les toxidermies entraînent le décès de 0,32% de patients hospitalisés.

L'incidence de syndrome de Lyell est de 1 cas pour un million avec 30% de cette affection (9, 21). En effet, compte tenu de la consommation plus importante de médicaments, de maladies infectieuses (rhumatisme), le risque de réaction médicamenteuse est un peu élevé.

En Europe, la survenue de Nécrolyse Epidermique Toxique (NET) et de syndrome de Stevens Johnson est incriminée par les antiviraux notamment la Nivériline au cours de la prise en charge d'infection VIH (29, 30).

Le problème d'automédication dans le NET concerne d'autres pays d'Afrique ; au Cameroun, qui rapportent 8 automédications sur 11 cas de NET (30).

Les sulfamides, les anti-comitiaux, les AINS sont les molécules les plus exposées aux risques de NET (28, 32).

L'utilisation de plus en plus fréquente des anti-tuberculeux pour le traitement des tuberculoses tant pulmonaires que extrapulmonaires en pays africains est particulièrement responsable de la NET (33).

Parmi les médicaments inducteurs les sulfamides en particulier le cotrimoxazole et la pénicilline avec l'amoxicilline, sont des antibiotiques aux coûts très accessibles tant que dans des circuits de vente que parallèle de la ville ; ils sont souvent prescrits ou autopris en première intention dans notre pays qui a une forte prévalence de maladies infectieuses.

L'exploration d'imputabilité est très difficile au cours de toxidermie (9, 10) ; il faut préciser s'il s'agit d'une éruption nouvelle ou non de l'aggravation d'une dermatose connue.

Le délai entre l'introduction de médicament et les symptômes est de 7 à 21 jours pour une première prise et de moins de 3 jours pour une réadministration.

En principe, les examens paracliniques sont recommandés selon le cas.

L'examen hématologique est nécessaire à la recherche des complications infectieuses, hépatique, rénales et des troubles hydroélectrolytiques au cours de cette affection.

L'examen histologique par biopsie cutanée est une urgence anatomo-chimique devant une suspicion de SSJ et SL. Ce dernier a été effectué dans le cas de Tunisie (26) pour raisons médico-légales.

Les tests cutanés (prick test, patch test, IDR) restent à discuter selon COLLET E (13).

L'exploration allergologique doit être effectuée à distance de l'épisode aigu (environ 8 semaines après).

D'autres examens complémentaires à la recherche de défaillances viscérales sont indispensables.

Dans le cas de toxidermies les plus graves, les lésions papulo-squameuses, cutanéomuqueuses, et érythémateuses sont à distribution différente et peuvent toucher presque la totalité de la surface cutanée.

L'étendue de la surface décollée (signe de Nikolsky) fait la différence entre ces 2 syndromes : inférieure à 10% pour le SSJ et supérieure à 30% pour le SL. Ceci est un facteur important de pronostic. Le retentissement général est important avec des lésions muqueuses buccale ou vaginale, les complications respiratoires et viscérales.

Les taux de mortalité sont variables selon les auteurs : 20 à 30% de cas (28), 28,5% de cas (26), 40% de cas (12) de syndrome de Lyell ; pour le SSJ, la mortalité reste considérable aussi (5%) et 10 à 15% pour les formes de passage (SSJ à SL). Celle-ci est surtout due aux complications infectieuses et pulmonaires. En outre, l'étendue de décollements cutanés, l'âge du patient sont les principaux facteurs de mauvais pronostic.

Chez les survivants, la régénération épidermique est rapide et complète en 2 à 3 semaines (12). Cette revue était semblable chez nos patients.

En cotonou (26), 14 cas de nécrolyse épidermique toxique ont été colligés de Janvier 1998 à Décembre 2002, représentent 0,25% des hospitalisations du service. La surface cutanée décollée allait de 20 à 27% avec une atteinte muqueuse dans 11 cas et viscérale dans 9 cas. La prise en charge était comme celle des brûlés graves.

Il a consisté en une pose de voie veineuse, sonde nasogastrique, sonde urinaire et soins locaux selon la nécessité et administration systémique d'antibioprophylaxie. Cette étude de 14 patients, 4 cas ont été décédés et la durée moyenne d'hospitalisation de 4 h à 29 jours.

