

UNIVERSITÉ ASSANE SECK DE ZIGUINCHOR

UFR DES SCIENCES DE LA SANTÉ



ANNÉE : 2024

N° 120

LES TOXIDERMIES A ZIGUINCHOR : ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES, CLINIQUES, THERAPEUTIQUES ET EVOLUTIFS A PROPOS DE 158 CAS

(THESE DE MÉDECINE)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

Le 07 Juin 2024

PAR

Ndèye Anta Fall

Née le 1^{er} Décembre 1997 à Dakar (SÉNÉGAL)

MEMBRES DU JURY

Président :	M. Ansoumana	DIATTA	Professeur Titulaire
Membres :	M. Boubacar Ahy	DIATTA	Professeur Assimilé
	M. Yaya	KANE	Professeur Assimilé
Directeur de Thèse :	M. Boubacar Ahy	DIATTA	Professeur Assimilé

REPUBLIQUE DU SENEGAL
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR,
DE LA RECHERCHE ET DE L'INNOVATION



UNIVERSITE ASSANE SECK DE ZIGUINCHOR (UASZ)

UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE

DES SCIENCES DE LA SANTE (UFR-2S)



DIRECTION ET ADMINISTRATION

Directrice	Mme Evelyne Siga	DIOME
Vice-Directeur	M. Cheikh	DIOUF
Chef département de Biologie et Explorations fonctionnelles	M. Chérif M	AIDARA
Chef du département de Chirurgie et Spécialités chirurgicales	M. Oumar	SOW
Chef du département de Médecine et Spécialités médicales	M. Yaya	KANE
Cheffe des Services Administratifs	Mme Aïo Marie Anne Béty	MANGA

**I. LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT UFR SCIENCES DE LA
SANTÉ - UNIVERSITÉ ASSANE SECK DE ZIGUINCHOR**

ANNEES UNIVERSITAIRES 2012-2022

PROFESSEURS TITULAIRES

PRENOM (S)	NOM	SPECIALITES
M. Alassane	DIATTA	Biochimie
M. Ansoumana	DIATTA	Pneumologie
Mme Evelyne Siga	DIOME	ORL
M. Boubacar	FALL	Urologie
M. Noël Magloire	MANGA	Maladies Infectieuses
M. Issa	WONE	Santé Publique
♦M. Serigne Modou	Kane GUEYE	Gynécologie-Obstétrique

PROFESSEURS ASSIMILES

M. Chérif Mohamadou	AIDARA	Imagerie Médicale
♦ M. Denis	BARBOZA	Anesthésie-Réanimation
M. Yaya	KANE	Néphrologie
M. Simon Joël	MANGA	Cardiologie
M. Lamine	THIAM	Pédiatrie

MAÎTRES DE CONFERENCES TITULAIRES

PRENOM (S)	NOM	SPECIALITES
M. Kalilou	DIALLO	Maladies infectieuses
M. Abdoulaye	DIOP	Neurochirurgie
M. Habibou	SARR	Bactériologie virologie
M. Fabrice	SENGHOR	Anatomie pathologique
♦ M. Oumar	SOW	Chirurgie générale
Mme Mame Aïssé	THIOUBOU	Hépto-Gastro-entérologie
M. Abdoulaye	DIOP	Parasitologie-Mycologie
M. Adama	KOUNDOUL	Psychiatrie

MAÎTRES DE CONFERENCES ASSIMILES

PRENOM (S)	NOM	SPECIALITES
Mme Mame Ngoné	COLY	Hématologie Biologique
M. Ange Lucien	DIATTA	Histologie Embryologie Cytogénétique
M. Alioune Badara	DIOUF	Orthopédie-traumatologie
M. Ibrahima	DIOUF	Physiologie
M. Niokhor Ndane	DIOUF	Biochimie

I. LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT VACATAIRE UNIVERSITAIRE

ANNEES UNIVERSITAIRES 2012-2022

PROFESSEURS TITULAIRES

PRENOM (S)	NOM	SPECIALITES
¹ M. Abdoulaye	BA	Physiologie
¹ M. Codé	BA	Neurochirurgie
¹ M. Serigne Abdou	BA	Cardiologie
¹ M. Serigne Moussa	BADIANE	Biophysique
⁽⁷⁾ M. Serge	BAKOU	Biologie cellulaire
² M. Chérif	BALDE	Chimie
+ ¹ M. Fallou	CISSE	Physiologie
¹ M. Moussa Fafa	CISSE	Bactériologie-Virologie
¹ M. Saïdou	DIALLO	Rhumatologie
² M. Alassane	DIEDHIOU	Mathématiques
¹ M. Tandakha Ndiaye	DIEYE	Immunologie
¹ M. Saliou	DIOP	Hématologie
¹ M. Seydou Nourou	DIOP	Médecine interne
³ Mme Sylvie Audrey	DIOP	Maladies Infectieuses
¹ M. Boucar	DIOUF	Néphrologie
² M. Kobor	DIOUMA	Physique
¹ M. Mamadou	FALL	Toxicologie
¹ M. Babacar	FAYE	Parasitologie-Mycologie
¹ M. Papa Lamine	FAYE	Psychiatrie
² M. Abdoulaye	GASSAMA	Chimie
³ M. Adama	KANE	Cardiologie
¹ M. Assane	KANE	Dermatologie-Vénérologie

¹ M. Modou Oumy	KANE	Physiologie
³ M. Ibrahima	KONATE	Chirurgie générale
⁴ M. Anatole	LALEYE	Histo-Embryologie et Biologie cellulaire
¹ M. Abdoulaye	LEYE	Endocrinologie
¹ M. Mamadou	MBODJ	Biophysique
¹ M. Abdoulaye	NDIAYE	Anatomie
¹ M. Fatou Samba	DIOGO NDIAYE	Hématologie clinique
¹ M. Mady	NDIAYE	Biologie cellulaire
¹ M. Mor	NDIAYE	Médecine du Travail
¹ M. Moustapha	NDIAYE	Neurologie Médicale
¹ M. Souhaïbou	NDONGO	Rhumatologie
¹ Mme Maïmouna	NDOUR	Médecine Interne
¹ M. Oumar	NDOYE	Biophysique
¹ M. Abdoulaye	POUYE	Médecine interne
¹ M. André Daniel	SANE	Orthopédie-Traumatologie
¹ Mme Anna	SARR	Médecine interne
¹ M. Moussa	SEYDI	Maladies infectieuses
¹ M. Guata Yoro	SY	Pharmacologie
¹ M. Roger Clément Kouly	TINE	Parasitologie-Mycologie
⁵ M. Amadou	TOURE	Histo-Embryologie

† In Memoriam

⁽¹⁾UCAD : Université Cheikh Anta Diop Dakar

⁽²⁾UASZ : Université Assane SECK Ziguinchor

⁽³⁾UGB : Université Gaston Berger Saint-Louis

⁽⁴⁾BENIN

⁽⁵⁾MALI

⁽⁶⁾UADB : Université Amadou Diop Bambey

⁽⁷⁾EISMV

⁽⁸⁾UT : Université de Thiès

◆ Associé

PROFESSEURS ASSIMILES

PRENOM (S)	NOM	SPECIALITES
⁷ M. Serge	BAKOU	Biologie cellulaire
¹ Mme Marie Louis	BASSENE	Hépto-Gastro-Entérologie
¹ M. Mamadou	COUME	Gériatrie-Gérontologie
¹ M. William	DIATTA	Botanique
¹ M. Chérif Mouhamed M.	DIAL	Anatomie pathologique
¹ M. Rokhaya NDIAYE	DIALLO	Génétique
¹ Mme Marie Joseph	DIEME	Anatomie pathologique
¹ M. Pape Adama	DIENG	Chirurgie cardio-vasculaire
¹ M. Papa Saloum	DIOP	Chirurgie Générale
⁸ Mme Pauline	DIOUSSE	Dermatologie-Vénérologie
¹ M. Amadou Lamine	FALL	Pédiatrie
¹ Mme Seynabou	FALL	Hématologie clinique
¹ M. Abdou Magib	GAYE	Anatomie pathologique
³ M. Philippe	MANYACKA	Anatomie
⁸ Mme Arame	MBENGUE	Physiologie
¹ M. Mady	NDIAYE	Biologie cellulaire
¹ M. Mohamed	SOUMAH	Médecine Légale
¹ M. Ibou	THIAM	Anatomie pathologique

† In Memoriam

⁽¹⁾ UCAD : Université Cheikh Anta Diop Dakar

⁽²⁾ UASZ : Université Assane SECK Ziguinchor

⁽³⁾ UGB : Université Gaston Berger Saint-Louis

⁽⁴⁾ BENIN

⁽⁵⁾ MALI

⁽⁶⁾ UADB : Université Amadou Diop Bambey

⁽⁷⁾ EISMV

⁽⁸⁾ UT : Université de Thiès

◆ Associé

MAÎTRES DE CONFERENCES TITULAIRES

PRENOM (S)	NOM	SPECIALITES
¹ M. Serigne Moussa	BADIANE	Biophysique
² M. Magatte	CAMARA	Chimie
² Mme Mame Kouna DIAW	DABO	Anglais
¹ M. Mouhamed	DAFFE	Ortho-Traumatologie
² M. Abel	DIATTA	Informatique
¹ Mme Armandine E. R.	DIATTA	Médecine du Travail
¹ M. Demba	DIEDHIOU	Maladies infectieuses
¹ M. Amadou	DIOP	Bactériologie-Virologie
² M. Babacar	DIOP	Anglais
¹ M. Jean Pascal Demba	DIOP	Génétique
¹ M. Lamine	DIOP	Bactériologie-Virologie
¹ M. Doudou	DIOUF	Oncologie
¹ Mme Absa LAM	FAYE	Toxicologie
¹ M. Atoumane	FAYE	Médecine Interne
² Mme Fatoumata	HANNE	Socio-Anthropologie médicale
¹ M. Aly Mbara	KA	Ophtalmologie
² M. Clément	MANGA	Mathématiques
² M. Mbaye Diagne	MBAYE	Chimie
⁶ M. Amadou	NDIADE	Histologie-Embryologie
² M. Lat Grand	NDIAYE	Physique
² M. Moustapha	NDIAYE	Informatique
² M. Abdoulaye	NDIOUCK	Epistémologie médicale
¹ Mme Sokhna	SECK	Psychologie

¹ M. Doudou	SOW	Parasitologie-Mycologie
¹ Mme Awa NDIAYE	SY	Pharmacologie
² M. Moustapha	THIAM	Physique
² M. Modou	TINE	Physique
¹ M. Aminata	TOURE	Toxicologie

† In Memoriam

⁽¹⁾ UCAD : Université Cheikh Anta Diop Dakar

⁽²⁾ UASZ : Université Assane SECK Ziguinchor

⁽³⁾ UGB : Université Gaston Berger Saint-Louis

⁽⁴⁾ BENIN

⁽⁵⁾ MALI

⁽⁶⁾ UADB : Université Amadou Diop Bambey

⁽⁷⁾ EISMV

⁽⁸⁾ UT : Université de Thiès

◆ Associé

MAÎTRES DE CONFERENCES ASSIMILES

PRENOM (S)	NOM	SPECIALITES
¹ Mme Fatimata	BA	Physiologie
¹ M. El H Amadou L	BATHILY	Biophysique
¹ M. Jean pierre	DIAGNE	Ophtalmologie
³ M. Amadou Cambel	DIENG	Management
¹ Mme Awa NDIAYE	SY	Pharmacologie

I. ENSEIGNANTS VACATAIRES

PRENOM (S)	NOM	SPECIALITES
Mme Mame Kouna DIAW	DABO	Anglais
M. Demba	DIAGNE	Secourisme
M. Malick	FAYE	Soins infirmiers
M. Karim	GUARBA	Anatomie
M. Abdoulaye	KEITA	Secourisme
M. Abbé Michel	MENDY	Santé publique
†M. Jacques	SENGHOR	Anatomie

† In Memoriam

⁽¹⁾ UCAD : Université Cheikh Anta Diop Dakar

⁽²⁾ UASZ : Université Assane SECK Ziguinchor

⁽³⁾ UGB : Université Gaston Berger Saint-Louis

⁽⁴⁾ BENIN

⁽⁵⁾ MALI

⁽⁶⁾ UADB : Université Amadou Diop Bambey

⁽⁷⁾ EISMV

⁽⁸⁾ UT : Université de Thiès

◆ Associé

Par la grâce d'ALLAH SWT,

Le Tout miséricordieux, le Très miséricordieux,

**Nous Te demandons de nous accorder Ta grâce,
Ta protection et Ta miséricorde**

Louange à Allah, point de divinité à part Lui

A l'hommage de ma grand-mère et homonyme Anta Gaye, dont le nom résonne comme un doux murmure dans mon cœur, même si nos chemins ne se sont jamais croisés, ton héritage vit en moi, éclairant mon parcours de ta lumière invisible.

In Memoriam

A la mémoire de mon enseignante chèrement regrettée Madame Diallo,

Votre dévouement, votre bienveillance et votre passion pour l'enseignement ont laissé une empreinte indélébile dans mon cœur.

Chaque leçon que vous m'avez enseignée, chaque encouragement que vous m'avez offert, a façonné non seulement ma compréhension du monde, mais aussi ma façon d'être.

Votre départ laisse un vide immense dans nos cœurs, mais votre héritage de sagesse et de gentillesse continuera de briller à travers les nombreuses vies que vous avez touchées.

Je vous suis infiniment reconnaissante pour tout ce que vous avez fait pour moi, et cette thèse est dédiée à votre mémoire, en témoignage de l'immense gratitude et de l'amour que je vous porte.

Puissiez-vous reposer en paix par la grâce d'Allah, sachant que votre influence bienveillante continuera de vivre à travers ceux que vous avez inspirés.

À la mémoire de mon cher instituteur, Mr Cissé

Ton départ prématuré a laissé un vide immense, mais les souvenirs de tes enseignements et de ta bienveillance restent gravés dans mon cœur.

Tu as été bien plus qu'un simple instituteur ; tu étais un guide, un modèle et une source d'inspiration. Ton enthousiasme pour l'apprentissage et ton dévouement envers tes élèves ont marqué ma vie de manière indélébile.

Cette dédicace est pour toi, en hommage à l'impact profond que tu as eu sur moi dès mon plus jeune âge. Puisses-tu reposer en paix, sachant que ton héritage continue de vivre à travers tous ceux que tu as touchés par ton amour et ta sagesse.

Avec une gratitude éternelle et beaucoup d'affection, qu'Allah SWT t'accueille dans son paradis céleste

Dédicaces

Toutes les lettres ne sauraient trouver
Les mots qu'il faut...
Tous les mots ne sauraient exprimer
La gratitude,
L'amour, le respect, la reconnaissance...
Aussi, c'est tout simplement que...
Je dédie cette thèse à...

A mon très cher père Latsoucabé Meissa Fall

Dans le livre de ma vie, tu es le chapitre le plus précieux. Ta présence aimante, ton soutien indéfectible et ton exemple de force ont été les fondations sur lesquelles j'ai construit mon parcours.

À travers les hauts et les bas, tu as été mon roc, m'inspirant à viser toujours plus haut et à persévérer dans la poursuite de mes rêves.

Cette thèse est bien plus qu'un simple document académique ; elle est le reflet de notre lien inébranlable, de nos valeurs partagées et de notre amour mutuel.

Chaque réussite que j'ai accomplie porte ton empreinte, car tu as toujours été là pour me guider, m'encourager et me soutenir, même lorsque les défis semblaient insurmontables.

À toi, mon père, je dédie cette thèse avec une profonde gratitude et un amour éternel. Puissent ces mots témoigner de l'immense admiration et de l'inspiration que tu représentes pour moi.

Je te remercie pour tout ce que tu as fait, et continue de faire, pour moi. Ton héritage de dévouement et de bienveillance restera gravé dans mon cœur pour toujours.

Avec tout mon amour et ma reconnaissance, qu'Allah t'accorde une longue vie avec une santé de fer et prospérité.

A ma très chère mère Ndèye Rokhaya Ndiaye

Dans le jardin de ma vie, tu es la fleur la plus éclatante, celle qui a toujours été là pour éclairer mon chemin de ton amour inconditionnel et de ta tendresse infinie.

Chaque page de cette thèse porte l'empreinte de ton dévouement, de ta sagesse et de ton soutien indéfectible.

Tu as été ma première enseignante, m'insufflant la passion pour l'apprentissage et l'ambition de poursuivre mes rêves les plus audacieux. À travers tes sacrifices

silencieux et ton amour incommensurable, tu as nourri mes aspirations et m'as donné les ailes pour voler toujours plus haut.

Cette thèse est bien plus qu'un simple document académique ; c'est un hommage à toi, ma mère, et à l'incroyable influence que tu as eue sur ma vie. Chaque succès que j'ai atteint est le reflet de ta force, de ta persévérance et de ta générosité sans limites.

Je te dédie cette thèse avec toute ma gratitude et mon amour éternel. Que ces mots témoignent de l'admiration profonde que j'ai pour toi et de la reconnaissance infinie que je ressens chaque jour de t'avoir comme mère. Merci pour tout ce que tu es et tout ce que tu as fait pour moi.

Avec tout mon amour et ma reconnaissance, qu'Allah t'accorde une longue vie de santé, de réussite et de prospérité.

A ma très chère Maman Raby Ndaw

Depuis que mes yeux ont vu la lumière du jour, tu as été là, guidant mes premiers pas avec ta tendresse et ta bienveillance.

Tu m'as accueillie dans ton cœur comme si j'étais ton propre enfant, et tu as consacré chaque instant à veiller sur moi, à me protéger et à m'aimer comme si j'étais de ton sang.

Ta présence a été un phare dans les moments sombres, une source de réconfort dans les tempêtes et un exemple vivant de générosité et de dévouement.

Tu as été ma confidente, ma conseillère et mon refuge sûr lorsque le monde semblait trop vaste et trop intimidant.

Cette thèse est dédiée à toi maman, en témoignage de l'immense gratitude que j'ai pour tout ce que tu as fait pour moi. Chaque page de ce document porte l'empreinte de ton amour et de ton influence, car tu as façonné la personne que je suis aujourd'hui de manière indélébile.

Merci pour ta présence constante, pour tes bras ouverts et pour ton amour infini. Que ces mots expriment l'admiration profonde que j'ai pour toi et la reconnaissance éternelle que je ressens d'avoir eu la chance de t'avoir comme mère.

Avec tout mon amour et ma gratitude, qu'Allah t'accorde une longue vie avec une santé de fer et prospérité.

A mon cher petit frère Ibrahim Fall

Depuis nos premiers pas hésitants dans ce monde, nous avons partagé un lien indéfectible, tissé de jeux, de chamailleries et de complicité.

Tu as été mon partenaire de jeu, mon confident et mon ami le plus proche depuis le tout début.

Nos querelles enfantines étaient le reflet de notre lien spécial, une relation forgée de par notre amour fraternel. Malgré nos différences et nos disputes, tu as toujours été là pour moi, prêt à défendre et à soutenir ta grande sœur avec une loyauté sans faille.

Cette thèse est dédiée à toi, mon petit frère, en témoignage de l'immense affection que je porte pour toi.

Chaque souvenir partagé, chaque éclat de rire et chaque moment de complicité a enrichi ma vie d'une manière que je ne saurais décrire.

Merci d'avoir été mon compagnon de route, mon complice et mon ami fidèle. Que ces mots expriment l'admiration que j'ai pour toi et la gratitude éternelle que je ressens de t'avoir comme petit frère.