Le décès était survenu dans 2 cas dans un tableau de choc septique et 2 cas dans un tableau de détresse respiratoire, soit une mortalité de 28,5%.

En Tunisie (27), l'étude de 8 cas de NET suivie de 1984 à 1997 en service de dermatologie, l'atteinte muqueuse était constatée chez 7 patients. L'étendue de décollements de la surface cutanée allant de 30 à 90% était observée chez tous les patients. Six patients étaient décédés dans un délai variant de 5 à 24 jours. La cause de la mort était une insuffisance rénale aiguë (2 cas), et un tableau de choc septique dans 4 cas. Selon cette étude, la prise en charge thérapeutique est basée au traitement corticoïde générale ou locale associée avec l'antibiothérapie et soins locaux selon la gravité.

4.2. Dermatoses auto-immunes

C'est une dermatose très rare mais leurs complications engagent le pronostic vital. Parmi les 10 cas, 2 patients avaient présenté cette manifestation : un cas de poussée lupique et un cas de dermatose bulleuse héréditaire.

4.2.1. Le lupus érythémateux disséminé aigu

On a constaté une patiente (observation n° 9) à l'automédication de nature inconnue. Elle était admise initialement au service de médecine interne pour le bilan et prise en charge d'une fièvre traînante, douleurs articulaires et abdominales avec une éruption cutanée sur les deux pommettes du visage.

On a observée d'une part un retentissement hématologique à type des taches purpuriques; d'autres part signes neurologiques : des céphalées avec raideur de la nuque sans autre symptôme déterminant la méningite.

L'hémogramme a évoqué une bicytopenie et une neutropénie. La vitesse sédimentation est accélérée avec la négativité de la CRP, de la sérologie syphilitique et absence de facteur rhumatoïde, l'examen immunologique n'a retrouvé pour la patiente que la clinique (rash malarial, atteinte neurologique) et la paraclinique (épanchement séreux, anomalie hématologique) ont été prouvées pour le diagnostic. Au 4^e jour d'hospitalisation, les complications respiratoires (encombrements) motivaient la prise en charge en soins intensifs.

La mortalité est survenue au 8^e jour de son hospitalisation, dans un tableau de choc cardiogénique malgré sous surveillance, traitement corticoïde à forte dose, antibiothérapie et le traitement symptomatique adjuvant à partir du service de médecine interne jusqu'aux soins intensifs.

D'après la littérature, le lupus érythémateux aigu disséminé est un ensemble d'affection formant un spectre continu allant d'une lésion cutanée isolée à une maladie viscérale (33). Leur étiologie reste inconnue mais l'exposition au soleil est un facteur typiquement favorisant les poussées, de même le facteur génétique de groupe HLA est plus fréquemment retrouvée.

Certains médicaments (tableau IV) ont un risque faible de cette poussée. C'est une maladie de la femme jeune (entre 20 à 40 ans) de sexe ratio 9/1. Elle est cinq fois plus élevée chez les personnes de couleur noire surtout les américaines noires (17, 18).

Les causes de décès sont essentiellement liées aux complications viscérales (rénale surtout mais aussi neurologiques, cardio-vasculaire et infectieuses) (10).

En Martinique (35), l'étude de 286 patients en une période de 9 ans (1990-1999); 92,7% étaient de sexe féminin (265 patients), l'âge moyen de 30 ans. Concernant l'atteinte viscérale, l'atteinte rénale représente 48,6% de cas et l'atteinte neurologique dans 24,5% de cas. La fréquence de l'atteinte rénale et la survie étaient identiques à celles rapportées chez les caucasiens.

Au Sénégal (36), les auteurs rapportent une série de 30 observations, toutes de sexe féminin, sénégalaises de race noire, hospitalisées dans deux hôpitaux de Dakar sur une période de 10 ans (1983-1993). Les causes de décès ont été dominées par l'insuffisance rénale chronique (37,5%) suivie de complications infectieuses (25%).

Leur prise en charge était identique à celle de notre patiente : un traitement corticoïde associé aux antipaludéens et aux anti-inflammatoires. Une dose de corticoïde de 0,25 à 1,5% soit 80mg/j ; un antipaludéen de synthèse de 100 à 300 mg/j ; endoxan à dose de 200 à 500 mg/j.

4.2.2. La dermatose bulleuse héréditaire

Concernant la dermatose bulleuse héréditaire, notre patient (observation n°10), avait des antécédents personnels d'épidermolyse bulleuse, d'allergie alimentaire, d'ulcère gastrique, toxique (alcool) et des antécédents familiaux à un frère décédé de complication de la maladie. Il a une habitude de prendre la décoction traditionnelle « Tambavy : margozy et katrafay ». Il était sous traitement d'anti-tuberculeux extra pulmonaire avec adaptation des doses d'éthambutol, de rifampicine et d'isoniaside suivant sa fonction rénale. Classiquement, des perturbations biologiques avec retentissement multi viscéral et décollement cutané généralisé avant son admission aux urgences, engagent le pronostic vital. Ceci a motivé la prise en charge en soins intensifs. L'apparition d'une probable glomérulonéphrite rapidement progressive aboutit à un stade terminal de l'insuffisance rénale, et l'inaccessibilité à l'hémodialyse justifie son traitement palliatif.

Dans ces deux derniers cas, la mortalité est liée à un tableau de poussée lupique (1 cas) et une insuffisance rénale terminale (1 cas).

En effet quelque soit la nature de dermatoses graves, l'existence des bulles, la présence de signe de Nikolsky (décollements cutanés), les complications viscérales et le retard de prise en charge mettent en jeu le pronostic de patient.

D'après la littérature, l'interrogatoire insistée aux antécédents personnels, surtout familiaux, signes cliniques, permet dans la plupart de cas une bonne orientation diagnostique (21, 39). Ceci nécessite un examen immunologique d'IFD (immunofluorescence direct) pour identifier la mutation en cause par la biologie moléculaire.

La mortalité est liée aux complications infectieuses (septicémie, pneumopathie) ou cardio-vasculaire (insuffisance cardiaque, AVC) souvent favorisées par le traitement corticoïde et ou immunosuppresseur.

Les atteintes glomérulaires font suites aux uropathies sténosantes graves dues à un défaut de collagène VII ; l'insuffisance rénale se complique en stade terminal sous la dépendance d'inflammation et des infections cutanées récidivantes. Seule l'hémodialyse a été mise en œuvre comme le traitement de suppléance (37).

La conduite à tenir comporte des mesures propres à toute maladie bulleuse comme celle de brûlés graves. Elle consiste en premier lieu, l'éviction du produit responsable ou de facteur déclenchant, associée à des traitements généraux :

- voie veineuse indispensable si retentissement hémodynamique ou hydroélectrolytique plutôt périphérique que centrale pour éviter l'infection ;
- remplissage vasculaire par macromolécules pendant les 24 premières heures d'albumine à 4% : 1 ml/kg/% de surface corporelle décollée (à calculer par la règle de 9 de Wallace) ;
- réhydratation intraveineuse si déshydratation importante pendant les 24 premières heures de Na Cl 0,9% : 0,7 ml/kg/% ;
- apports hydriques et caloriques élevés 2000cc/24 h et par palier de 500cc/h ;
- antalgiques majeures si douleurs au cours de soins intensifs à répéter ;
- prévention des complications thromboemboliques par héparine de bas poids moléculaire ;
- prévention d'ulcère de stress ;
- prévention de complications de décubitus.

Ceux-ci nécessitent une surveillance clinique (TA, FR, diurèse toutes les 2 h, température toutes les 6 h si inférieure à 36,5° ou supérieure à 38,5°), comptage de bulles et de surface décollée toutes les 24 h, la biologie (glycémie ou glucosurie, NFS, fonction rénale, hépatique 2 fois par semaine) et la surveillance radiologique : 2 fois par semaine.

5. 2SUGGESTIONS

La pratique d'automédication, l'ignorance de la gravité d'une réaction iatrogénique et de la dermatose auto-immune peuvent entraîner les manifestations graves.

Pour répertorier ces problèmes, nous avons quelques suggestions :

Pour la population :

- ✚ Sensibiliser les populations aux risques liés à l'automédication et à la décoction traditionnelle (TAMBAVY).
- ✚ Consulter un médecin ou un personnel médical en cas de doute de la maladie.