Avec toute mon affection et ma reconnaissance, qu'Allah SWT te garde, et te donne une longue vie de réussite et de prospérité.

A mes chers grand frères Thiendiaté Bouyo Fall, Pape Samba Fall, Pape Meissa Fall et A ma chère sœur Coura Fall

Malgré la distance, je n'ai jamais ressenti votre absence, depuis ma plus tendre enfance, vous avez été mes modèles, mes protecteurs et mes guides dans ce voyage qu'est la vie. Votre présence bienveillante et vos conseils avisés ont illuminé mon chemin et m'ont inspiré à devenir la meilleure version de moi-même.

À travers les hauts et les bas, vous avez été là pour moi, offrant votre soutien inconditionnel et votre amour indéfectible.

Chaque discussion, chaque conseil a renforcé notre lien fraternel, tissé de respect, d'affection.

Cette thèse est dédiée à vous, en témoignage de l'immense gratitude que j'ai pour votre influence positive dans ma vie. Votre exemple de détermination, de courage et de bienveillance continue de m'inspirer et de me guider dans mes propres aspirations et défis.

Merci d'avoir été mes aînés, mes amis et mes protecteurs. Que ces mots expriment l'admiration que j'ai pour vous et la reconnaissance éternelle que je ressens d'avoir eu la chance de grandir à vos côtés.

Avec tout mon amour fraternel, qu'Allah SWT vous accorde une longue vie pleine de bonheur et de prospérité

A ma chère grand-mère Sarangne Diop

Mon amie de tous les temps. Je ne pourrai te remercier pour tes bénédictions qui ont éclairé mon chemin, tes encouragements et de toute l'affection que tu me portes.

Tu es bien plus qu'une grand-mère pour moi ; tu es mon amie la plus précieuse, celle avec qui j'ai partagé mes joies et mes peines.

Ta présence douce et rassurante a été un phare dans les moments sombres, m'offrant toujours un refuge chaleureux.

Cette thèse est dédiée à toi, ma chère grand-mère, en témoignage de l'immense gratitude que j'ai pour tout ce que tu as fait pour moi. Chaque moment partagé en ta compagnie est un trésor que je chérirai pour toujours.

Merci pour ta présence constante et pour ton cœur généreux. Que ces mots expriment tout l'amour et la reconnaissance que j'ai pour toi, ma grand-mère, mon amie.

Avec tout mon amour et ma reconnaissance, je prie Allah SWT t'accorde une très longue vie de pleine de santé à nos côtés.

A mes neveux et nièces, Ndèye Raby, Mame Anta, Absa Marie, petit Lat, Bineta, Barbara, Papi, Birima, Bamba, cheikh Ibra,

Cette thèse est dédiée à vous en témoignage de toute l'affection que je vous porte. Puissiez-vous toujours garder vos rêves grands ouverts, vos cœurs remplis de curiosité et vos esprits empreints de créativité.

Vous avez encore du chemin devant vous, je vous souhaite de clôturer vos études avec succès et de devenir des adultes admirables. Que le bon Dieu vous protège.

A mes tantes et oncles, Kangou Ndiaye, Aïssé Sy, Maïmouna Fall, Astou Fall, Maïmouna Ndaw, Kiné Fall, Ndeye Ndiaye, Youssou Fall, Lamine Fall, Kader Fall, Mbar Fall, Meïssa Fall, Ndongo Fall, Saliou Fall, Mansour Ndiaye, Makhtar Ndiaye, Djibril Thiandoum

Vos messages d'encouragement et votre soutien indéfectible ont été une source de force et d'inspiration pour moi. Merci d'avoir cru en moi et d'avoir partagé ma joie à chaque étape de ce parcours. Cette thèse est dédiée à notre lien familial qui transcende les frontières géographiques et qui me rappelle que je ne suis jamais seule dans mes défis et mes triomphes. Qu'Allah SWT vous donne une longue vie de santé, bonheur et prospérité.

A mes cousins et cousines, Fatou Lyre dite Bébéta, Saly, Junior et Mouhamed Thiandoum, Mbar Fall, Kiné Fall, Maguette Fall, Yacine Dia

Nous avons grandi ensemble et nous avons tellement partager entre rire et bonne humeur. Ces souvenirs seront à jamais marqué dans mon esprit. Je vous souhaite tout le meilleur dans toute vos entreprises. Qu'Allah SWT vous garde.

A mes chères cousines d'une contrée lointaine, Anta Fall, Yacine Fall, Saydena Fall

Bien que nous ne nous soyons jamais rencontrées en personne, reprendre contact avec vous a été une véritable joie. Nos liens familiaux transcendent les distances et le temps, et je suis reconnaissant(e) pour cette opportunité de nous reconnecter. Cette dédicace est pour vous, avec l'espoir que nos chemins se croisent bientôt et que nous puissions partager de merveilleux souvenirs ensemble.

A mes amis

À mes amis de toujours, Diarra Diaw, Amina Sène,

Dans le livre de ma vie, vous êtes les chapitres les plus vibrants, les plus colorés, les plus précieux. À travers les hauts et les bas, vous avez été mes complices, mes confidentes et mes piliers.

Chaque éclat de rire partagé, chaque étreinte réconfortante et chaque moment de complicité ont tissé les fils indéfectibles de notre amitié, plus que des amies vous êtes devenus mes sœurs.

Cette thèse est dédiée à vous, en témoignage de l'immense gratitude que j'ai pour votre présence dans ma vie.

Votre soutien inconditionnel, votre encouragement constant et votre amour sans limite ont été une source d'inspiration et de force pour moi dans les moments les plus sombres.

Que cette dédicace soit un modeste hommage à notre amitié indéfectible, un rappel de tous les souvenirs précieux que nous avons partagés et une promesse de nombreux moments inoubliables à venir.

Avec tout mon amour et ma reconnaissance, qu'Allah SWT vous protège et vous accorde une longue vie plein de bonheur et de prospérité

A mes amis du lycée, Diarra Diaw, Amina Sène, Ndeye Fatou Fall, Dr Cheikh T. Samb, Oulimata Gueye malgré que nos chemins se sont séparés vous m'avez gardé près de vous, votre soutien indéfectible a été une bouée dans les tempêtes de la vie académique, Votre présence inébranlable est un cadeau précieux que je chéris chaque jour. Cette thèse est dédiée à notre amitié éternelle, qui continue de me guider et de m'inspirer sur le chemin de la vie.

À mes amis de l'université, Babacar Diop, Dr Ndeye Soukéye Mbaye, Dr Dieynaba Sy, Fatim Ndaw, Fama Lô, Abdallah Sy, Amy Ndiaye, Khady Faye, Abdou Bomou, Libasse Samb, Issa Diallo, Dawasse Sarr, Awa Diagne, Mouhamed Niane Nos années universitaires ont été remplies de défis, de découvertes et de moments mémorables.

Vous avez été mes compagnons de lutte, mes partenaires de projet et mes conseillers dans les moments de doute. Chaque discussion animée, chaque éclat de rire partagé et chaque victoire célébrée ensemble a renforcé notre lien.

Merci d'avoir enrichi mon parcours académique de votre amitié précieuse et de votre soutien inestimable.

Cette thèse est dédiée à notre camaraderie, qui a rendu chaque étape de ce voyage plus significative et plus belle. Je me rappellerai toujours des nuits qu'on a passé ensemble entrain de bucher nos cours entre rires et bonne humeur malgré le stress. Je n'aurai pu finir ce chapitre de ma vie sans vous à mes côtés. Que le tout puissant vous aide à réaliser tous vos rêves et vous donne réussite et prospérité.

A mes amis et camarades de la résidence des sœurs, Dr Ndeye Soukéye Mbaye, Dr Dieynaba Sy, Fama Lô, Ndeye Fatou Mendy, Oumy Faye, Cynthia, Sourelle, Aicha Mané, Suzanne Sall, Dieynaba Ba, Ndella Diouf, Senaba Gaye, Seynabou Sarr, Ousseynatou et tant d'autres. Mon expérience à Ziguinchor a été enrichi grâce à vous. Merci pour ce village qui m'a aidé dans les moments les plus difficiles. Que le tout puissant vous garde.

A mes amis de Ziguinchor, Abdoulaye Diédhiou, Aly Kandé, Diarra, Anne Cécile, Madame Soumaré. Merci pour votre chaleureuse hospitalité et votre gentillesse. Vous avez rendu mon expérience à Ziguinchor encore plus belle, Qu'Allah vous garde.

A notre intendante à la résidence des sœurs Tata Abiana, Plus qu'une intendante tu as été aussi notre maman, merci de nous avoir ménager toutes ces années malgré tous nos défauts, que le tout puissant vous donne longue vie, bonheur et prospérité.

À mon premier tuteur à Ziguinchor Tonton Ameth Ndaw,

Je ne pourrai jamais oublier votre accueil chaleureux mon premier jour à Ziguinchor, même si nos chemins se sont séparés, je garde précieusement le souvenir de tes encouragements et de ton soutien inestimable au début de ma formation.

Ta présence bienveillante a été une source de réconfort et de motivation pour moi. Cette dédicace est un témoignage de ma gratitude pour ton impact positif dans ma vie, même à travers la distance, une petite façon de te dire merci pour tout ce que tu as fait pour moi.

Ton soutien a été une bénédiction. Qu'Allah SWT vous accorde une longue vie de santé et prospérité

A mon tuteur Tonton Boubacar Sarr

À travers les méandres de ma formation à Ziguinchor, tes conseils avisés, ta bienveillance sans faille et ton soutien indéfectible ont été les phares qui ont éclairé mon chemin et m'ont permis d'atteindre de nouveaux sommets.

Merci pour ta chaleureuse hospitalité et pour tous tes conseils.

Que cette dédicace soit un humble témoignage de tout le respect et l'admiration que j'ai pour toi, ainsi qu'une expression de ma reconnaissance éternelle pour tout ce que tu as fait pour moi.

Avec toute ma gratitude, qu'Allah SWT te garde.

A mes camarades de la 5^{ème} promo de médecin (promo d'or),

Nos échanges intellectuels, nos débats animés et nos moments de camaraderie ont enrichi mon expérience universitaire de manière inestimable. Merci d'avoir partagé vos idées, vos perspectives et vos connaissances avec moi. Chaque interaction avec vous a été une occasion d'apprentissage et de croissance personnelle. Par ce travail je vous réitère toute ma gratitude.

À mes chers maîtres et professeurs, Dr Marc Manga, Dr Kalilou Diallo, Professeur Kane, Professeur Ansoumana Diatta, Dr Antoinette Diouf, Dr Diop, Dr Natasha Sambou, Dr Sow, Dr Traoré

Votre guidance éclairée et votre expertise ont été une source inestimable d'inspiration pour moi. Vos conseils perspicaces, vos encouragements et vos critiques constructives m'ont poussée à repousser mes limites et à viser l'excellence.

Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir guidée avec patience et bienveillance tout au long de ce voyage académique. Cette thèse est un témoignage de votre influence profonde sur ma formation.

Aux Aventurières de Ziguinchor et bientôt du monde, Khady Faye, Fatim Ndaw, Oumou Diack, Dieynaba Sy, Khoudia Diagne, Ndeye Fatou Mendy, Marième Thiam, nos aventures ont été tellement enrichissantes, J'ai découvert Ziguinchor à vos côtés. Que nos futurs voyages soient aussi riches en aventures et en partage que ceux que nous avons parcouru ensemble. Merci d'avoir été mes compagnons de route, et que nos chemins se croisent à nouveau dans les joies de la vie.

A mes colocs Ndeye Fatou Thioye, Diama Boye, Fatim Ndaw, Dieynaba Sy, le temps que j'ai passé à vivre avec vous a été inoubliable. Vous avez transformé notre appartement en un véritable foyer, rempli de rires, de camaraderie et de souvenirs mémorables. Merci pour votre soutien, votre amitié et pour avoir rendu chaque jour spécial. Cette dédicace est pour vous, en témoignage de notre incroyable aventure partagée. Qu'Allah Swt vous garde

A mes amis et collègues de Touba, Dr Iamine Ndiaye, Dr Diouf, Dr Awa Diagne, Dr Poussie, Dr Fatima Sène, Amy Ndiaye, Dr Adiouma Diouf, Dr Diatta, Dr Niass, Babacar Ba IOA, Baye Lahat IOA, Dr Ka, Dr Bogol, Fatou, Dieynaba, Seynabou, Baye Fall et à tout le personnel de l'hôpital Matlaboul Fawzeyni de Touba.

Ces 4 mois passé à côté de vous m'ont plus qu'enrichi. Travailler à vos côtés a été une expérience enrichissante et inspirante. Vos idées novatrices, votre expertise et votre collaboration ont été des catalyseurs essentiels dans ma formation. Merci pour vos précieux conseils, vos discussions stimulantes et votre soutien inestimable tout au long de ce parcours.

Remerciement

A ALLAH SWT, Louange à Allah et bénédictions sur notre prophète PSL et sa famille.

A mon père mon « co-directeur », pour tout le travail fournis sur ma thèse

A toute ma famille

A mon directeur de thèse Professeur Boubacar Ahy Diatta, pour vos conseils et votre bienveillance

A Dr Antoinette Diouf, Dermatologue, pour tous vos conseils et votre générosité

A tonton Boubacar Bâ de Sonatel Kolda

A mon statisticien Mr Guissé

A tout le corps professoral de l'UFR de santé de Ziguinchor, pour tout le travail que vous fournissez et tous vos efforts consentis sur notre formation

A nos maitres de stages, pour votre guidance et votre accompagnement dans notre formation

Aux personnels de l'hôpital de la paix de Ziguinchor et de l'hôpital régional de Ziguinchor, pour votre collaboration et votre engagement

A la communauté d'HLM Grand Médine

A la population de Ziguinchor

A nos maîtres et Juges

**À notre Maître et Président du Jury,
Professeur Ansoumana Diatta**

Nous sommes profondément honorés que vous ayez accepté de présider le jury de notre thèse. C'est une chance précieuse de pouvoir bénéficier de votre expertise éminente. Votre réputation en tant que maître, respecté et admiré pour ses compétences professionnelles et humaines, est une source d'inspiration pour nous tous. À travers ces mots, nous tenons à vous exprimer notre gratitude sincère et notre profonde reconnaissance, cher maître.

**À Notre Maître et Juge,
Professeur Yaya Kane**

Honorable Maître,

Nous avons été profondément touchés par votre spontanéité et votre modestie en acceptant de faire partie de notre jury. Nous vous sommes reconnaissants pour l'honneur que vous nous accordez en évaluant ce travail. Votre disponibilité et votre humilité à notre égard sont des gestes que nous apprécions grandement. Recevez notre gratitude pour votre implication, et sachez que ce travail reflète notre reconnaissance et nos sincères remerciements à votre égard.

**À Notre cher Maître et Directeur de Thèse,
Professeur Boubacar Ahy Diatta**

Nous exprimons la plus profonde gratitude pour votre guidance, votre expertise et votre soutien tout au long de ce voyage académique. Votre mentorat éclairé et votre engagement indéfectible ont été des éléments cruciaux dans la réalisation de cette thèse. Votre patience, vos conseils avisés et votre passion pour la recherche nous ont inspirés à donner le meilleur de nous-mêmes. Cette thèse est le fruit de notre collaboration et de votre influence inestimable. Merci d'avoir cru en nous et de nous avoir poussés à repousser nos limites. Nous vous sommes profondément reconnaissants pour tout, cher maître.

« Par délibération, l'UFR-2S a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation ».

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACR	: American College of Rheumatology
ADCC	: Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity (Cellules dépendantes des anticorps)
AINS	: Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
ARV	: Antirétroviraux
ALDEN	: Algorithm for Assesment of Drug Causality in Stevens Johnson Syndrome and NET
BCR	: B-cell Receptor (Récepteur cellule B)
CMV	: Cytomégalovirus
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CRP	: C Reactive Protein
DRESS	: Drug Réaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms
EBV	: Virus Epstein Barr
EMP	: Exanthème Maculo-Papuleux
EM	: Erythrodermie Médicamenteuse
ELISA	: Enzyme Linked Immuno Assay
EPF	: Erythème Pigmenté Fixe
FAERS	: FDA Adverse Event Report System
FDA	: Food and Drug Administration
G-CSF	: Granulocyte colony stimulating factor
GVH	: Graft Versus Host (Réaction du greffon contre l'hôte)
HES	: Hématéine-Eosine-Safran
HHV	: Herpes Humain Virus
HLA	: Human Leukocyte Antigen (Antigène Leucocytaire Humain)
HTA	: Hypertension Artérielle
ICAM 1	: molécule d'adhésion intercellulaire 1
IDR	: Intradermoréaction
IEC	: Inhibiteur Enzyme Conversion
IL	: Interleukine
IgA	: Immunoglobuline A
IgE	: Immunoglobuline E
IgG	: Immunoglobuline G
IgIV	: Immunoglobuline Intraveineuse
IgM	: Immunoglobuline M
NET	: Nécrolyse épidermique toxique
NFS	: Numération Formule Sanguine
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PCR/ACP	: Polymerase Chain Reaction (Amplification en Chaîne par Polymérase)
PEAG	: Pustulose Exanthématique Aigue Généralisée
PPG	: psoriasis pustuleux généralisé
RCP	: Réaction Cutanée provoquée
SALT	: Système Immunitaire Associé à la Peau

SC : Syndrome de Chevauchement
SCAR : Severe Cutaneous Adverse Reaction
SCORTEN : Score for Toxic Epidermal Necrolysis (score de la nécrolyse épidermique toxique)
SL : Syndrome de Lyell
SSJ/SJS : Syndrome de Stevens Johnson
TNF : Tumor Necrosis Factor (Facteur de Nécrose Tumoral)
VCAM : Vascular Cell Adhesion Molecule (Molécule d'adhésion de cellule vasculaire)
VIH/HIV : Virus de L'immunodépression Humaine

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Nombre Annuelle d'effets indésirables des médicaments rapporté à L'OMS de 2010 à 2015.....	8
Figure 2: Mécanisme de l'hypersensibilité type I.....	16
Figure 3: Mécanisme de l'hypersensibilité type II.....	18
Figure 4: Mécanisme de l'hypersensibilité type III.....	19
Figure 5: Mécanisme de l'hypersensibilité type IV.....	22
Figure 6: Syndrome de Steven Johnson.....	28
Figure 7: Syndrome de LYELL.....	28
Figure 8: Lésion d'un syndrome de Lyell en phase d'état.....	30
Figure 9: Lésion tardive d'un syndrome de Lyell,.....	30
Figure 10: DRESS Syndrome au raltegravir.....	33
Figure 11: DRESS avec expression eczématiforme,.....	34
Figure 12: Pustulose aiguë exanthématique généralisée (PEAG).....	36
Figure 13: Pustule multiloculaire sous-cornée dans le cadre d'une pustulose exanthématique aiguë généralisée.....	36
Figure 14: Erythrodermie.....	38
Figure 15: Erythème Pigmenté Fixe.....	40
Figure 16: EPF Bulleuse.....	41
Figure 17: Érythème pigmenté fixe,.....	41
Figure 18: Erythème maculo-papuleux.....	43
Figure 19: Coupe histologique dans le cadre d'un exanthème érythémato papuleux.....	44
Figure 20: Angioœdème.....	46
Figure 21: Carte du Sénégal.....	80
Figure 22: La région de Ziguinchor.....	82
Figure 23: Courbe d'incidence en fonction des années.....	88
Figure 24: Répartition des ulcérations selon le siège de l'atteinte muqueuse (pourcentage d'observation).....	96
Figure 25: Répartition des patients selon les séquelles.....	98

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Diagnostics différentiels des exanthèmes maculo-papuleux médicamenteux [76]	51
Tableau 2 : Cartographie du département de Ziguinchor	81
Tableau 3 : Répartition des patients selon la tranche d'âge	89
Tableau 4 : Répartition des patients selon leur origine géographique	90
Tableau 5 : Répartition des patients dans la région de Ziguinchor	90
Tableau 6 : Répartition des patients selon leur profession	91
Tableau 7 : Répartition des patients selon les antécédents médicaux	92
Tableau 8 : Répartition des patients selon la forme clinique de toxidermie	93
Tableau 9 : Répartition selon les classes médicamenteuses incriminées	94
Tableau 10 : Liste des médicaments incriminés	95

Table des Matières

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE	5
1-1-Epidemiologie (dans le monde, Afrique, Sénégal).....	6
1-1-1-Epidémiologie dans le monde	6
1-1-2-Epidémiologie en Afrique	8
1-1-3-Epidémiologie au Sénégal.....	10
1-2-Physiopathologie	12
1-2-1-Rappels Physiologiques	12
1-2-2-Les mécanismes immunologiques ou immuno-allergiques	14
1-2-2-1-Type I - Hypersensibilité Immédiate :	14
1-2-2-2-Type II - Cytotoxicité Dépendante des Anticorps :	16
1-2-2-3-Type III - Hypersensibilité Immune Complexe :	18
1-2-2-4-Type IV - Mécanismes Immunologiques d'Hypersensibilité Retardée dans les Toxidermies	19
1-2-3-Les mécanismes pharmacologiques ou toxiques :	23
1-2-3-1-Des manifestations cutanées	23
1-2-3-2-Des anomalies de la pigmentation	23
1-2-3-3-Des réactions cutanées "paradoxaes" avec les biothérapies (anti-TNF- α)	24
1-2-4-Physiopathologie selon les formes cliniques	24
1-2-4-1 Nécrolyse Épidermique (SSJ, SL, SC)	24
1-2-4-2-DRESS Syndrome	25
1-2-4-3-PEAG (Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée)	25
1-2-4-4-EPF (Érythème Pigmenté Fixe)	26
1-2-4-5-Urticaire, Œdème, Anaphylaxie	26
1-3-Formes cliniques.....	27
1-3-1-Toxidermies Graves	27
1-3-1-1-Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et nécrolyse épidermique toxique (NET ou syndrome de Lyell)	27
1-3-1-2-Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS (Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms).....	32
1-3-1-3-Pustulose aiguë exanthématique généralisée (PEAG).....	35
1-3-1-4-Érythrodermie Médicamenteuse	37
1-3-2-Toxidermies Bénignes.....	38
1-3-2-1-Erythème Pigmenté Fixe.....	38
1-3-2-2-Exanthème maculo-papuleux.....	42
1-3-2-3-Urticaire, angioœdème et anaphylaxie	45

1-4-Diagnostic.....	46
1-4-1-Diagnostic Positif.....	46
1-4-2-Diagnostic Différentiel.....	48
1-4-2-1-Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et nécrolyse épidermique toxique (NET ou syndrome de Lyell)	48
1-4-2-2-Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms).....	49
1-4-2-3-Pustulose aiguë exanthématique généralisée (PEAG).....	49
1-4-2-4-Erythème Pigmenté Fixe (EPF).....	50
1-4-2-5-Exanthème maculo-papuleux (EMP).....	51
1-4-2-6-Urticaire, angioœdème et anaphylaxie	51
1-4-3-Diagnostic Etiologique.....	52
1-4-3-1-Imputabilité Médicamenteuse :.....	52
1-4-3-2-Les médicaments incriminés selon la forme clinique :.....	54
1-4-3-2-1-Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et nécrolyse épidermique toxique (NET ou syndrome de Lyell)	54
1-4-3-2-2-Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms).....	55
1-4-3-2-3-Pustulose aiguë exanthématique généralisée (PEAG).....	55
1-4-3-2-4-Erythrodermie médicamenteuse :.....	55
1-4-3-2-5-Erythème Pigmenté Fixe (EPF).....	56
1-4-3-2-6-Exanthème maculo-papuleux (EMP)	56
1-4-3-2-7-Urticaire, angioœdème et anaphylaxie	56
1-4-3-3-Test Allergologiques.....	57
1-4-3-3-1-Tests d'hypersensibilité retardée	57
1-4-3-3-2-Prick Tests Médicamenteux	59
1-4-3-3-3-Tests Intradermiques Médicamenteux	61
1-4-3-3-5-Tests Immunologiques In Vitro.....	63
1-5-Traitement	66
1-5-1-Curatifs.....	66
1-5-1-1-Buts	66
1-5-1-2-Moyens	66
1-5-1-3-Indications	69
1-5-1-3-1-Traitement des toxidermies graves	70
1-5-1-3-2-Traitement des toxidermies simples	75
1-5-2-Préventifs	75
1-5-2-1-Désensibilisation.....	75
1-5-2-2-Déclaration à la pharmacovigilance :	76
1-5-2-3-Carte d'allergie :	76

DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL	78
2-1-Objectifs	79
2-2-Type et période de l'étude	79
2-3-Cadre et lieu de l'étude.....	79
2-4-Population de l'étude.....	84
2-5-Critères d'inclusion	85
2-6-Critères de non-inclusion.....	85
2-7- Saisie et analyses des données.....	85
3-1-Aspects épidémiologiques	88
3-1-1- Incidence Hospitalière.....	88
3-1-2-Sexe.....	88
3-1-3- Age	89
3-1-4- Ethnie	89
3-1-5- Origine géographique.....	90
3-1-5-1-Repartition des patients dans la région de Ziguinchor.....	90
3-1-6-Profession.....	91
3-2-Aspects cliniques	91
3-2-1-Mode d'admission à l'hôpital	91
3-2-2-Mode de prise du médicament incriminé.....	91
3-2-3-Antécédents :	92
3-2-3-1-Antécédants de prise médicamenteuse :	92
3-2-3-2-Antécédents d'allergie et de terrain d'atopie	92
3-2-3-3-Antécédents médicaux	92
3-2-4- Forme clinique de toxidermie	92
3-2-5- Médicaments incriminés	93
3-2-5-1-selon les classes médicamenteuses	93
3-2-5-2-Liste des médicaments incriminés	94
3-2-7- Atteinte muqueuse.....	95
3-2-8-Aspects paracliniques.....	96
3-3- Aspects thérapeutiques	97
3-3-1- Mode de prise en charge	97
3-4 - Aspects évolutifs	97
3-4-1-Evolution de la toxidermie	97
3-4-2- Séquelles	98
IV-DISCUSSION	99
4-1 Aspects épidémiologiques	100
4-2 Aspects cliniques	102
4-3 Aspects thérapeutiques et évolutifs	103

CONCLUSION	105
RECOMMANDATIONS	109
Aux autorités de santé.....	109
Aux chercheurs et praticiens.....	109
Aux patients	110
REFERENCES	111
ANNEXES	127

INTRODUCTION

Les toxidermies sont l'ensemble des manifestations cutané-muqueuses secondaires à une prise de médicament par voie parentérales, entérales ou inhalées [1].

Elles se manifestent principalement sous deux formes de réactions : les réactions immuno-allergiques et les réactions pharmacologiques. Les premières impliquent une réponse inappropriée du système immunitaire à un médicament, pouvant conduire à des lésions cutanées et viscérales variées, tandis que les secondes sont directement dues aux effets du médicament sur l'organisme [2].

Ceci donnant lieu à une grande variabilité sémiologique et à une diversité de formes cliniques présentant des caractéristiques distinctes en termes de symptômes, de gravité et de pronostic. Elles sont pour la majorité des cas bénignes cependant il existe des formes graves représentant 2% des cas [3]. Ces formes graves sont représentées par le syndrome de Lyell, le DRESS syndrome, la pustulose exanthématique aiguë généralisée et l'érythrodermie. Elles mettent en jeu le pronostic vital des malades par des complications hydroélectrolytiques responsables de collapsus cardiovasculaire ou de choc hypovolémique ou de complications infectieuses à type de choc septique. Le pronostic fonctionnel est aussi engagé par le risque synéchie des muqueuses et la cécité.

L'exanthème maculo-papuleux (EMP) est la présentation clinique largement majoritaire dans toutes les séries publiées dans les pays occidentaux [4] mais il est constaté en Afrique et en Asie que la plupart des séries montrent une forte prévalence de l'érythème pigmenté fixe (EPF) [5].

Le diagnostic étiologique repose sur une démarche d'imputabilité prenant en compte la présentation clinique, la chronologie des événements et les prises médicamenteuses.

Toutes les classes médicamenteuses peuvent être responsable de toxidermies, cependant les classes médicamenteuses les plus retrouvées sont les antibiotiques, les antiépileptiques, les antinéoplasiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'allopurinol et les produits de contraste [1]. En Afrique, en dehors des antibiotiques, l'utilisation fréquente de la phytothérapie, dont la réglementation reste insuffisante, en fait une part non négligeable dans la survenue de toxidermies.

La prévalence croissante des toxidermies en fait un sujet incontournable et ceci n'est que le reflet de la montée fulgurante de l'automédication conjuguée à une augmentation exponentielle de la production et de l'accès aux médicaments qui ont largement persisté ces dernières décennies.

Cette tendance s'inscrit dans un cadre mondial où l'utilisation de médicaments est devenu très fréquente avec une prévalence des toxidermies qui serait entre 0 à 8% en milieu hospitalier [4,6]. En France, les toxidermies sont la cause de l'hospitalisation dans les services de dermatologie pour environ 1,5 % des patients [7] et représentent 1 % des consultations de dermatologie en CHU [8]. Aux états unis, elle représenterait 6% des admissions hospitalière [9]. En Afrique, les toxidermies posent des défis supplémentaires en raison des spécificités régionales comme l'utilisation des plantes médicinales, les ressources de santé limitées et la quasi-inexistence de pharmacovigilance. Au Mali, elle constituerait 5,19% des cas de consultations en dermatologie [10] et au Sénégal, une étude menée sur une période de 14 ans à Dakar a montré une prévalence de 9,2% des toxidermies en milieu hospitalier [11].

Les études portant sur les toxidermies sont rares en Afrique, et au Sénégal la plupart de ces études sont concentrées à Dakar. C'est pourquoi nous avons jugé opportun de réaliser cette étude avec comme objectif général d'évaluer le profil épidémiologique des toxidermies à Ziguinchor et comme objectifs spécifiques de déterminer l'incidence hospitalière, d'étudier les particularités cliniques des toxidermies, de déterminer les aspects thérapeutiques, d'identifier les médicaments responsables des toxidermies et

de déterminer les aspects évolutifs. Pour atteindre ces objectifs nous allons faire une première partie de revue de la littérature sur les toxidermies ensuite dans une deuxième partie élaborer notre méthodologie de recherche avant de présenter nos résultats que nous allons commenter avant de livrer nos conclusions et recommandations.

PREMIERE PARTIE :

Revue de la littérature

1-1-Epidemiologie (dans le monde, Afrique, Sénégal)

1-1-1-Epidémiologie dans le monde

Les toxidermies représentent un défi médical mondial complexe. L'épidémiologie de ces affections reflète un panorama varié et en constante évolution, façonné par une pluralité de facteurs tels que la diversité des populations, les pratiques médicales, et l'accès croissant aux médicaments. À l'échelle mondiale, les effets secondaires dû aux médicaments ont connu une augmentation significative (figure 1), parallèle à l'essor de l'automédication et à la multiplication des agents thérapeutiques. Les implications de ces réactions cutanées vont au-delà de la simple sphère médicale, touchant la qualité de vie des individus et exerçant une pression substantielle sur les systèmes de santé. Comprendre l'épidémiologie des toxidermies à l'échelle mondiale est donc impératif, non seulement pour mieux appréhender l'ampleur de ce problème de santé publique, mais aussi pour orienter les approches préventives et thérapeutiques. Dans cette perspective, cette recherche s'inscrit dans une quête plus large visant à contribuer à la compréhension globale des toxidermies, en mettant en lumière les spécificités régionales tout en considérant les tendances mondiales qui définissent cette entité dermatologique complexe.

Les données épidémiologiques sur les toxidermies varient à travers le monde, reflétant la diversité des populations, des pratiques médicales et des agents thérapeutiques. La fréquence des éruptions cutanées liées aux médicaments, principalement évaluée dans un contexte hospitalier, varie de 0 à 8 % chez les patients exposés à un médicament particulier [4,6].

Lors d'une enquête transversale dite « 1 jour donné » réalisée dans un hôpital parisien d'environ 1000 lits, parmi les 10 % de patients hospitalisés présentant au moins un effet indésirable médicamenteux, 9 % présentaient des manifestations cutanées, englobant les réactions locales et systémiques, qu'elles soient d'origine pharmacologique ou immuno-allergique [12]. En se limitant aux effets de nature immuno-allergique, la prévalence des toxidermies pourrait être d'environ 3 pour 1000 patients hospitalisés, avec une incidence plus élevée dans les services de médecine par rapport à ceux de

chirurgie [13,14]. Les toxidermies sont responsables d'environ 1,5 % des hospitalisations dans les services de dermatologie en France [7] et représentent 1 % des consultations dermatologiques dans les CHU [8].

En Suisse, entre 1974 et 1993, une étude approfondie sur les réactions cutanées indésirables aux médicaments a été menée. Cette recherche, réalisée dans des services de médecine interne, a surveillé 48 005 patients recevant des médicaments. Parmi eux, 1 317 ont présenté des réactions cutanées liées aux médicaments, principalement des exanthèmes maculopapuleux (1201 cas), de l'urticaire (78 cas) et de la vascularite (18 cas). Les pénicillines étaient les médicaments les plus fréquemment impliqués, suivies des sulfamides (souvent associés au triméthoprim) et des anti-inflammatoires non stéroïdiens [15].

Aux états unis, une étude menée entre 2009 et 2011 dans 5 centres hospitaliers a recensé 1 019 cas de toxidermies, dont 10% de formes graves. Les médicaments les plus impliqués étaient les antibiotiques (36%), les anticonvulsivants (15%), les anti-inflammatoires (13%) et les antirétroviraux (7%). Les manifestations cliniques les plus fréquentes étaient l'exanthème maculopapuleux (44%), l'urticaire (18%), le syndrome de Stevens-Johnson (8%) et le syndrome de Lyell (6%) [16].

Une autre étude portant sur les toxidermies aux états unis avec 77 789 rapports dans la base de données du système de déclaration des événements indésirables de la FDA (FAERS) a été considérés comme liés aux toxidermies, dont la Lamotrigine (6,2 %) était le médicament unique le plus signalé, suivi de l'acétaminophène (5,8 %) et de l'allopurinol (5,8 %). Les antibiotiques (20,6 %) étaient la classe de médicaments la plus signalée, suivis des antiépileptiques (16,7 %) et des antinéoplasiques (11,3 %). Au total, 1 219 médicaments ont été signalés comme étant des médicaments responsables de toxidermies dans ces rapports [17].

En Chine, une étude visant à évaluer les tendances récentes des toxidermies provenant de l'une des plus grandes bases de données hospitalière du pays a montré entre 2004 et 2008, 734 patients ont présenté des toxidermies, révélant que les trois types les plus courants de toxidermies étaient bénignes. Ce sont les éruptions semblables à l'érythème polymorphe (255 cas), l'urticaire (192 cas), et les réactions exanthémateuses (159 cas),

suivis de réactions sévères telles que le syndrome de Stevens-Johnson (58 cas), la nécrolyse épidermique toxique (29 cas), et la dermatite exfoliative (22 cas). L'allopurinol a été identifié comme le médicament le plus fréquemment associé à toutes les éruptions cutanées, suivi de l'amoxicilline, des céphalosporines, des agents antépileptiques et des agents antipyrétiques/analgésiques [18].

Ces données soulignent la nécessité d'une compréhension approfondie des spécificités régionales pour guider les stratégies de prévention et de prise en charge des toxidermies à l'échelle mondiale.

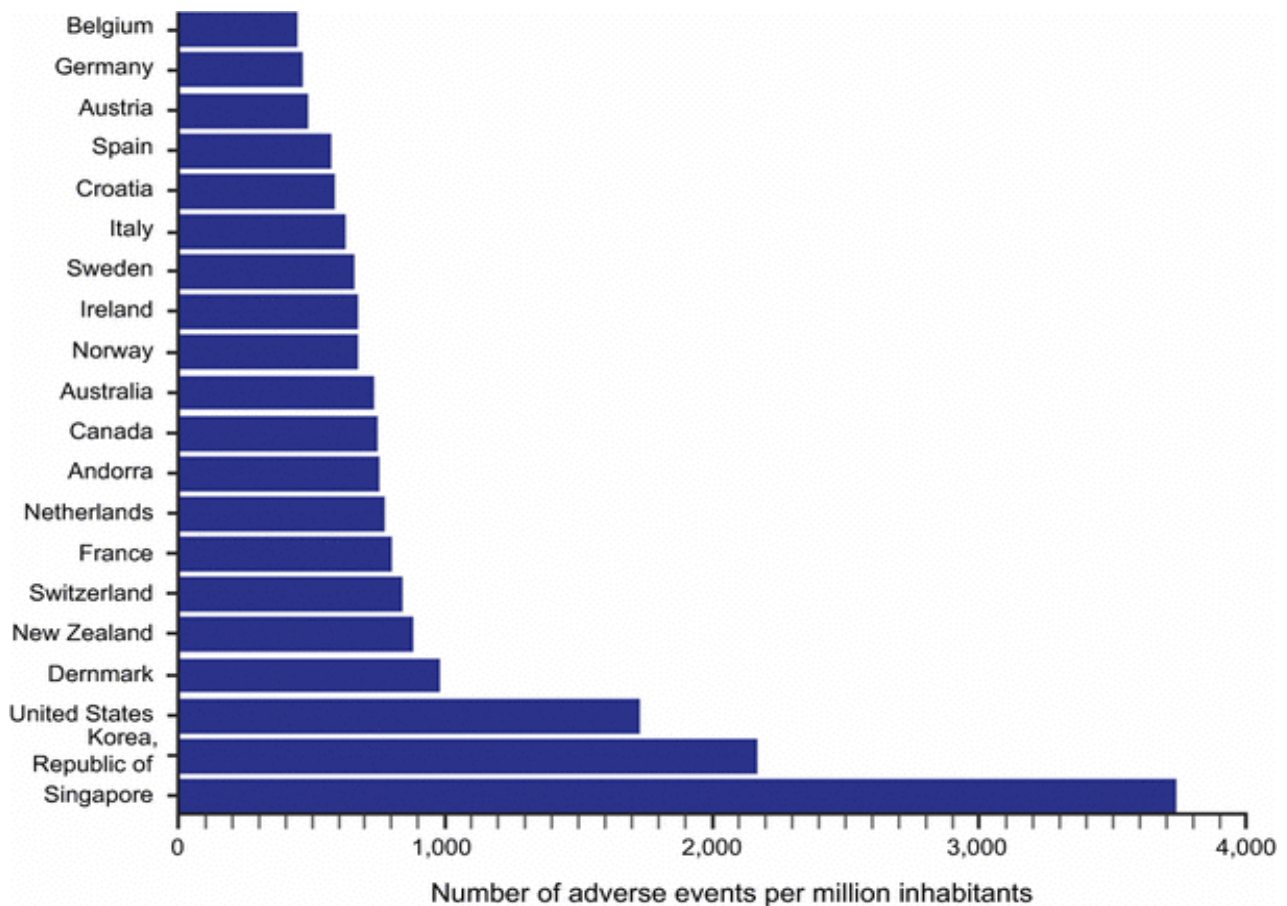


Figure 1 : Nombre Annuelle d'effets indésirables des médicaments rapporté à L'OMS de 2010 à 2015

(inclus ; par millions d'habitants) ; Annual number of adverse drug reactions reported to the World Health Organization from 2010 to 2015 (inclusive ; per million inhabitants) [19].