Pour les personnels médicaux :

- ✚ Interrogatoire insisté sur le(s) médicament(s) ou tambavy reçu par le patient.
- ✚ Recherche systématique des antécédents personnels et des antécédents familiaux de dermatose avant toute prescription.
- ✚ Arrêt de tous les médicaments suspects jusqu'à ce que l'enquête d'imputabilité détermine le médicament responsable.
- ✚ Eviction de l'agent causal ou de facteur déclenchant.
- ✚ Information de patient si médicaments ou les aliments supposés sont responsables.
- ✚ Recherche et référence sur les principales sources d'informations (Vidal, centre de pharmacologie, livres spécialisés, sites Internet, ou notices).
- ✚ Hospitalisation en service spécialisé si réaction cutanée est grave.

Renforcement des infrastructures sanitaires :

- ✚ Création d'une unité d'urgence et réanimation dermatologique.
- ✚ Dotation de matériels à la réanimation comme monitoring, lits fluidisés et d'accessibilité de bilan complémentaire au diagnostic et pronostic de dermatose.
- ✚ Formations de personnels médicaux et paramédicaux sur la prise en charge des réactions cutanées graves comme celle de brûlés graves.

Conclusion

CONCLUSION

Les différents types des pathologies dermatologiques les plus sévères sont, par sa faible fréquence et sa sévérité potentielle, un problème de santé publique.

Beaucoup de médicaments d'usage courant induisent des toxidermies mais il ne faut pas négliger l'existence des maladies auto-immunes.

Le diagnostic repose sur l'interrogatoire, la clinique, et l'examen paraclinique en particulier l'examen immunopathologique.

Pour les toxidermies, il existe plusieurs types de manifestations cliniques mais les plus fréquentes sont l'exanthème maculo-papuleux associés ou non à des urticaires.

Pour les maladies auto-immunes, il faut insister sur les antécédents familiaux surtout, et l'examen immunologique.

Les pathologies sont peu fréquentes mais la constatation d'une atteinte muqueuse, de bulles, de décollements cutanés, d'un purpura, de nécroses, d'un érythème extensif, d'une fièvre élevée, et le retentissement viscéral met en jeu le pronostic vital qui nécessite une hospitalisation précoce et en soins intensifs.

La prise en charge thérapeutique consiste à l'éviction de l'agent causal, aux traitements généraux de brûlés graves. L'utilisation de corticothérapie générale est adaptée à la circonstance de complication viscérale car elle peut provoquer l'aggravation de la maladie. L'antihistaminique et les traitements adjuvants sont indiqués selon le cas.

Quant aux dermatoses graves, la prise en charge multidisciplinaire est indispensable en collaboration avec le réanimateur, l'urgentiste, le dermatologue, l'interniste, le rhumatologue, et l'immunologiste.

Références et document

REFERENCES

1. FRANCES C. Structure et fonction de la peau. In GODEAU P, HERSON S, JEAN CHARLES P, eds: Traité de Médecine : Paris, 4^e édition: 2004 ; 736-37.
2. ROUJEAU J-C, BONNET BLAN J-M, SCHMUTZ J.L, CRICKX B. Iatrogénie. Diagnostic et prévention. Ann Dermatol Vénéreol. 2002; 129: 2S163-2S169.
3. ROUJEAU J.C, Toxidermies médicamenteuses: quelques nouveautés. Rev Prat Allérgol Immunol clin. 2002 ; 42:71-74.
4. ROUJEAU J-C. Réaction cutanée aux médicaments. In GODEAU P, HERSON S, JEAN CHARLES P, eds : Traité de Médecine : Paris, 4^e édition: 2004 ; 768-70.
5. SAURAT J.H, SALOMON D, Mécanismes de formations des bulles. In : SAURAT J.H, GROSSANS, LAUGIER P, LACHAPELLE, eds : Dermatologie et Vénérologie . Paris Masson, 2^e édition, 1991 : 234.
6. JEAN LUC B, JEAN CLAUDE B. Urticaire et Œdème de Quincke. Rev Prat.1999; 49:2041-48.
7. GUY D. Urticaire. Rev Prat. 2001; 45 : 68-69.
8. PUZENAT E, HUMBERT P, BONNET BLANC J.M, CRICKX B, ROUJEAU J.C. Erythrodermie. Ann Dermatol Vénéreol. 2002; 129 : 2S207-2S209.
9. SERGE B. Réactions cutanées aux médicaments. Rev Prat. 2002; 50: 1334-1337.
10. OLIVIER C, PIERRE, ANDRE B, FRANCES C. Toxidermie médicamenteuse. Internat Dermatol.1998 ; 50 :10-20.
11. CHOSIDOW O. Exanthèmes médicamenteuses. Rev Prat. 2000 ; 50: 1310-13.