1-1-2-Epidémiologie en Afrique

L'épidémiologie des toxidermies en Afrique présente un tableau complexe influencé par divers facteurs, allant des pratiques médicales aux particularités régionales. Les études épidémiologiques sur les réactions cutanées indésirables aux médicaments en

Afrique sont souvent limitées, mais les quelques données disponibles soulignent l'importance croissante de ce problème de santé publique sur le continent.

En Afrique, l'utilisation fréquente de la phytothérapie, conjuguée au manque de régulation du marché pharmaceutique, notamment le commerce illégal de médicaments, contribue à la complexité de l'épidémiologie des toxidermies. Les plantes médicinales, bien que largement utilisées, ne sont souvent pas soumis aux mêmes normes de contrôle que les médicaments conventionnels, augmentant ainsi le risque de réactions indésirables. De plus, le commerce illégal de médicaments peut entraîner l'accès à des produits contrefaits ou de qualité douteuse, accroissant le risque de toxidermies.

Un autre défi majeur réside dans la quasi-inexistence de déclarations à la pharmacovigilance des effets secondaires des médicaments en Afrique. Le sous-développement des systèmes de surveillance rend difficile la collecte systématique et l'analyse des données sur les réactions indésirables aux médicaments. Cette lacune dans la déclaration des effets secondaires limite la compréhension globale de l'épidémiologie des toxidermies et entrave la mise en place de mesures préventives et correctives adaptées.

Les différents statistiques rencontrés révèlent une réalité complexe et diversifiée à travers différents pays, chacun présentant des caractéristiques spécifiques.

Au Mali, les toxidermies représentent 5,19% de cas en consultation en milieu dermatologique [10], la prévalence de l'affection a augmenté avec la pandémie du sida. Une étude réalisée sur les toxidermies dans le milieu hospitalier à Bamako sur 61 cas de toxidermies avait montré un âge moyen de 28 ans avec des extrêmes de 18 ans et 77 ans. L'automédication était la plus souvent retrouvée dans 51% des cas. Les manifestations toxidermies prédominantes étaient L'érythème pigmenté fixe (30,6%) ; l'acné (27%) ; l'érythème polymorphe (16,5%). Les médicaments incriminés étaient

les antalgiques (12,6%) ; les AINS (12,6%) ; les ARV (13,6%) ; les sulfamides (9,5%) ; les bêtalactamines (7,4%) ; les anticonvulsivants (5,2%). La mortalité était de 2,3% [20].

Au Maroc, plusieurs études rétrospectives ont approfondi la compréhension des toxidermies. Elles ont démontré que les antibiotiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) étaient les principaux coupables, provoquant des manifestations cliniques graves chez les enfants [21]. Des cas de syndrome de Lyell ont été observés, soulignant la sévérité potentielle de certaines toxidermies [22].

Au Bénin, une étude transversale rétrospective menée de 1998 à 2009 a porté sur 232 cas de toxidermies, révélant une implication significative des sulfamides anti-infectieux (52,38%). Les formes cliniques prédominantes étaient l'érythème pigmenté fixe (45,71%), l'exanthème maculo-papuleux (17,14%), le syndrome de Stevens-Johnson (14,28%), et l'urticaire (8,57%) [23].

À Madagascar, une étude ciblant les toxidermies liées à la Carbamazépine a mis en évidence une proportion de 1,82% sur 3622 dossiers de patients. Les résultats ont révélé une prédominance féminine, une fréquence plus élevée chez les jeunes adultes, et diverses formes cliniques, dont le syndrome de Lyell et le DRESS syndrome [24].

Ces résultats mettent en évidence la diversité des toxidermies en Afrique, reflétant des contextes nationaux spécifiques et soulignant l'importance de comprendre ces nuances pour élaborer des stratégies de prévention et de traitement adaptées à chaque région.

1-1-3-Epidémiologie au Sénégal

L'épidémiologie des toxidermies au Sénégal présente des spécificités importantes, illustrées par plusieurs études menées dans divers centres hospitaliers du pays. Cependant, il est crucial de noter que la majorité des recherches épidémiologiques sur

les toxidermies au Sénégal sont actuellement concentrées dans la capitale, Dakar, soulignant ainsi la nécessité impérieuse de diversifier cette approche pour obtenir une compréhension plus représentative des caractéristiques de ces réactions cutanées dans l'ensemble du pays.

Une étude étalée sur 14 ans (2005-2019) portant sur 142 cas à l'hôpital Astride Le Dantec de Dakar sur les nécrolyses épidermiques a souligné que le syndrome de Lyell représentait 56,3%, suivi du SSJ à 28,9% et du SC à 14,8%. Le phénobarbital (19%), le sulfaméthoxazole-triméthoprime (10,6), et le paracétamol (10,6%) figuraient parmi les médicaments les plus incriminés avec une prédominance féminine [25].

Une analyse sur neuf mois, de mars à novembre 2018, portant sur les toxidermies au paracétamol et AINS a identifié 15 cas dans le centre de référence de dermatologie de l'HALD et dans la clinique SUMA à Dakar. Le paracétamol (37%) et l'ibuprofène (27%) étaient les médicaments les plus incriminés, entraînant principalement des manifestations d'urticaire, d'exanthème maculopapuleux, et de syndrome de Stevens-Johnson. L'âge moyen de survenue était de 32,9 ans [26].

Une étude rétrospective transversale sur une période de 14 ans (janvier 2001 à décembre 2015) portant sur 200 cas de toxidermies hospitalisées à Dakar a révélé une fréquence de 9,2%. Les antibiotiques (38,7%), les antalgiques (15,3%), les anticonvulsivants (13,1%), les antirétroviraux (11,7%), les antituberculeux (9,5%), et les plantes médicinales (11,7%) étaient les principaux médicaments incriminés. Les toxidermies bulleuses, représentées par le syndrome de Stevens Johnson/Lyell, étaient les plus fréquentes, avec une évolution favorable dans 62,5% des cas, mais avec un taux de décès de 12% [11].

Enfin, une étude sur les manifestations buccales des toxidermies, axée sur les patients atteints de SSJ, de SL, et du syndrome de chevauchement (SC), a souligné une étiologie médicamenteuse dans 68,1% des cas, avec une forte incidence d'antibiotiques (34,3%). Les manifestations buccales étaient prédominantes dans 62% des cas [27].

Ces études détaillées mettent en lumière la complexité des toxidermies au Sénégal et soulignent la nécessité d'une surveillance continue pour une meilleure compréhension et prise en charge. En outre, ces données soulignent la nécessité de prendre en compte des facteurs tels que l'utilisation de médicaments traditionnels, le commerce illégal de médicaments, et la sous-déclaration des effets secondaires pour une approche holistique de la gestion des toxidermies au Sénégal.

1-2-Physiopathologie

La diversité des mécanismes physiopathologiques sous-jacents aux toxidermies reflète la variabilité des réponses immunitaires et pharmacologiques possibles. Comprendre ces mécanismes devient impératif non seulement pour identifier précisément les responsables des réactions cutanées indésirables, mais aussi pour élaborer des approches thérapeutiques individualisées. Pour cela nous allons aborder ce chapitre en faisant un rappel physiologique.

1-2-1-Rappels Physiologiques

Le Système Immunitaire Associé à la Peau (SALT), aussi connu sous le nom de tissu lymphoïde associé à la peau, est une composante importante du système immunitaire localisé dans la peau. Il joue un rôle crucial dans la défense de l'organisme contre les agents pathogènes et les substances étrangères qui entrent en contact avec la peau.

Le SALT est composé de diverses cellules immunitaires qui interagissent de manière coordonnée pour assurer une réponse immunitaire efficace. Les principales cellules impliquées dans la réponse immunitaire cutanée comprennent :

Kératinocytes : Ces cellules épithéliales constitutives de la peau ont un rôle majeur en sécrétant des cytokines, notamment celles qui régulent l'inflammation. Elles expriment

des molécules telles que l'ICAM-1 (molécule d'adhésion intercellulaire 1) et HLA classe II, contribuant ainsi à l'activation des cellules immunitaires.

Cellules de Langerhans : Ces cellules présentes dans l'épiderme sont des cellules dendritiques. Elles contiennent la protéine S100, et expriment HLA classe II, CD1, CD11a, et CD18. Les cellules de Langerhans jouent un rôle crucial dans la présentation antigénique, capturant les antigènes et les présentant aux lymphocytes T.

Cellules dendritiques dermiques : Ces cellules polymorphes, en particulier les cellules dendritiques pseudolangerhansiennes, jouent également un rôle essentiel dans la présentation antigénique. Elles participent à l'activation des lymphocytes T en présentant les antigènes.

Lymphocytes T : Les lymphocytes T cutanés, en particulier les auxiliaires, reconnaissent spécifiquement les antigènes présentés par les cellules présentatrices d'antigènes, déclenchant ainsi une cascade de réponses inflammatoires. Cela comprend la prolifération et l'activation d'autres lymphocytes T, lymphocytes B, cellules monocytaires, kératinocytes, cellules endothéliales, et granulocytes.

Lymphocytes B : Les lymphocytes B présents dans la peau portent à leur surface des immunoglobulines ainsi que le récepteur du complexe BCR (B-cell receptor). Ils jouent un rôle dans la réponse immunitaire en produisant des anticorps, entraînant la prolifération de cellules effectrices et de cellules mémoires.

Granulocytes : Ces cellules, comme les neutrophiles, sont recrutées vers les zones inflammatoires de la peau, participant à la réponse immunitaire en éliminant les agents pathogènes.

Cellules endothéliales : Les cellules endothéliales sont cruciales dans le processus de « homing », guidant les cellules immunitaires vers les zones d'inflammation.

Lorsqu'activées, elles expriment des molécules telles que la selectine E, la selectine P, VCAM-1, et ICAM-1.

La collaboration étroite de ces cellules dans le SALT permet une réponse immunitaire efficace, mais toute dysrégulation peut conduire à des réponses inflammatoires inappropriées, contribuant aux maladies cutanées, y compris les réactions cutanées aux médicaments. En comprenant la collaboration étroite des cellules du SALT, nous pouvons désormais explorer les mécanismes physiopathologiques complexes qui sous-tendent les toxidermies, mettant en évidence la variété des réponses immunitaires et pharmacologiques possibles.

1-2-2-Les mécanismes immunologiques ou immuno-allergiques

Ils sont à l'origine des manifestations les plus largement impliquées ou rapportées dans la littérature. Leur classification repose encore aujourd'hui sur les 4 groupes définis par Gell et Coombs :

1-2-2-1-Type I - Hypersensibilité Immédiate :

Dans les réactions de type I des toxidermies, le processus débute par la synthèse d'anticorps IgE spécifiques dirigés contre l'haptène médicamenteux. Lors de la première exposition au médicament, ces IgE sont fixées sur les récepteurs de forte affinité (FcεRI) présents à la surface des mastocytes et des polynucléaires basophiles. Lors de l'administration ultérieure du même médicament, l'haptène se fixe sur les IgE déjà fixées, créant un pontage entre plusieurs IgE spécifiques, ce qui entraîne une activation des mastocytes et des basophiles, provoquant leur dégranulation (figure 2).

La dégranulation libère des médiateurs chimiques, notamment l'histamine, dans les tissus environnants. L'histamine est responsable de la cascade d'événements conduisant

à des manifestations cliniques telles que des réactions anaphylactiques, des œdèmes de Quincke et des cas d'urticaire.

Ces réponses rapides et parfois sévères sont caractéristiques des réactions d'hypersensibilité immédiate de type I. La libération massive d'histamine entraîne une vasodilatation, une augmentation de la perméabilité vasculaire entraînant un recrutement de plasma dans le derme, puis à une synthèse en 3 à 6 heures de leucotriènes et prostaglandines (Propriétés inflammatoires locales) et enfin à une synthèse de cytokines et chimiokines en 12 à 24 heures qui aboutit au recrutement de leucocytes du sang dans le derme [2].

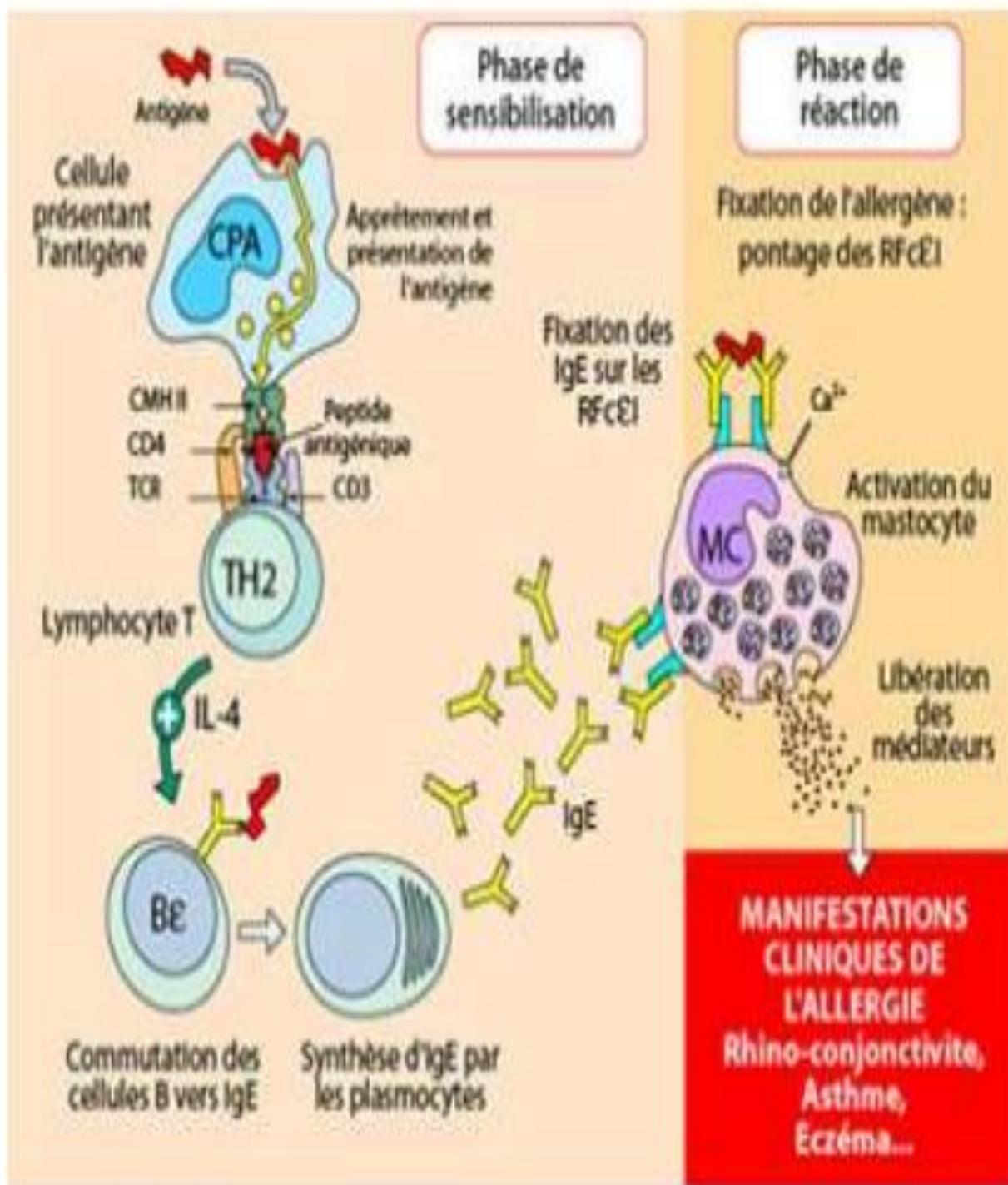


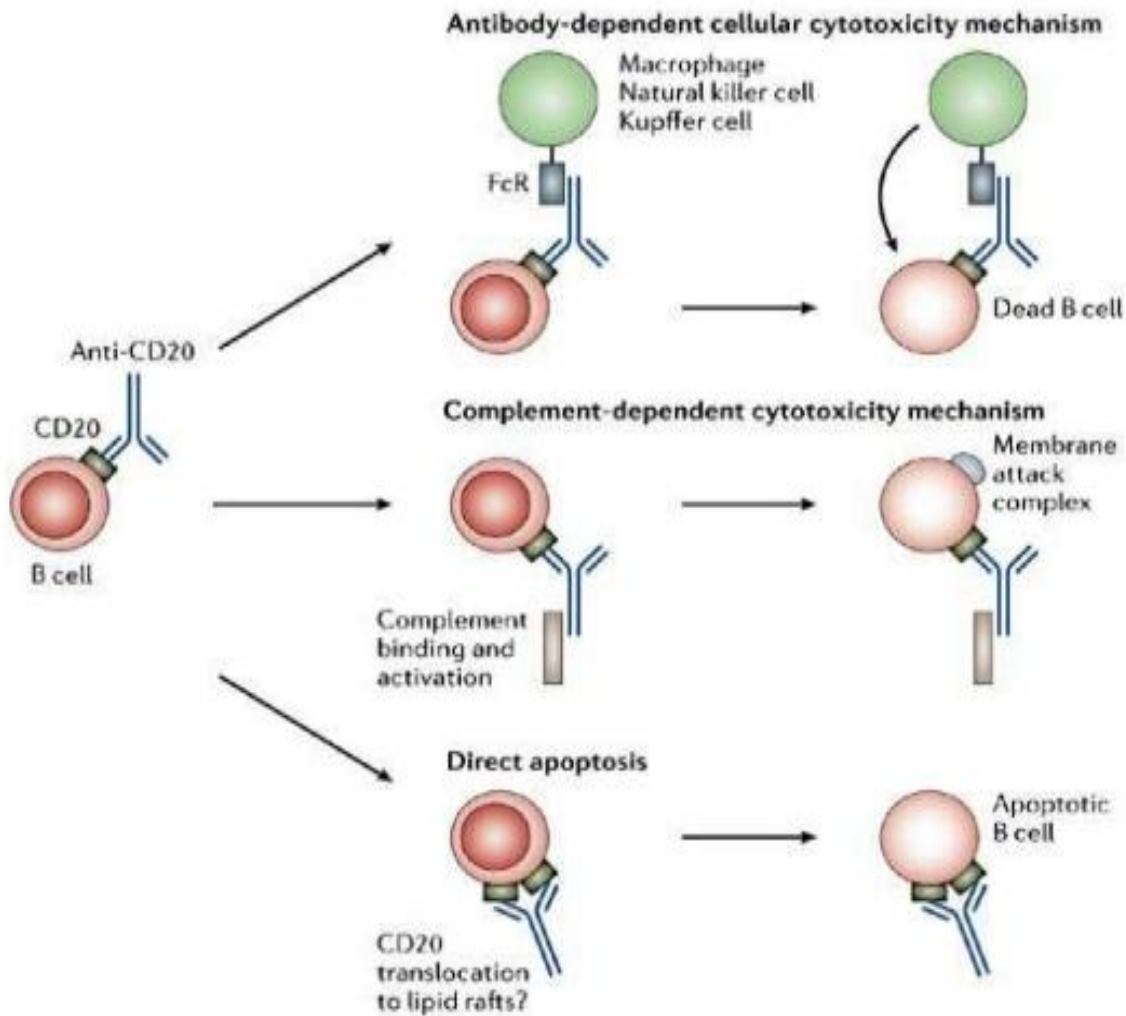
Figure 2: Mécanisme de l'hypersensibilité type I [28]

1-2-2-2-Type II - Cytotoxicité Dépendante des Anticorps :

Les réactions de type II dans les toxidermies impliquent généralement une réaction d'hypersensibilité cytotoxique. Lorsque des médicaments spécifiques se lient aux antigènes présents à la surface des cellules cutanées, des anticorps IgG ou IgM sont

produits. Ces anticorps se fixent ensuite sur ces cellules, provoquant leur destruction par des mécanismes tels que la lyse cellulaire induite par le complément ou la cytotoxicité médiée par cellules dépendantes des anticorps (ADCC) (figure3).

Dans le contexte des toxidermies, cette destruction des cellules cutanées peut contribuer aux manifestations telles que le pemphigus, la thrombopénie, et le purpura. Ces réactions résultent souvent de la production d'anticorps dirigés contre des structures normales du corps. Dans le cas du pemphigus, les anticorps peuvent cibler les protéines d'adhérence cellulaire, provoquant un décollement des cellules cutanées. La thrombopénie et le purpura peuvent découler de la formation de complexes immuns entre les médicaments et les plaquettes sanguines, déclenchant une réaction inflammatoire et conduisant à la destruction des plaquettes, entraînant des problèmes de coagulation et des manifestations cutanées [2].



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Drug Discovery

Figure 3: Mécanisme de l'hypersensibilité type II [28]

1-2-2-3-Type III - Hypersensibilité Immune Complexe :

Les réactions de type III dans les toxidermies impliquent le couplage d'anticorps IgG ou IgM spécifiques avec un haptène médicamenteux, formant des complexes immuns de taille intermédiaire. Ces complexes peuvent circuler dans les vaisseaux sanguins, déclenchant l'activation des compléments. Les produits de cette activation servent de médiateurs chimiotactiques, attirant les polynucléaires neutrophiles. L'afflux de ces cellules, combiné à l'altération des parois endothéliales, conduit à l'extravasation de

cellules inflammatoires et de globules rouges. Ces événements contribuent aux lésions histologiques et aux vascularites leucocytoclasiques observées (figure4).

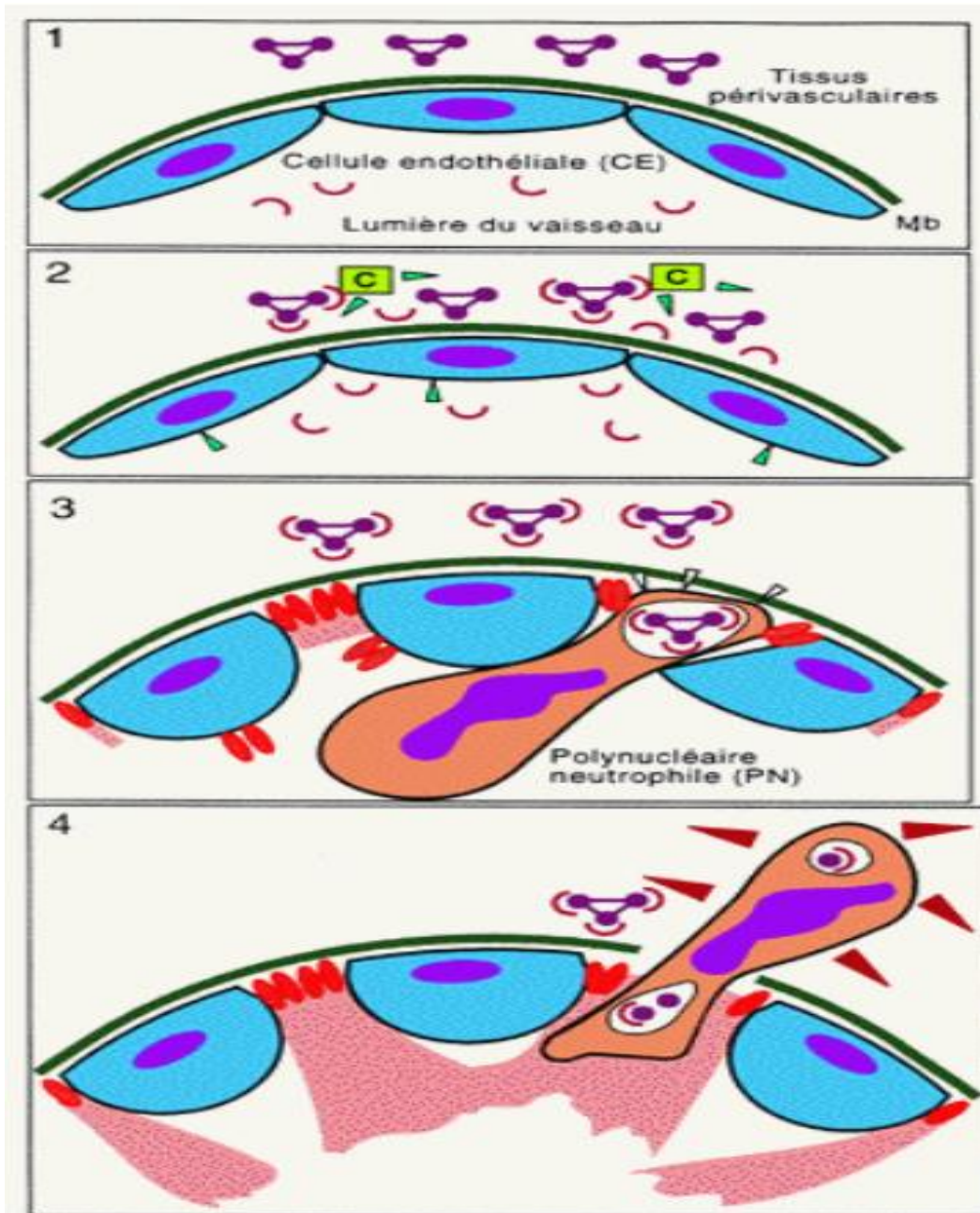


Figure 4: Mécanisme de l'hypersensibilité type III [28]

1-2-2-4-Type IV - Mécanismes Immunologiques d'Hypersensibilité Retardée dans les Toxidermies :

Les toxidermies de mécanisme immuno-allergique sont majoritairement de type IV, retardé. Au sein de ce groupe, une classification en 4 sous-groupes (de IVa à IVd) a été

proposée en fonction du profil lymphocytaire, des cytokines et des cellules effectrices impliquées afin de rendre compte des différentes présentations cliniques au sein de ce groupe [29] (figure5). Ces mécanismes consistent à :

Sensibilisation Initiale :

Capture Antigénique : Lors du contact initial avec un médicament, les cellules cutanées, en particulier les cellules de Langerhans, captent les antigènes spécifiques du médicament.

Présentation Antigénique : Ces cellules présentent ensuite ces antigènes aux lymphocytes T spécifiques.

Activation des Lymphocytes T :

Réponse CD4+ Auxiliaire : Les lymphocytes T CD4+ auxiliaires reconnaissent les antigènes du médicament présentés par les cellules cutanées.

Réponse CD8+ Cytotoxique : Activation des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques, qui attaquent directement les cellules cutanées présentant des antigènes provoquant des dommages cellulaires directs.

Réponse Inflammatoire :

Libération de Cytokines : Les lymphocytes T libèrent des cytokines pro-inflammatoires telles que l'interféron-gamma et le TNF-alpha.

Recrutement Cellulaire : Les macrophages et d'autres cellules inflammatoires sont recrutés vers le site d'inflammation.

Réponse T CD4+ et Homing :

Amplification Inflammatoire : Les cellules T CD4+ contribuent à l'amplification de la réponse inflammatoire, intensifiant les manifestations cliniques.

Homing des Cellules Inflammatoires : Les cellules endothéliales activées favorisent le "homing" des cellules inflammatoires vers les zones d'inflammation cutanée.

Il est crucial de noter que les lymphocytes T jouent un rôle essentiel dans la réponse immunitaire cutanée. Ces lymphocytes T, en particulier les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques et les lymphocytes T CD4+ auxiliaires, interagissent de manière étroite avec les cellules de la jonction dermo-épidermique et les kératinocytes de l'assise basale de l'épiderme.

Interaction avec les Kératinocytes :

Les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques peuvent reconnaître les antigènes spécifiques présents à la surface des kératinocytes. Cette interaction provoque une cascade de réactions, y compris la libération de cytokines pro-inflammatoires.

Effets sur les Kératinocytes :

La liaison des lymphocytes T aux kératinocytes peut entraîner une activation et une libération de cytokines telles que l'interféron-gamma.

Cela peut induire la liquéfaction, la vacuolisation et la dyskératose des kératinocytes.

Nécrose Cellulaire Satellite :

Les formes sévères de toxidermie peuvent présenter une nécrose cellulaire satellite.

Cela se manifeste par la présence de kératinocytes nécrotiques en contact étroit avec les lymphocytes T.

Ces zones de nécrose cellulaire sont souvent observées autour des lésions cutanées.

Clivage Épidermique et Nécrose Toxique :

Dans les cas graves, une toxidermie peut conduire à un clivage épidermique, caractérisé par la séparation des couches de l'épiderme.

La nécrose toxique complète peut survenir, entraînant une perte de l'intégrité de l'épiderme [2].

Les toxidermies de mécanisme immuno-allergique, principalement de type IV, révèlent une diversité significative. Les altérations cellulaires et histologiques soulignent la

complexité des réponses immunitaires cutanées orchestrées par les lymphocytes T dans ces toxidermies. Ces interactions avec les cellules cutanées contribuent à la variété des manifestations cliniques, caractérisant des réactions telles que l'EMP, l'EPF, le SSJ, la NET, et la PEAG.

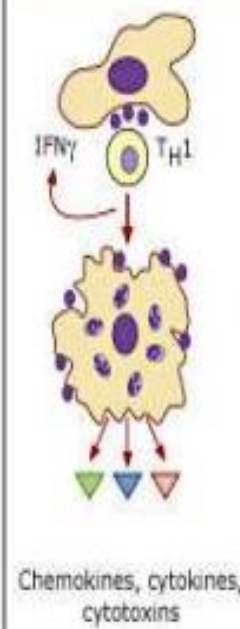
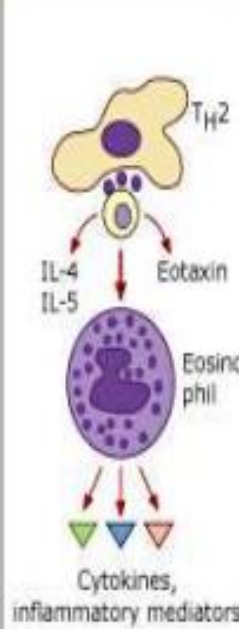
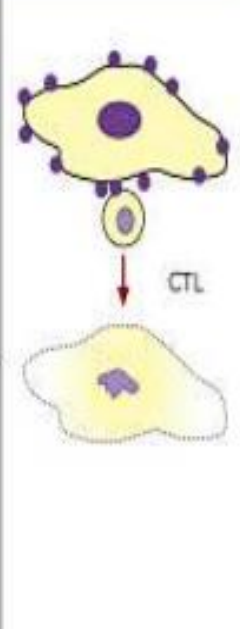
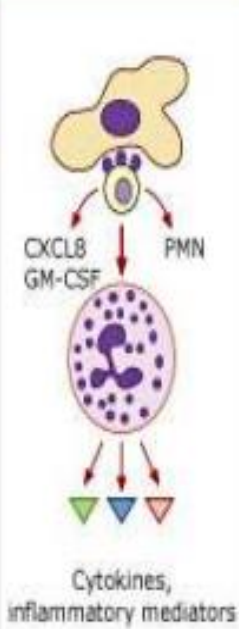
Type	Type IVa	Type IVb	Type IVc	Type IVd
Cytokines	IFN γ , TNF α (T _H 1 cells)	IL-5, IL-4/IL-13 (T _H 2 cells)	Perforin/granzyme B (CTL)	CXCL8, GM-CSF (T cells)
Antigen	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Cell-associated antigen or direct T cell stimulation	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation
Cells	Macrophage activation	Eosinophils	T cells	Neutrophils
Pathomechanism	 <p>Chemokines, cytokines, cytotoxins</p>	 <p>Cytokines, inflammatory mediators</p>	 <p>Cytokines, inflammatory mediators</p>	 <p>Cytokines, inflammatory mediators</p>
Example	Tuberculin reaction, contact dermatitis (with IVc)	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis Maculopapular exanthema with eosinophilia	Contact dermatitis Maculopapular and bullous exanthema hepatitis	AGEP Behçet disease

Figure 5: Mécanisme de l'hypersensibilité type IV [28]

Après avoir examiné en détail les mécanismes immuno-allergiques, orientons notre regard vers les aspects pharmacologiques, où certains médicaments peuvent avoir des effets directs sur les cellules cutanées en fonction de leur structure chimique.

1-2-3-Les mécanismes pharmacologiques ou toxiques :

Certains médicaments peuvent avoir des effets directs sur les cellules cutanées en fonction de leur structure chimique [1]. On peut avoir par exemple :

1-2-3-1-Des manifestations cutanées :

Sécheresse cutanée :

Les rétinoïdes, tels que l'isotrétinoïne, peuvent induire une sécheresse cutanée en diminuant la production de sébum. Cet effet est souvent dose-dépendant et peut apparaître après quelques semaines de traitement.

Alopécie :

Certains cytostatiques, comme la chimiothérapie, entraînent une alopécie en ciblant les cellules à division rapide, y compris les cellules du follicule pileux. Ce phénomène est souvent dose-dépendant et réversible après l'arrêt du traitement.

Folliculites :

Les anti-EGF (facteur de croissance épidermique) utilisés en cancérologie peuvent provoquer des folliculites en affectant la régénération des follicules pileux.

1-2-3-2-Des anomalies de la pigmentation :

Accumulation du médicament dans la peau :

Certains médicaments, comme l'amiodarone utilisé en cardiologie, peuvent s'accumuler dans la peau et provoquer des anomalies de la pigmentation. La sévérité dépend souvent de la dose cumulée sur le temps.

Modification de la synthèse de la mélanine :

Certains médicaments peuvent interférer avec la synthèse normale de la mélanine, entraînant des changements pigmentaires. La minocycline, un antibiotique, est connue pour provoquer une pigmentation bleu-grisâtre de la peau, des dents et des muqueuses.

1-2-3-3-Des réactions cutanées "paradoxaes" avec les biothérapies (anti-TNF- α) :

Implication de pathologies cutanées réceptives aux anti-TNF- α :

Les biothérapies, telles que les anti-TNF- α utilisées dans les maladies auto-immunes, peuvent parfois entraîner des exacerbations inattendues de pathologies cutanées préexistantes, telles que le psoriasis. Cela peut être lié à des mécanismes immunologiques complexes.

Bien que ces biothérapies soient souvent utilisées pour traiter des conditions cutanées spécifiques, des réponses inattendues peuvent se produire pendant le traitement, nécessitant une gestion clinique appropriée [1].

1-2-4-Physiopathologie selon les formes cliniques :

Les diverses formes cliniques de toxidermies reflètent la complexité des réponses immunitaires et des mécanismes physiopathologiques :

1-2-4-1 Nécrolyse Épidermique (SSJ, SL, SC) :

La physiopathologie du syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), de la nécrolyse épidermique toxique (NET), et du syndrome de chevauchement (SC) repose sur une réaction cytotoxique spécifique impliquant le complexe majeur d'histocompatibilité de classe I pour un médicament donné. Les lymphocytes T CD8⁺ activés produisent des

cytokines telles que l'interféron gamma, le TNF- α , et le Fas-ligand. Ces cytokines entraînent la production de facteurs comme le granzyme B et la granulysine, conduisant à une apoptose massive des kératinocytes. Les concentrations de granulysine dans le liquide de bulles sont corrélées à la sévérité du décollement cutané. Certains groupes HLA ont été associés à des médicaments spécifiques dans ces syndromes, suggérant une prédisposition génétique. Par exemple, l'association entre HLA-B*5801 et allopurinol en Chine Han [30] d'autre part, entre HLA-B*1502 et carbamazépine [31]. En Europe, une étude a mis en évidence une association entre HLA-B*5801 et allopurinol dans 61 % des cas, à un moindre degré entre HLA-B*38 et sulfaméthoxazole ou lamotrigine, HLA-B*73 et oxycam, mais aucun lien entre HLA-B*1502 et carbamazépine sauf chez les patients ayant des origines asiatiques [32].

1-2-4-2-DRESS Syndrome :

La physiopathologie du syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et manifestations systémiques (DRESS) reste discutée. Une hypothèse actuelle propose une association entre une réaction d'hypersensibilité retardée et une réactivation virale [33]. Les lymphocytes T spécifiques du médicament, en association avec une réactivation virale (notamment HHV6, HHV7, EBV, CMV), induisent une expansion oligoclonale T, conduisant à une forte implication des polynucléaires éosinophiles. Certains médicaments, comme l'abacavir, montrent une prédisposition génétique avec des associations HLA spécifiques.

1-2-4-3-PEAG (Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée) :

La physiopathologie de la PEAG est encore mal connue, suggérant une libération de cytokines activant les polynucléaires neutrophiles par les lymphocytes T spécifiques du médicament (IL 3, IL 8, G-CSF) [1].

1-2-4-4-EPF (Érythème Pigmenté Fixe) :

La physiopathologie de l'EPF implique une hypersensibilité retardée avec des lymphocytes T CD8+ mémoires persistants dans l'épiderme de la peau atteinte. Lors de la réintroduction de l'allergène, ces cellules prennent transitoirement un profil cytotoxique NK, entraînant une nécrose kératinocytaire. La présence de lymphocytes T régulateurs CD4+ limite les dommages tissulaires et l'extension de l'atteinte cutanée [2].

1-2-4-5-Urticaire, Œdème, Anaphylaxie :

Les réactions immuno-allergiques de type I, impliquant des IgE ou IgG spécifiques, sont responsables d'environ 5 % des cas d'urticaire ou d'œdème médicamenteux, avec un risque d'anaphylaxie. Dans 95 % des cas, l'urticaire ou l'œdème médicamenteux est d'origine pharmacologique non immuno-allergique [34]. La vasodilatation résulte de la libération directe de médiateurs tels que l'histamine, la bradykinine ou les leucotriènes.

La physiopathologie des toxidermies est un domaine vaste et complexe, mettant en lumière une diversité de mécanismes immunologiques et pharmacologiques. Les réponses immunitaires, qu'elles soient médiées par des lymphocytes T, des complexes immuns, ou des médiateurs chimiques, illustrent la complexité des interactions entre les médicaments et le système immunitaire cutané. Les avancées dans la compréhension des liens génétiques, des réactions d'hypersensibilité retardée, et des réponses immunitaires immédiates ont permis d'établir des associations clés entre certains médicaments et des entités spécifiques de toxidermies. Cette diversité de mécanismes souligne l'importance d'une approche holistique pour l'évaluation et la gestion des toxidermies, allant au-delà de la simple cessation du médicament incriminé. En ce sens, les tests cutanés émergent comme des outils cruciaux, offrant des

perspectives prometteuses pour une identification plus précise des responsables et une prise en charge individualisée des patients.