12. ROUJEAU J-C. Toxidermies bulleuses. Rev Prat. 2002; 50: 1320-32.
13. COLLET E. Indications et contre indications de tests cutanés dans les toxidermies. In NICOLAS J.F, KAISERLIAN D, FREDERIC B, eds : Diagnostic d'allergie aux médicaments. Lyon, Eurotest, 2005 ; 5:1-7.
14. PHILIPPE B. Prise en charge thérapeutique des dermatoses bulleuses cutanéomuqueuses étendues, ex: syndrome de Lyell. Internat Méd.1997:23-27.
15. JOUFFROY L. Lupus érythémateux systémiques. Vademecum en dermatologie. 2000; 405.
16. ALAIN C. Dermatoses bulleuses de l'adulte. Rev Prat .1999; 49:1985-90.
17. LACOUR J-P. Les épidermolyses bulleuses héréditaires. Dermatologie et maladies sexuellement transmissibles. In: SAURAT J-H, GROSSHANS E, LAUGIER P, LACHAPPELLE J-M. eds : Dermatologie et maladies sexuellement transmissibles. Paris (3è édition), 1999 : 256-62.
18. RAHMAN A, ISEMBERG DA, systemic lupus erythematosus, N Eng J Med. 2008; 35: 929-39.
19. JAMES JA, KAUFMAN KM, FARRIS AD, TAYLOR-ALBERT E, LEHMAN TJ, HARLEY JB, An increased prevalence of Epstein-Barr virus infection in young patients suggests a possible etiology for systemic lupus erythematosus, J clin Invest 1997; 100: 3019-26.
20. SULLIVAN KE, Genetics of systemic lupus erythematosus: clinical implications. Rheum Dis Clin North Am. 2000; 26: 229-56.
21. BERNARD P, Joly P, CLAUDY A, et al. Dermatose bulleuse auto-immune. Ann Dermatol Vénéreol. 2002; 129: 2S232-2S237.

22. ROUJEAU JC, Incidence d'accidents médicaments.Garcial. Doval et Al Arch Dermatol. 2005 ; 136:323-7.
23. Veycar G, Jolliet P. Urticaire médicamenteuse et imputabilité. Rev français d'allergologie et d'immunopathologie clinique. 2006 ; 46: (3) : 283-87.
24. RANCE F. Allergie alimentaire et urticaire. Ann Dermatol Vénéreol. 2001; 428 :1132 - 38.
25. ASSOUERE MN, MAZEEUW, HAUTIER J, BONAFE JL. Toxidermie à deux antihistaminiques ayant une parenté chimique (cetirizine et hydroxyzine).Ann Dermatol Vénéreol. 2002; 129 (11) :1295-98.
26. AGUEMON A-R, HOUNGBE F, YAMEOGO T-M, TCHAOU B, MADOUGOU S, LOKOSSOU T, HOUNKP. Nécrolyse épidermique toxique. Ann Fr Anesth Réanim. 2006; 25(5) : 505-509.
27. TURKI H, WALHA N, BOUDAYA S, BOUSSIDA S, FRIKHA S, ZAHAF A. Le syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique). Sem Hôp Paris. 1998; 74 (23-24/25-26):953-58.
28. WETTEWALD E, CHOSIDOW O, BACHOT N, ROUJEAU JC. Syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique).Encycl Méd Chir, Dermatologie, 98-270-A-10, 2001 ; 13p.
29. FAGOT JP, MONKENHAUPT M, BOUWES-BAVINK JN, NALDI L, VIBOUD C, ROUJEAU JC, EuroSCAR. Study Group. Nevirapine and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. AIDS 2001; 15:1843-48.
30. ROTUNDA A, HIRSH RH, SCHEINFELD N, WEINBERG JM. Severe cutaneous reactions associated with the use of human immunodeficiency syndrome virus medications. Acta Derm Venerol. 2003; 83: 1-9.