1-3-Formes cliniques

1-3-1-Toxidermies Graves

1-3-1-1-Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et nécrolyse épidermique toxique (NET ou syndrome de Lyell)

Les SJS/NET se caractérisent par des décollements bulleux cutanéomuqueux secondaires à une apoptose kératinocytaire. La distinction entre SJS et NET se fait en fonction du pourcentage de surface corporelle décollée-décollable : SJS < 10 %, syndrome de chevauchement 10 à 30 %, et NET > 30 %. Le délai de survenue est de 4 à 28 jours après l'introduction de novo du médicament en cause [35].

L'atteinte cutanée : Le syndrome de Lyell débute une dizaine de jours après le début du traitement inducteur par un syndrome pseudo-grippal avec rapidement des signes muqueux : conjonctivite bilatérale, dysphagie haute, et en 24 à 48h apparaissent les signes cutanés.

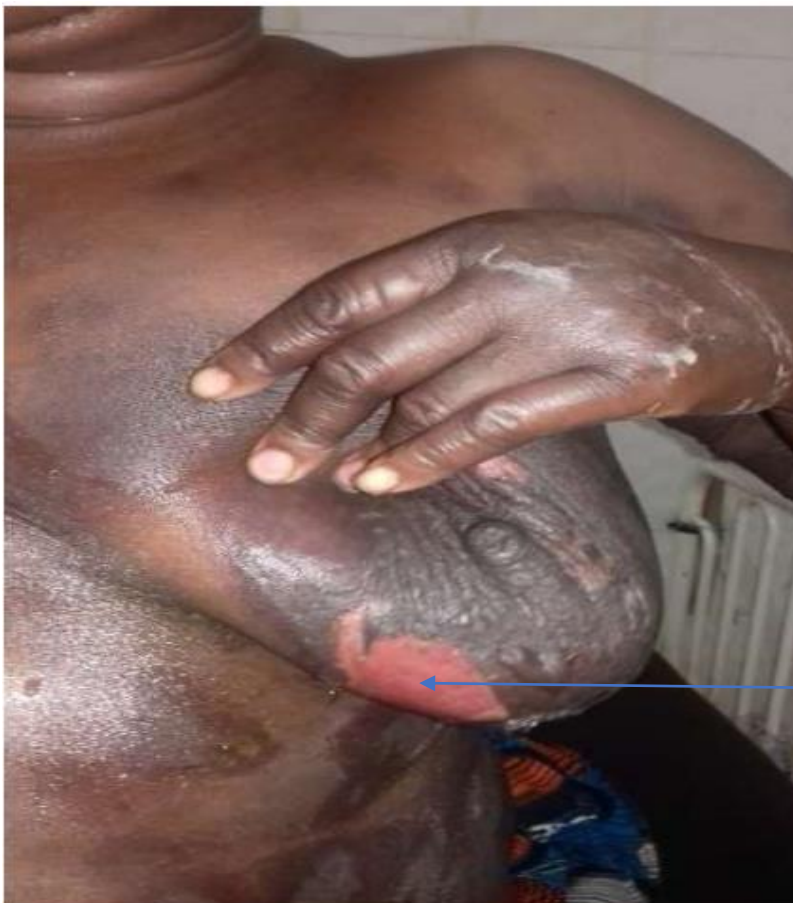
L'éruption initiale est douloureuse et fébrile, prédominant au tronc et aux racines des membres, faites de macules érythémateuses purpuriques et de cocardes atypiques ou pseudococardes en raison des bords moins réguliers et non œdémateux.

Plus rarement l'éruption initiale est faite d'un exanthème scarlatiniforme. Les lésions s'étendent en deux à trois jours, parfois en quelques heures et rarement en une semaine. Il réalise un décollement en « linge mouillé » (figure7) ; sur les zones érythémateuses non encore décollées, le frottement de la peau induit un détachement de l'épiderme c'est le signe de Nikolsky. L'épiderme entier se décolle, en particulier dans les zones de pression ou les zones traumatisées, et fait place à un derme rouge suintant. L'extension de l'épidermolyse doit être appréciée car elle constitue un facteur pronostic essentiel. Elle est exprimée en % de la surface cutanée en utilisant les mêmes tables que pour les brûlés : règle des 9 de Wallas



**Lésion
crouteuse des
lèvres**

Figure 6: Syndrome de Steven Johnson [36]



**Décollement en
« linge mouillée »**

Figure 7: Syndrome de LYELL [36]

L'atteinte muqueuse : 85 à 95% Elle est quasi constante, elle précède souvent les lésions cutanées de 1 à 3 jours. Toutes les muqueuses peuvent être atteintes, notamment oropharyngée, oculaire, génitale et anale. Elle est faite d'érosions douloureuses responsables de lésions croûteuses des lèvres, d'une hyper sialorrhée, de photophobie et de brûlures mictionnelles. Elle est responsable d'une anorexie totale [37].

Atteinte génitale : On note des érosions et d'ulcérations vulvovaginales responsables de douleurs, brûlures, prurit, sécheresse ou écoulement purulent, avec une évolution compliquée par des cicatrices synéchiants et un phimosis [38].

Atteinte oculaire : Elle est marquée par l'adhérence des paupières, perte des cils, une conjonctivite bilatérale. Les principales complications sont : la cécité, le symblépharon, l'entropion, le trichiasis et le syndrome sec.

Atteinte extra dermatologiques :

– *Les signes généraux* : Elles se manifestent par la fièvre ou l'hypothermie, l'asthénie, l'anxiété, l'agitation et confusion traduisant un trouble hémodynamique ou un sepsis.

– *Atteinte respiratoire* : Cette atteinte se manifeste par une dyspnée, de l'hypoxémie sévère par encombrement bronchique dans 27% des cas.

– *Atteinte rénale* : Elle se manifeste par une insuffisance rénale fonctionnelle (39%) ou organique

– *Atteinte digestive* : On note une dysphagie, des douleurs abdominales, les diarrhées et méléna, le rectorragie et une hépatite grave dans 10% des cas.

– *Atteinte hématologique* : Cette atteinte est caractérisée par une lymphopénie (90%), une neutropénie (30%), et une thrombopénie.

– *Autres* : troubles hydroélectrolytiques (hypophosphatémie), une hyperamylasémie secondaire à la nécrose des glandes salivaires, une cytolysé hépatique sont possibles.

Histologie (figure8 et 9) :

L'examen d'une lésion montre une nécrose kératinocytaire par apoptose de l'épiderme, qui lorsqu'elle touche toute la hauteur de l'épiderme, est corrélée à la mortalité [39]. La nécrose est associée à un infiltrat mononucléé modéré dermique superficiel et périvasculaire à prédominance CD8⁺.

L'immunofluorescence directe est négative.

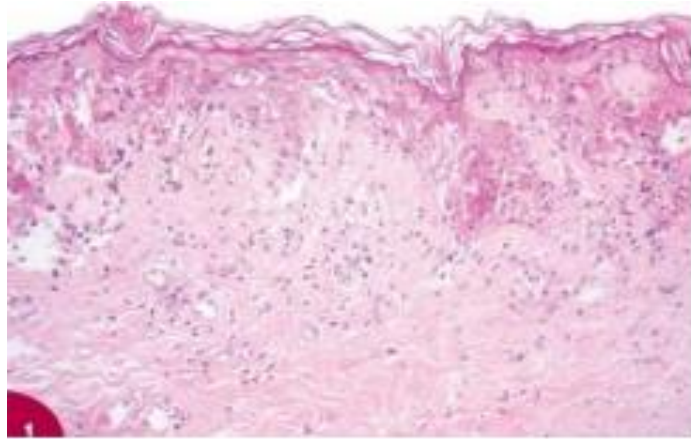


Figure 8: Lésion d'un syndrome de Lyell en phase d'état Montrant une apoptose kératinocytaire massive, avec ébauche de clivage à la jonction, et avec peu d'effecteurs lymphocytaires au contact et dans le derme ([HES],200) [28].

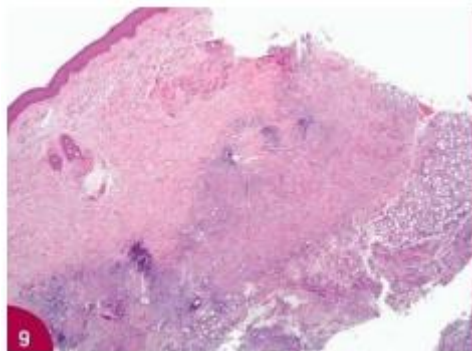


Figure 9: Lésion tardive d'un syndrome de Lyell, avec épiderme décollé montrant une nécrose ischémique secondaire et un épiderme régénératif sous-jacent (HES, × 100) [28].

Facteurs de risques et associations :

– L'infection par le virus de l'immunodépression humaine (VIH)

– La greffe de moelle allogénique : sur une série de 154 greffés, Villada et ses collaborateurs rapportent une incidence de 6% de NET. Lors de cette association le pronostic est sombre.

– Le lupus érythémateux : favorise les toxidermies graves et notamment le NET.

Un tableau de NET récidivant et/ou sans cause évidente doit faire chercher des signes de connectivite [40,41].

– *Autres* :

-Polyarthrite rhumatoïde sous corticothérapie au long cours.

-Groupe human leukocyteantigen (HLA) B12

-Leucémies, lymphomes, rectocolite hémorragique et maladie de Crohn

Evolution et pronostic :

Evolution [42,43,44]

– Le risque de mortalité est élevé et corrélé à l'âge, la surface de peau décollée >10%, le taux de l'urée sanguine, l'atteinte pulmonaire, l'arrêt tardif du médicament.

– La ré-épidermisation est rapide (10 à 30 jours) avec des séquelles assez fréquentes :

- Les séquelles cutanées comprennent des dyschromies (hypo- ou hyperpigmentation), des cicatrices dystrophiques, des dystrophies unguéales, un prurit.
- Les séquelles muqueuses incluent une sécheresse et plus rarement des lésions cicatricielles (synéchies) oculaires, œsophagiennes, bronchiques, urétrales, vaginales et anales.
- L'atteinte ophtalmologique est la plus invalidante allant d'une photophobie (kératite ponctuée et formation d'un « pannus ») à une perte d'acuité visuelle compromettant la reprise d'une activité socioprofessionnelle. Un quart des patients dont l'examen ophtalmologique était normal à 8 semaines développaient des séquelles oculaires à un an, justifiant un suivi régulier et prolongé [45].

- En parallèle, le retentissement psychologique est souvent majeur et trop souvent sous-estimé.

Pronostic

Le pronostic vital est corrélé à un score prédictif validé par différentes équipes (Tableau 1), le **SCORTEN**, dans lequel chaque item cote 1 point et qui a démontré une plus grande valeur prédictive à J3[46,47]. En pratique, tout patient ayant un SCORTEN > 1 doit être systématiquement orienté auprès d'une structure spécialisée (**annexe 1**).

1-3-1-2-Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS (Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms)

Le DRESS est une forme sévère de toxidermie associant des manifestations cutanées et une atteinte systémique. Le délai d'apparition habituel est au maximum de 8 semaines après l'initiation du médicament responsable

Les Manifestations cutanées :

- Un exanthème maculo-papuleux polymorphes associant des lésions urticariennes. Le rash touche classiquement plus de 50 % de la surface corporelle allant jusqu'à l'érythrodermie (> 90 % de la surface corporelle). Une infiltration cutanée, des pustules non folliculaires ou une desquamation sont régulièrement associées (51), accompagné d'un œdème facial à prédominance périorbitaire souvent (figure 10).
- On peut également observer des cocardes atypiques, quelques vésicules et bulles tendues, du purpura, et des pustules dans près de 20% des cas.
- *L'atteinte muqueuse* est rare (moins de 10%), unipolaire et le plus souvent discrète : chéilite, conjonctivite, érosions aphtoïdes buccales ou génitales [48,49,50].



Figure 10: DRESS Syndrome au raltegravir [52].

Les Manifestations viscérales et hématologiques :

Des atteintes viscérales parfois graves, (hépatosplénomégalie, hépatite cytolytique ou cholestatique (80 % des cas), néphropathie interstitielle, pneumopathie interstitielle, myocardite, atteintes neurologiques centrales, myosites, thyroïdite, pancréatites, hémophagocytose).

D'autres organes peuvent être la cible du DRESS et leur atteinte se traduit par : arthralgies, rhabdomyolyse, hypothyroïdie transitoire, coagulation intravasculaire disséminée, insuffisance pancréatique endocrine avec diabète insulino-dépendant, hypotension voire choc. Une hyperéosinophilie (souvent $>1\ 500/\text{mm}^3$ mais parfois retardée) et souvent une lymphocytose avec syndrome mononucléosique.

Dans un objectif de validation des cas, le groupe RegiSCAR a proposé un score de validation rétrospective dans lequel la présence d'au moins 3 critères est nécessaire : éruption, hyperthermie $> 38\ ^\circ\text{C}$, polyadénopathie, atteinte viscérale, présence de lymphocytes hyperbasophiles, hyperéosinophilie ou thrombopénie [50,53].

Histologie (figure11) : Non spécifique, elle montre un infiltrat lymphocytaire parfois dense, voire épi-dermotrope. Il existe un infiltrat lichénoïde à prédominance mononucléée TCD8⁺ associé à un œdème dermique avec parfois des atypies cellulaires peuvent parfois prêter à confusion avec un pseudo-lymphome.

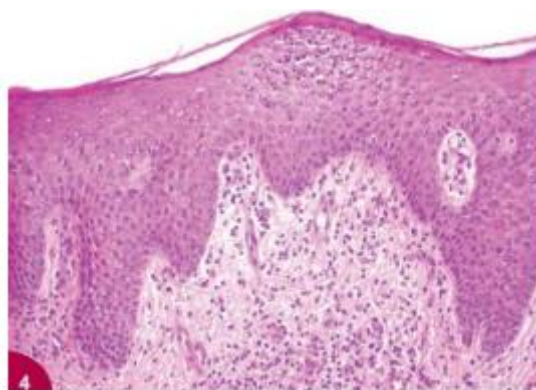


Figure 11: DRESS avec expression eczématiforme, caractérisée par une spongiose avec ébauche de vésicule, contenant des lymphocytes en exocytose (HES, × 200) [28].

-Évolution et pronostic (3) :

- L'arrêt du médicament inducteur entraîne habituellement une guérison en 10 à 15 jours.
- Le décès survient dans 2 à 10 % des cas selon les séries, le plus souvent secondaire à une hépatite fulminante, défaillance viscérale cardiaque ou rénale.
- L'évolution peut être prolongée même après arrêt du médicament inducteur (quelques mois à un an), elle est marquée par :
 - Des poussées successives de rémissions et de rechutes cliniques et biologiques, possiblement expliquées par les réactivations virales [54,55,33,56] malgré la corticothérapie
 - Des rechutes lors de la dégression des doses des corticoïdes.
- La tachycardie, l'hyperleucocytose, une tachypnée, une coagulopathie, une hémorragie digestive ou un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) sont des facteurs associés à un mauvais pronostic [57].

1-3-1-3-Pustulose aiguë exanthématique généralisée (PEAG)

Cette toxidermie se caractérise par une éruption pustuleuse fébrile apparaissant dans un délai de 1 à 4 jours après la prise du médicament inducteur. Ce délai court reflète probablement une sensibilisation antérieure, par voie générale ou par voie locale. Il s'agit d'une toxidermie sévère mettant en jeu le pronostic vital dans 1 % des cas [58,59].

Manifestations cutanées :

Elle est caractérisée par la survenue brutale simultanée d'une fièvre élevée d'un érythème en nappe scarlatiniforme, qui se couvre en quelques heures de très nombreuses pustules de moins de 5 mm de diamètre à contenu lactescent, non folliculaires, stériles, prédominant sur le visage, le tronc et les plis (figure 12). La coalescence des pustules peut entraîner des décollements épidermiques superficiels avec pseudo signe de Nikolsky, un œdème du visage et des mains, un purpura, des lésions vésiculo-bulleuses ou une atteinte muqueuse peuvent également être observés [58,60]. Elle régresse en moins de 15 jours après l'arrêt du médicament responsable laissant place à une desquamation diffuse. Les lésions cutanées s'accompagnent généralement d'un prurit ou d'une sensation de brûlure.

NB : Sur une série de 58 patients, 17,2 % présentaient des manifestations systémiques avec atteinte hépatique, rénale, médullaire ou pulmonaire [59].



Erythème en
nappe
scarlatiniforme

Figure 12: Pustulose aigue exanthématique généralisée (PEAG) [1]

Manifestations paracliniques :

Biologique : une hyperleucocytose, une insuffisance rénale fonctionnelle (déshydratation), peuvent être également retrouvée des troubles hydro électrolytiques avec une hypocalcémie.

Histologie cutanée (figure 13) : met en évidence des pustules spongiformes sous- ou intra-cornées, ou intradermiques, contenant des éosinophiles dans un tiers des cas. Une nécrose kératinocytaire est souvent présente ainsi qu'un œdème du derme papillaire et un infiltrat dermique à polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, sans vascularite leucocytoclasique [61].

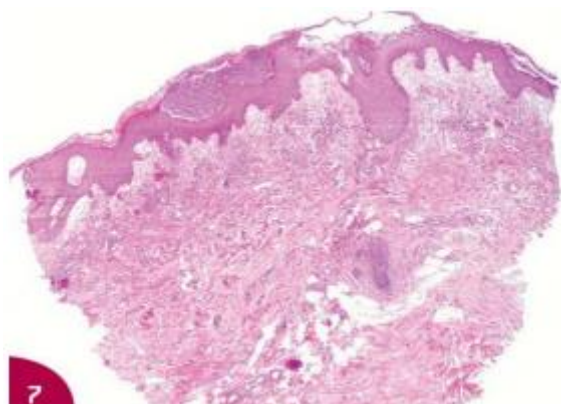


Figure 13: Pustule multiloculaire sous-cornée dans le cadre d'une pustulose exanthématique aiguë généralisée (HES, $\times 50$) [28].

Evolution

Elle est favorable en 1 à 2 semaines après l'arrêt du médicament inducteur marquée par une desquamation superficielle.

Une grille de validation de la PEAG a été proposée afin de poser rétrospectivement le diagnostic [62] :

- éruption pustuleuse aiguë ;
- histologie compatible ;
- fièvre > 38 °C ;
- neutrophilie (> 1500/mm³) avec ou sans éosinophilie ;
- régression des symptômes en 15 jours.

1-3-1-4-Érythrodermie Médicamenteuse :

L'érythrodermie, bien que rare, demande fréquemment une hospitalisation dans un service spécialisé. L'érythrodermie d'origine médicamenteuse se manifeste au moins une semaine après l'introduction du médicament.

Manifestations cutanées :

Il s'agit d'une manifestation cutanée caractérisée par un érythème étendu (figure 14) associé à une desquamation affectant l'intégralité de la surface corporelle (plus de 90 %) et présentant une évolution prolongée sur plusieurs semaines. Cette condition peut s'accompagner d'un prurit intense et d'un œdème marqué avec une sensation de tiraillement cutané. Les muqueuses peuvent également être affectées, se manifestant par une chéilite, une conjonctivite ou une stomatite, et des organes internes tels que le foie, peuvent être atteints, entraînant de la fièvre et se caractérisant biologiquement par une hyperéosinophilie et un syndrome mononucléosique. L'éruption initiale se présente le plus souvent sous forme de lésions maculo-papuleuses, pouvant évoluer vers une érythrodermie [63].

Une érythrodermie de cause médicamenteuse s'intègre, le plus souvent, dans le tableau du syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS (drug rash with hyper

eosinophilia and systemic symptoms), il survient 2 à 6 semaines après l'introduction du médicament responsable.

Histologique On considère classiquement que l'aspect histopathologique des érythrodermies n'est pas spécifique. Cependant il existe très peu de séries dans la littérature détaillant les caractéristiques morphologiques histopathologiques des érythrodermies [64].

Evolution : Elle est le plus souvent favorable avec un traitement symptomatique et l'arrêt précoce du médicament responsable

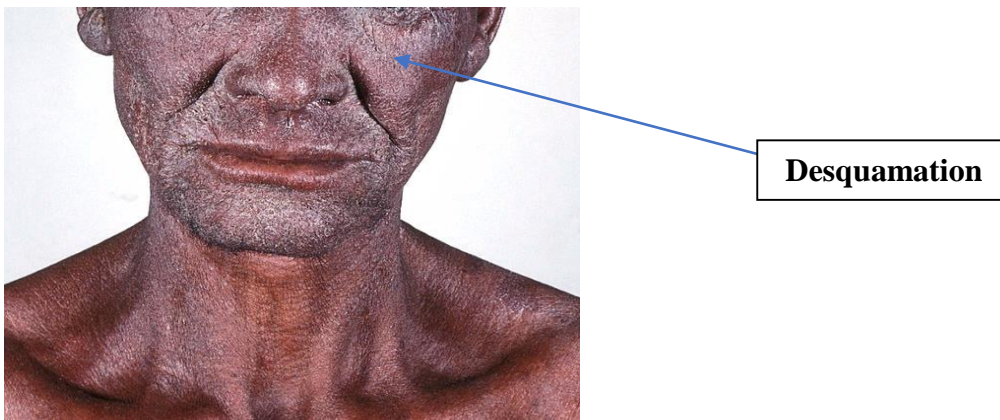


Figure 14: Erythrodermie [65]

1-3-2-Toxidermies Bénignes

1-3-2-1-Erythème Pigmenté Fixe

L'EPF est une toxidermie réputée rare dans les pays occidentaux alors qu'elle est l'une des plus fréquentes en Asie et en Afrique. Ces différences géographiques peuvent en partie s'expliquer par une possible prédisposition génétique, encore peu explorée dans cette toxidermie [5].

Manifestations cutanées

– Le délai de survenue de cette toxidermie est court allant de 1 jour à 2 semaines. Ce délai se réduit au fur et à mesure des réintroductions et peut n'être que de quelques heures après la prise du médicament en cause.

Elle peut prendre des présentations cliniques variées :

La forme classique se caractérise par une ou plusieurs lésions à type de plaque arrondie ou ovalaire de taille variable, érythémato-violacées d'évolution pigmentée, à bordures bien délimitées (figure 15). Ces lésions uniques ou multiples sont de topographie variable cutanée ou muqueuse. Elles prédominent à la face et au tronc. Certaines lésions peuvent avoir un centre œdémateux avec une évolution vésiculo-bulleuse circonscrite, laissant secondairement des érosions post-bulleuses de cicatrisation rapide.

L'atteinte des semi-muqueuses et des muqueuses est très fréquente, isolée ou associée à des lésions cutanées. Les lèvres et la muqueuse buccale sont fréquemment touchées, l'atteinte de la muqueuse génitale est observée majoritairement chez l'homme [66].

Une topographie spécifique de l'EPF associée à un médicament est discutée par certains auteurs [67].

Il existe également des formes non pigmentées ou muqueuses pures.

Dans la plupart des cas, l'EPF cicatrise en laissant une hyperpigmentation séquellaire. Cependant, des formes non pigmentaires unique ou multiple sont également observées [68]. Elles sont associées à un phénotype cutané clair, les formes pigmentées étant la règle chez les patients à peau foncée.

Dans de rares cas où les lésions sont étendues et bulleuses (figure 16), le diagnostic différentiel avec une nécrolyse épidermique toxique peut se poser.

- La présentation clinique se caractérise par de grands placards érythémateux à bordures très bien limitées, de topographie volontiers asymétrique avec de grands intervalles de peau saine. Ces lésions sont associées à de larges décollements épidermiques.

- Il n'existe pas de lésion élémentaire à type de cocarde ou pseudo-cocarde. Lorsqu'elle existe, l'atteinte muqueuse est modérée et unipolaire. Enfin, l'état général est conservé et la fièvre absente, contrairement aux patients atteints de SJS/NET.
- Dans les formes très décollées, les modalités de prise en charge relèvent d'une orientation spécifique et leur pronostic sera dépendant de l'étendue du décollement [69].



**Hyperpigmentation
séquellaire**

Figure 15: Erythème Pigmenté Fixe [36]



Figure 16: EPF Bulleuse [36]

Histologie (figure 17) : montre une nécrose kératinocytaire pouvant être responsable d'un décollement sous-épidermique. L'infiltrat du derme superficiel et profond qui associe lymphocytes, polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles est plus abondant que dans la NET. Dans les formes récidivantes, l'accumulation de mélanophages dans le derme superficiel permet le diagnostic. L'immunofluorescence directe et indirecte est négative.

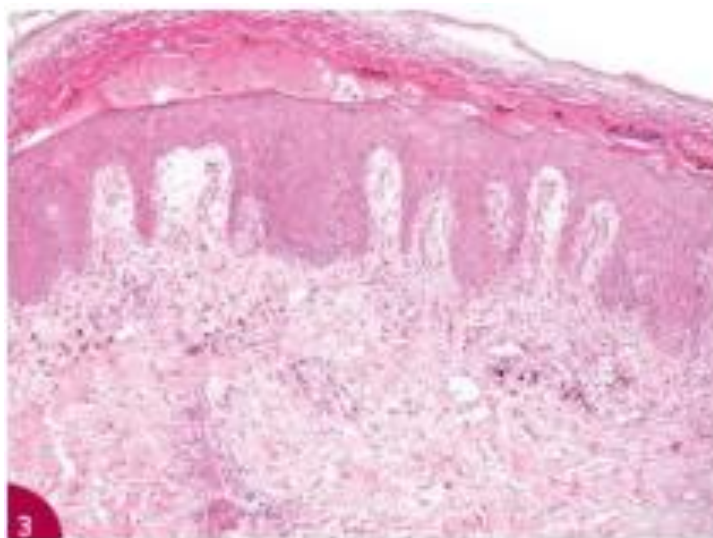


Figure 17: Érythème pigmenté fixe,

Caractérisé par un infiltrat lichénoïde, associé à un œdème du derme papillaire et à de nombreux mélanophages dermiques (HES, x 100) [28]

Évolution :

Elle se caractérise par une disparition/cicatrisation rapide dans les suites de l'arrêt de la molécule. _Lorsqu'elle existe, la pigmentation résiduelle persiste à long terme.

_La réintroduction de la molécule incriminée entraînera une récurrence de l'éruption aux mêmes endroits mais les lésions peuvent également être plus nombreuses ou plus souvent bulleuses.

1-3-2-2-Exanthème maculo-papuleux

Manifestations cliniques :

L'éruption survient 4 à 15 jours après le début du traitement (« érythème du 9^e jour »), ce délai étant plus court en cas de réintroductions ultérieures. L'atteinte initiale touche le tronc ou la racine des membres, et une extension est possible pendant quelques jours. Ils débutent souvent aux coudes, aux genoux et au tronc, et s'étendent progressivement à la majeure partie du corps en 3 à 5 jours, ils peuvent être accentués dans les grands plis (figure 18). Il disparaît en une dizaine de jours après l'arrêt du médicament en cause avec une desquamation secondaire [70,71]. Les arguments en faveur du diagnostic sont :

Polymorphisme des lésions associées à une fièvre, des macules isolées (morbilliformes) à certains endroits, des nappes scarlatiniformes, des papules ou plaques œdémateuses avec parfois une disposition arciforme ; On note des purpuras pétéchiaux sur les jambes ; avec prurit fréquent parfois sévère ;

L'absence d'érythème mais des lésions érythémateuses, parfois squameuses ou fissurées, peuvent toucher le versant semi-muqueux des lèvres (chéilite) ou le scrotum.



**Erythème
étendu**

Figure 18: Erythème maculo-papuleux [1]

Les Facteurs de risque :

D'après une étude concernant les marqueurs de sévérité des toxidermies érythémateuses [72]. Les facteurs de risque en cas d'EMP sont les suivants :

Le terrain, avec une prédominance féminine et des groupes HLA (Human leucocyte Antigen) particuliers.

Les associations médicamenteuses comme aminopénicillines + allopurinol.

La maladie traitée (co-infection virale). Ainsi, un exanthème survient dans 3 à 19 % des mononucléoses à virus d'Epstein- Barr et 10 à 40 % des mononucléoses à cytomégalovirus. En cas de traitement par ampicilline, la fréquence de l'éruption atteint alors 90 à 100 % des cas [70].

Critères de gravités :

Ces critères sont [72] :

Signes Fonctionnels : Ils sont caractérisés par la fièvre, le prurit, une altération de l'état général et des douleurs cutanées ou muqueuses intenses.

Signe Physiques : On retrouve une atteinte cutanée de plus de 60 % de la surface cutanée, une atteinte des muqueuses un décollement cutané, des adénopathies avec une diffusion de l'érythème. On note une infiltration des lésions, en particulier le visage, des érosions muqueuses, l'apparition d'un signe de Nikolsky et un purpura ou nécrose.

Signes Biologiques : Eosinophile > 500 éléments/ mm³

L'apparition de l'un ou l'autre de ces marqueurs de gravité est une valeur prédictive positive vers une toxidermie grave imposant l'arrêt du/des médicament(s) suspect(s) et une hospitalisation.

Histologie :

La biopsie cutanée d'une toxidermie érythémateuse ne donne qu'une image histologique peu spécifique, n'aidant pas au diagnostic. On note un infiltrat lymphohistiocytaire péri vasculaire, avec parfois extravasation des globules rouges. Une vacuolisation de la membrane basale, une nécrose kératinocytaire, une exocytose lymphocytaire sont en faveur du diagnostic [73] (figure 19).

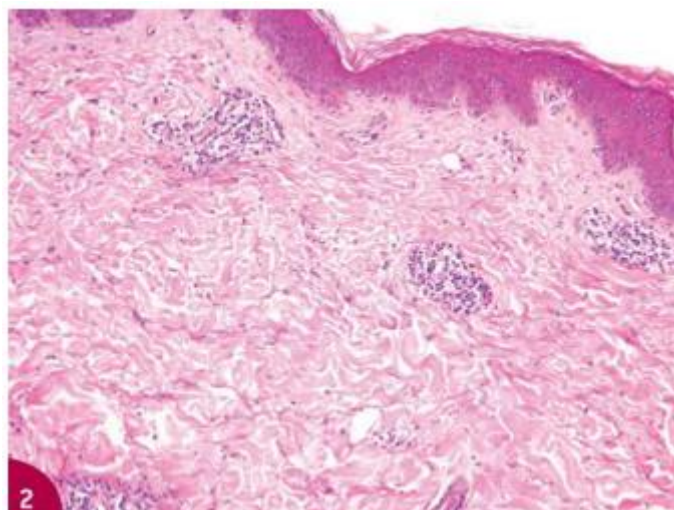


Figure 19: Coupe histologique dans le cadre d'un exanthème érythémato papuleux (HES× 100) [28]

1-3-2-3-Urticaire, angioœdème et anaphylaxie

Ces manifestations, parfois secondaires à une prise médicamenteuse, sont liées à une vasodilatation responsable d'un œdème. L'urticaire et l'angioœdème se différencient par la profondeur de l'œdème, dermique dans l'urticaire, dermo-hypodermique dans l'angioœdème.

Manifestations Cliniques :

_L'urticaire est une éruption de papules œdémateuses entourées d'un halo érythémateux, prurigineuses, labiles dans le temps et dans l'espace, disparaissant en 24 à 48 heures sans laisser de trace.

_L'angioœdème (figure 20) est une urticaire profonde touchant plus volontiers les muqueuses, il se présente comme un œdème rosé des paupières, des lèvres, des oreilles ou des muqueuses. Il est associé à une sensation de tension parfois douloureuse plus que prurigineuse.

Le délai d'apparition, l'évolution et la prise en charge dépendent du mécanisme impliqué (type I ou pharmacologique) :

_Si c'est d'origine immuno-allergique type I, les lésions surviennent de quelques minutes à une heure après la prise médicamenteuse et peut se compliquer d'anaphylaxie avec mise en jeu du pronostic vital, secondaire à la libération massive d'histamine entraînant collapsus, hypotension, bronchospasme ou spasme laryngé. L'arrêt et l'éviction définitive du médicament en cause est indispensable, le risque de réaction anaphylactique mortelle étant important en cas de réintroduction. Lors d'une réaction anaphylactique, le traitement repose en urgence sur l'injection d'adrénaline associée à une injection de corticoïdes systémiques.

_Si c'est d'origine pharmacologiques, les patients atteints d'urticaire chronique dont le dermographisme sont particulièrement concernés par ces manifestations [34]. Dans

ces situations, les réactions sont d'intensité limitée et cèdent à l'arrêt du médicament ou sous antihistaminiques. Les manifestations graves avec hypotension ou asphyxie sont exceptionnelles.

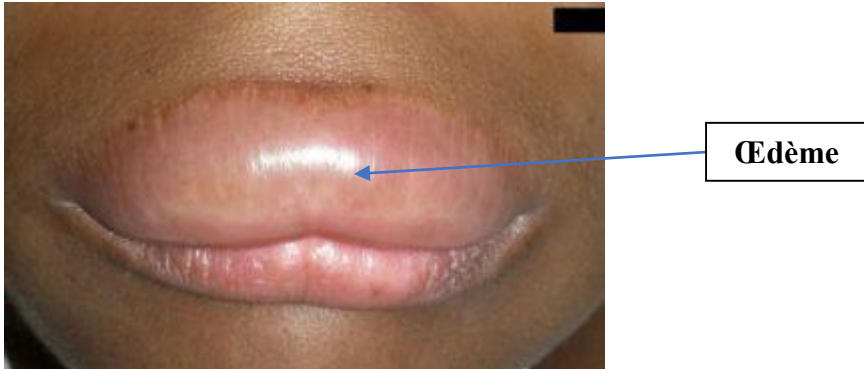


Figure 20: Angioœdème [1]

Histologie : la biopsie montre une image d'infiltrat mononucléé avec œdème du derme et dilatation des capillaires.

1-4-Diagnostic

1-4-1-Diagnostic Positif

Interrogatoire et Examen clinique :

Lors de l'interrogatoire et de l'examen clinique, plusieurs éléments sont essentiels pour établir la relation entre l'événement indésirable et le médicament. Il s'agit de :

a. Circonstances de l'accident :

- Immédiateté après la prise du médicament.
- Retardé, survenant plusieurs jours après le début du traitement.

b. Identification du médicament :

- Description précise de la symptomatologie liée à chaque médicament.
- Collecte des informations sur les dates de début et de fin de traitement, la posologie, le nom commercial exact, la forme galénique et le dosage.

c. Analyse des prises médicamenteuses :

- Recherche de la prise d'autres médicaments au moment de la réaction.
- Exploration de l'utilisation de médicaments de la même classe depuis l'épisode allergique.
- Considération de l'automédication des patients.

d. Antécédents médicaux :

- Étude des antécédents personnels et familiaux.

e. Intolérance aux excipients :

- Élimination d'une possible intolérance à des excipients par une comparaison des RCP des médicaments tolérés et non tolérés.

f. Signes de gravité :

- Recherche de tout signe de gravité pouvant nécessiter le dosage de paramètres biologiques spécifiques.
- Impératif d'arrêter immédiatement le traitement en cas de signes alarmants.

Ces étapes méthodiques constituent un processus approfondi visant à déterminer l'implication du médicament dans l'événement indésirable, fournissant ainsi une base solide pour le diagnostic et la prise en charge.

Les toxidermies requièrent une approche diagnostique rigoureuse, en général un diagnostic de présomption qui s'appuie sur un ensemble d'arguments constituant la démarche de probabilité. Le diagnostic positif, crucial pour une prise en charge adéquate, s'appuie sur plusieurs méthodes, dont l'imputabilité médicamenteuse. Nous explorerons en détail la méthode française, qui comprend l'évaluation de l'imputabilité intrinsèque et extrinsèque.

1-4-2-Diagnostic Différentiel

1-4-2-1-Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et nécrolyse épidermique toxique (NET ou syndrome de Lyell)

– *Epidermolyse staphylococcique* : atteinte du nourrisson et l'enfant, entraîne des décollements superficiels, avec un signe de Nikolsky entraînant des lambeaux blanchâtres très fins de l'épiderme.

_ *Toxic shock syndrome bulleux (TSS)* : érythème diffus suivi d'une desquamation palmoplantaire secondaire.

– *Erythème polymorphe bulleux* : dont l'étiologie est le plus souvent infectieuse (HSV, mycoplasme) se différencie par la présence de dermatose acrale symétrique composée de lésions en cocarde typiques d'évolution centrifuge, un relatif respect du tronc et une prédominance des lésions en distalité (paumes et plantes) et l'absence de signe de Nikolsky [74] ;

– *Dermatoses bulleuses auto-immunes* (pemphigus paranéoplasique, pemphigoïde bulleuse, dermatose à IgA linéaire, pemphigus) sont éliminées par la négativité de l'immunofluorescence cutanée directe ;

– *Varicelle et la primo-infection herpétique*

– *Pustulose exanthématique aiguë généralisée* : confluence des pustules sur une érythrodermie, l'histologie montre un décollement sous-corné.

_ *les formes étendues d'érythème pigmenté fixe (EPF)* prêtent parfois à confusion, mais l'absence de lésion muqueuse et la brièveté du délai d'apparition permettent de rectifier le diagnostic ;

_ *la réaction aiguë du greffon contre l'hôte (GVH)* peut évoluer vers une forme bulleuse sévère (GVH-Lyell) liée à une nécrolyse épidermique.

1-4-2-2-Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

La Toxidermie maculo-papuleuse : survenue plus tardive que 7 à 10 jours et polyadénopathie.

L'Erythrodermie : (psoriasis, dermites de contact, lymphomes T épidermotropes), sont écartées par l'anamnèse, l'histologie cutanée et la numération formule sanguine (NFS).

Le Lymphome angioimmunoblastique : s'accompagne d'un exanthème, de fièvre et d'une hyperéosinophilie. L'absence de monoclonalité de l'infiltrat lymphocytaire, l'histologie ganglionnaire permettent de l'écarter.

La PEAG : pustules du DRESS sont en moins grand nombre et n'ont pas de topographie préférentielle pour les grands plis. Elle survient plus précocement.

Le Syndrome de Stevens Johnson : Les lésions muqueuses sont absentes ou discrètes.

Le Syndrome hyperéosinophilique : placards urticariens, il est écarté par la notion de prise médicamenteuse.

1-4-2-3-Pustulose aiguë exanthématique généralisée (PEAG)

Le psoriasis pustuleux généralisé de Von Zumbach (PPG) : survient chez des patients aux antécédents de psoriasis et se caractérise par une évolution spontanée récidivante.