31. BINAM F, KINGUE M, BENGONO F, BEYIHA G, HAGBE P. Incidence et complication de syndrome de Lyell en milieu hospitalier à Yaoundé, Cameroun. Bulletin de l'OCEAC. 1999; 32(2): 190 - 7.
32. MONCKEHAUPT M, KELLY JP, KAUFMAN D, STERN RS, SCAR Study Group. The risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis with the non steroidal anti-inflammatory drugs. J Rheumatol. 2003; 30: 2234 - 40.
33. PITCHE P, ATELGO S, GLADDOE A, BASSUKA-PARENT, MOUZOU B, TCHANGAÏWALLA K. Les toxidermies bulleuses et infection VIH en milieu hospitalier à Lomé. Bull Soc Pathol Exo.1997; 90(3): 186-88.
34. DIDIER B, FRANCES C, BERNARD G, JEAN-JAQUES G. Manifestation dermatologique des connectivités, vascularites et affections systémiques apparentées. Dermatologie et Médecine.2007; 287: 1-8.
35. DELIGNY C, THOMAS L, DUBREUIL F, THEODORE C, GARSAUD AM, NUMERIC P, RANLIN A, JEAN-BAPTISTE G AND ARFI S. Lupus systémique en Martinique: enquête épidémiologique. Rev Méd Int. 2002; 23: 21-29.
36. KA MM, BIALLO S, KANE A, WADE B, MBENGUE M, DIOUF B, DIALLO A, DIOP TM. Lupus érythémateux systémique au Sénégal. Med Afrique Noire: 1998, 45(1): 41 – 47.
37. DAOUD W, OURAGINI H, CHERIF F, BUBAKER S, ABDELHAK S, BEN OSMAN D. Epidermolyse bulleuse dystrophique : intérêt pour conseils génétique. Ann Dermatol Vénéreol. 2005; 132(3) :187.

DOCUMENTS CONSULTÉS

- 38.Item 116: Iatrogénie. Diagnostic et prévention: toxidermies médicamenteuses. Ann Dermatol Vénéreol. 2005; 132 :7S160-7S166.
- 39.Item 181: Dermatoses bulleuses auto-immunes. Ann Dermatol Vénéreol.2005 ; 132 :188.

VELIRANO

Eto anatrehan'ireo mpampiatra ahy eto amin'ny toeram-pampianarana ambony momba ny fahasalamana sy ireo niara-nianatra tamiko, eto anoloan'ny sarin'HIPPOCRATE,

Dia manome toky sy mianiana aho, amin'ny anaran'ANDRIAMANITRA Andriananahary, fa hanaja lalandava ny fitsipika hitandroana ny voninahitry ny fahamarinana eo am-panantontosana ny raharaham-pitsaboana.

Hotsaboiko maimaim-poana ireo ory ary tsy hitaky ny saran'asa mihoatra ny rariny aho, tsy hiray tetika maizina na oviana na oviana ary na amin'iza na amin'iza aho mba ahazoako mizara aminy ny karama mety ho azo.

Raha tafiditra ao an-tranonolona aho, dia tsy ahita izay zava-miseho ao ny masoko, ka ho tanako ho ahy samy irery ireo tsy ambara telo aboraka amiko, raha ny asako tsy ataoko ho fitaovana fanatontosana zavatra mamofady na hanamorana ny famitan-keloka.

Tsy ekeko ho efitra analenelana ny adidiko amin'ny olona tsaboiko ny anton-javatra aara-pinoana ara-pirenenea, ara-pirazanana, ara-pirehana ary ara-tsaranga.

Hajaiko taneraka ny ain'olombelona na dia vao torotoronina aza. Tsy ahazo mampiasa ny fahalalako ho enti-manohitra ny mahaolona aho na dia hovoazonana aza.

Manaja sy mankasitraka ireo mpampianatra ahy aho, ka ampita amin'ny taranany ny fahaizana noraisiko tamin'izy ireo.

Ho toavin'ny mpiara-belona amiko anie aho raha manatanteraka ny velirano nataoko. Ho rakotra henatra sy ho rabian'ireo mpitsabo namako kosa aho raha mivadika amin'izany.