La pustulose aiguë généralisée : touche des enfants et des adultes jeunes. Les lésions ont une prédominance acrale (par opposition à l'atteinte tronculaire de la PEAG) et les pustules sont isolées.

Un syndrome de Lyell du fait de la confluence des pustules, mais le respect des muqueuses et le caractère superficiel du décollement permettent d'écarter ce diagnostic.

Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse : absence ou le peu de caractère pustuleux de l'éruption, existence d'une atteinte viscérale, l'hyperéosinophilie, la présence de lymphocytes atypiques et l'évolution prolongée différencient les deux entités. Des cas de chevauchement entre NET, DRESS et PEAG existent mais demeurent rares [75].

Intoxication au mercure, qui doit être évoquée plus rarement, est à l'origine d'un tableau clinique comparable (érythème mercuriel) et survenant classiquement après inhalation de vapeur de mercure.

Une septicémie : Le début brutal, avec un exanthème fébrile, rapidement pustuleux, l'hyperleucocytose, élévation de la C réactive protéine (CRP), hémocultures.

1-4-2-4-Erythème Pigmenté Fixe (EPF)

Morphée inflammatoire : centre induré, sclérosée ou atrophique

Granulome annulaire : grosses papules fermes bien délimitées regroupées en anneau, dos des mains et faces dorsales et latérales des doigts

Dermatophytose : plaques prurigineuses à bordures circinées et un centre qui tend vers la cicatrisation

L'Erythème chronique migrant : macule érythémateuse à croissance annulaire et centrifuge

La Réaction persistance après piquûre d'insecte : plaque centrée par point noir de piquûres.

Dans les formes génitales, la récurrence herpétique peut être discutée.

Dans les formes bulleuses le SJS/NET, l'érythème polymorphe, les dermatoses bulleuses auto-immunes (dermatose à IgA linéaire, pemphigus, etc.) sont des diagnostics alternatifs pour lesquels la topographie des lésions et le résultat de l'immunofluorescence sont essentiels.

1-4-2-5-Exanthème maculo-papuleux (EMP)

Les diagnostics différentiels de l'EMP sont toutes les causes d'éruption maculo-papuleuse, au premier rang desquelles les primo-infections (parfois réactivations) virales, mais aussi quelques causes bactériennes, parasitaires et inflammatoires (Tableau 1).

Tableau 1 : Diagnostics différentiels des exanthèmes maculo-papuleux médicamenteux [76]

<i>Infections virales</i>	Herpès virus (EBV, CMV, HHV6 et 7), parvovirus B19, entérovirus dont les virus coxsackies, adénovirus, échovirus, VIH, rougeole, rubéole, arbovirus, virus des hépatites virales (A et B)
<i>Infections bactériennes</i>	Rickettsioses, mycoplasme, leptospirose, méningocoque, bartonelloses, tréponématose (syphilis), entérobactéries (typhoïde)
<i>Infections parasitaires</i>	Toxoplasmose, helminthiases (toxocarose, trichinose)
<i>Maladies inflammatoires et dysimmunitaires</i>	Syndrome de Kawasaki, réaction du greffon contre l'hôte (GVH), lupus érythémateux

1-4-2-6-Urticaire, angioœdème et anaphylaxie

Les principaux diagnostics différentiels de l'urticaire médicamenteuse sont : La varicelle, l'exanthème maculo-papuleux d'origine virale (coalescence des lésions, présence d'énanthème), l'érythème polymorphe, la maladie de Still, la pemphigoïde au stade pré-bulleux et l'érythème annulaire centrifuge.

1-4-3-Diagnostic Etiologique

1-4-3-1-Imputabilité Médicamenteuse :

Méthode Française :

La méthode française d'évaluation de l'imputabilité médicamenteuse est une approche structurée reposant sur un faisceau d'arguments dont aucun n'a de valeur absolue et visant à déterminer la relation entre l'exposition à un médicament et l'apparition de toxidermies. Cette méthode utilisée par tous les centres de pharmacovigilance français intègre deux aspects essentiels : l'imputabilité intrinsèque et l'imputabilité extrinsèque. L'imputabilité de chaque médicament est calculée séparément sans tenir compte du degré d'imputabilité des médicaments associés [77,78].

-Imputabilité Intrinsèque

L'imputabilité intrinsèque examine les caractéristiques propres au médicament et à la réaction cutanée. Elle porte exclusivement sur la possibilité d'une relation de cause à effet, qui n'est pas nécessairement exclusive, entre chaque médicament pris par un patient spécifique et l'apparition d'un événement clinique ou paraclinique particulier. Le calcul de l'imputabilité intrinsèque repose sur la réponse à trois questions pour l'imputabilité chronologique et quatre questions pour l'imputabilité sémiologique.

Les trois questions chronologiques sont :

Le délai entre l'administration du médicament et la survenue de l'événement indésirable est-il très suggestif, compatible ou incompatible ?

Très suggestif : ex : choc anaphylactique après quelques minutes.

Incompatible : délai insuffisant pour que l'événement apparaisse ou événement apparu avant la prise du médicament.

Compatible : autres cas.

L'évolution de l'effet inattendu après arrêt du médicament est-elle suggestive, non concluante ou non suggestive ?

Suggestive : régression de l'événement à l'arrêt du médicament.

Non concluante : pas de relation entre la régression de l'événement et l'arrêt du traitement ou médicament non arrêté ou survenue d'un décès.

Non suggestive : absence de régression d'un événement de type réversible.

La réadministration du médicament est-elle positive, négative, non faite ou non évaluable ?

R+ : réadministration positive, l'événement récidive.

R0 : réadministration non faite ou non évaluable.

R- : réadministration négative, l'événement ne récidive pas.

La réponse à ces 3 questions permet de calculer un score chronologique de C0 à C3 en utilisant le tableau du score chronologique [77] (**Annexe 2**).

Les 4 questions sémiologiques sont :

La sémiologie proprement dite est-elle évocatrice du rôle du médicament ?

Existe-t-il un facteur très favorisant et bien validé ?

Existe-t-il une autre explication non médicamenteuse ?

Un examen complémentaire spécifique et fiable est-il positif, négatif ou non disponible ?

La réponse à ses 4 questions permet de calculer un score sémiologique coté de S1 à S3 en utilisant le tableau de calcul du score sémiologique (**Annexe 3**).

Le calcul de l'imputabilité intrinsèque se fait par une combinaison des scores chronologiques et sémiologiques en utilisant le tableau III du calcul de l'imputabilité intrinsèque (**Annexe 4**).

a. Imputabilité extrinsèque :

Le calcul de l'imputabilité extrinsèque est relativement facile, puisqu'elle repose uniquement sur la bibliographie(B) de chaque médicament. Selon le degré de nouveauté de l'effet indésirable, ce dernier peut être :

Un effet notoire, bien décrit (Tirée de la littérature, Bases de données, Livres spécialisés, Laboratoire pharmaceutique, Centres régionaux de pharmacovigilance) :

B3.

Effet rare mais publié : **B2.**

Effets non publiés dans les traités usuels : **B1.**

Effet indésirable jamais rapporté : **B0.**

1-4-3-2-Les médicaments incriminés selon la forme clinique :

1-4-3-2-1-Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et nécrolyse épidermique toxique (NET ou syndrome de Lyell)

L'identification du médicament responsable nécessite une enquête approfondie sur tous les médicaments pris 28 jours avant les premiers symptômes. Les méthodes générales de pharmacovigilance, peu spécifiques, ne conviennent pas à l'analyse précise de ces toxidermies graves. Un score spécifique, *l'algorithme ALDEN*, basé sur les données de l'étude cas-témoin EuroSCAR, développé pour le SJS/NET, se révèle plus discriminant, identifiant le médicament en cause dans 70 % des cas et éliminant le rôle d'autres médicaments dans 64 % des cas[79] (79).

Dans environ 5 % des cas, aucun médicament n'est identifié comme responsable. D'autres causes, dont certaines infections comme *Mycoplasma pneumoniae*, sont également envisagées, bien que rarement détectées [80].

Ces études ont permis d'identifier les médicaments pourvoyeurs de SJS/NET : sulfamides antibactériens, allopurinol, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) de la famille des oxicams [81] et

secondairement névirapine, lamotrigine mais aussi sertraline, pantoprazole et tramadol [35].

1-4-3-2-2-Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

Les médicaments les plus souvent suspectés au cours du DRESS sont

_les antiépileptiques (phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne, lamotrigine), la minocycline, l'allopurinol, la dapsone,

_certains antirétroviraux (névirapine, abacavir),

_les sulfamides comme la sulfasalazine, la sulfadiazine et le sulfaméthoxazole, les sels d'or, les inhibiteurs de la pompe à protons [82].

1-4-3-2-3-Pustulose aiguë exanthématique généralisée (PEAG)

Les principaux médicaments à risque de PEAG ont été identifiés par une enquête de pharmacovigilance menée en France [83], confirmée par une étude cas-témoin du groupe EuroScar [62] : il s'agit de la pristinaïmycine, de l'ampicilline, des quinolones, de l'hydroxychloroquine, des sulfamides antibactériens, de la terbinaïfine et du diltiazem.

Des tableaux de PEAG peuvent aussi être secondaires à une étiologie infectieuse, alimentaire ou à une morsure d'araignée [84].

1-4-3-2-4-Erythrodermie médicamenteuse :

Les médicaments les plus souvent incriminés sont les sels d'or, les sulfamides antibactériens, les anticomitiaux, l'allopurinol, les bêtalactamines [63].

1-4-3-2-5-Erythème Pigmenté Fixe (EPF)

Dans les pays occidentaux, les principaux médicaments identifiés comme pourvoyeurs d'EPF sont le paracétamol, les AINS (en particulier les oxicams), les antibiotiques (bêtalactamines, quinolones, sulfamides, cyclines, macrolides), la carbocystéine.

Mais de nombreuses autres familles sont concernées comme les antiépileptiques, les benzodiazépines, les inhibiteurs de la pompe à protons, les antihistaminiques, certains antifongiques (terbinafine, fluconazole) [66,67,85].

Longtemps considéré comme pathognomonique d'une étiologie médicamenteuse, d'autres causes d'EPF ont été identifiées, en particulier alimentaires [84].

1-4-3-2-6-Exanthème maculo-papuleux (EMP)

Antibiotiques : (aminopénicillines, sulfamides antibactériens, céphalosporines, antituberculeux)

Anticomitiaux : (barbituriques, carbamazépine), Allopurinol, Captopril et autres inhibiteurs de l'enzyme de conversions, Sels d'or, tiopronine, D-pénicillamine,

Antirétroviraux, Anti-inflammatoires non stéroïdiens, Phénothiazines, les produits de contraste iodés.

La plupart des médicaments peuvent induire un EMP chez environ 1 % des patients traités. Pour certaines molécules, le risque d'EMP est supérieur à 3 % : allopurinol, aminopénicillines, céphalosporines, antiépileptiques et sulfamides antibactériens [86].

1-4-3-2-7-Urticaire, angioœdème et anaphylaxie

Les principaux médicaments incriminés sont : Les anesthésiques généraux, l'aspirine, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (Angioœdème ++), les antipyrétiques, les pénicillines, les produits de contraste iodés, et les vaccins.

Les IEC, sartans et gliptines peuvent causer un angioœdème en augmentant la bradykinine. Le risque, estimé à 2 cas pour 1000 patients/an, est plus élevé chez les

nouveaux utilisateurs d'IEC, surtout dans les 3 premiers mois. Il concerne davantage les personnes noires, les femmes et ceux ayant pris un IEC dans les six mois précédents et moins les diabétiques [87]. L'arrêt du médicament est crucial en cas d'angioœdème bradykinique, avec des traitements spécifiques recommandés par des experts [88].

1-4-3-3-Test Allergologiques

En cas de suspicion de toxidermie immuno-allergologique, des explorations peuvent être effectuées pour documenter l'effet indésirable et identifier le médicament impliqué [89,90,91]. Cependant, la sensibilité de ces explorations varie selon les médicaments et le type de toxidermie. Un bilan allergologique, réalisé entre 6 semaines et plus de 6 mois après l'épisode, peut inclure des tests épicutanés médicamenteux, prick tests, et tests intradermiques (IDR).

La standardisation des pratiques est en cours en Europe. Les tests épicutanés sont particulièrement utiles pour les toxidermies de type eczéma généralisé, dermatose de contact systémique, exanthème maculo-papuleux, pustulose exanthématique aiguë généralisée ou érythème pigmenté fixe, mais leur sensibilité dépend des caractéristiques cliniques et sémiologiques de la toxidermie ainsi que du médicament en cause.

1-4-3-3-1-Tests d'hypersensibilité retardée :

Les patch tests, également appelés tests épicutanés, représentent une modalité essentielle dans l'arsenal diagnostique des toxidermies, notamment celles de mécanisme immuno-allergologique. Cette méthode cherche à identifier les substances auxquelles un individu peut développer une réaction d'hypersensibilité retardée. Des publications récentes ont souligné l'efficacité accrue des tests épicutanés médicamenteux, en complément des prick tests et tests intradermiques, pour déterminer la molécule responsable d'un accident cutané lié à un médicament [92,93].

Idéalement, ces tests sont effectués entre 6 semaines et 6 mois après la résolution de la toxidermie, après l'arrêt de toute corticothérapie générale ou locale, ainsi que des antihistaminiques. Cette période permet une évaluation plus précise des réactions cutanées, renforçant la fiabilité des résultats et facilitant l'identification du médicament à l'origine de la réaction indésirable cutanée.

Technique :

1. **Préparation de la Solution Test :** Les substances à tester, généralement des extraits de médicaments, sont diluées à des concentrations standardisées. Ces solutions sont appliquées sur des patchs adhésifs hypoallergéniques qui sont des disques supports de l'allergène, associés à une rondelle de protection isolante et occlusive et un adhésif non réactogène.
2. **Application des Patchs :** Les patchs sont appliqués sur la peau du dos du patient, souvent en symétrie pour faciliter la comparaison. Chaque patch peut contenir plusieurs substances à tester en général les allergènes standardisés (batterie européenne) les plus fréquents ou des allergènes spécialisés en fonction de la profession. Ils peuvent être faits avec le médicament testé sous sa forme commercialisée et/ou le principe actif du médicament et ses excipients. Ils sont fixés pendant une période déterminée, généralement 20 minutes, 48 à 72 heures, voire jusqu'à 96 heures pour certaines substances et si négatifs à 1 semaine.
3. **Retrait des Patchs :** Après la période d'application, les patchs sont retirés, et les zones testées sont évaluées.

Lecture des Patch Tests :

La lecture des patch tests est cruciale pour interpréter les résultats de manière précise.

1. **Évaluation des Réactions Cutanées :** Les réactions cutanées sont évaluées en fonction de plusieurs paramètres, tels que l'érythème (rougeur), l'œdème, la formation de papules, de vésicules, ou même de croûtes. La taille et l'intensité de ces réactions sont mesurées.
2. **Interprétation des Résultats :** La présence de réactions cutanées à une substance particulière indique une hypersensibilité à cette substance, suggérant un lien

potentiel avec la toxidermie. Une réaction cutanée à une substance spécifique sur le patch test peut être interprétée comme une réponse allergique à cette substance.

Avantages :

1. ***Évaluation des Réactions Retardées*** : Les patch tests sont particulièrement utiles pour détecter les réactions cutanées retardées, souvent observées dans les toxidermies.
2. ***Large Spectre d'Applications*** : Les patch tests peuvent être adaptés à une variété de substances, permettant une investigation précise en fonction de l'anamnèse du patient et des médicaments suspects.
3. ***Identification des Allergènes*** : Ces tests aident à identifier les allergènes spécifiques impliqués dans la réaction cutanée, facilitant ainsi le retrait ciblé du médicament incriminé.

1-4-3-3-2-Prick Tests Médicamenteux :

Les prick tests, également appelés tests cutanés par piqûre, sont une méthode diagnostique courante utilisée en allergologie pour évaluer la sensibilité d'un individu à certaines substances allergènes. Ces tests sont rapides, peu invasifs et permettent de détecter rapidement des réactions d'hypersensibilité immédiate, également connues sous le nom de réactions de type I.

Cependant, ils peuvent également être adaptés pour tester la réactivité cutanée aux médicaments. Cette approche, souvent appelée "prick tests médicamenteux", permet de détecter des réactions d'hypersensibilité immédiate à certains médicaments. Voici comment cela peut être réalisé :

1. ***Sélection des Médicaments*** : Les médicaments les plus fréquemment associés à des réactions d'hypersensibilité immédiate sont choisis pour le test. Cela peut

inclure des antibiotiques, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des analgésiques et d'autres classes médicamenteuses.

2. **Préparation de Solutions** : Des solutions appropriées des médicaments sélectionnés sont préparées à des concentrations standard.
3. **Application sur la Peau** : Comme pour les prick tests classiques, des gouttes des solutions médicamenteuses sont déposées sur la peau, et une piqûre légère est effectuée à travers chaque goutte à l'aide d'une petite aiguille ou d'une lancette spéciale. Chaque substance testée a sa propre zone dédiée.
4. **Évaluation des Réactions** : Les réactions cutanées, telles que l'érythème, l'œdème ou l'apparition de papules, sont évaluées après un certain temps, généralement 15 à 20 minutes.

Indications des Prick Tests Médicamenteux :

- **Allergies Médicamenteuses** : Ces tests peuvent être utilisés pour évaluer la sensibilité immédiate à des médicaments spécifiques comme les antibiotiques, tels que la pénicilline qui peuvent être testés pour détecter des réactions d'hypersensibilité.

Avantages :

- Les prick tests médicamenteux sont utiles pour identifier rapidement les médicaments pouvant déclencher des réactions allergiques immédiates.
- Ces tests aident à prendre des décisions éclairées sur le choix des médicaments chez les patients ayant des antécédents d'allergies médicamenteuses.

En résumé, les prick tests médicamenteux constituent une méthode diagnostique utile pour évaluer la sensibilité immédiate aux médicaments, facilitant ainsi la prise de décision en matière de traitement chez les patients présentant des antécédents d'allergies médicamenteuses.

1-4-3-3-3-Tests Intradermiques Médicamenteux :

Les tests intradermiques (IDR) peuvent également être utilisés pour évaluer la réactivité cutanée aux médicaments. Les IDR impliquent l'injection d'une petite quantité de substance directement dans la couche superficielle de la peau pour évaluer la réaction immédiate. Voici comment cela peut être réalisé dans le contexte des médicaments [2] :

1. **Sélection des Médicaments** : Les médicaments soupçonnés de provoquer des réactions d'hypersensibilité immédiate sont choisis pour le test. Cela peut inclure des antibiotiques, des analgésiques, des anesthésiques locaux, et d'autres classes médicamenteuses.
2. **Préparation des Solutions** : Des solutions appropriées des médicaments sélectionnés sont préparées à des concentrations standard. Les dilutions sont pratiquées sous hotte à flux laminaire dans les 2 heures qui précèdent l'administration, préparées avec des dilutions progressives 10-4, 10-3, 10-2, 10-1 et dans du sérum physiologique stérile phénolé
3. **Précaution** : Traitement d'urgence d'une réaction anaphylactique, voie veineuse périphérique, hospitalisation dans les 24h suivant le test avec une surveillance des constantes
4. **Injection Intradermique** : Une petite quantité (0,04ml) de la solution médicamenteuse est injectée dans la couche superficielle de la peau, généralement sur la face antérieure de l'avant-bras entraînant l'apparition d'une papule d'injection d'un diamètre de 4 à 6mm. Un contrôle négatif est réalisé en pratiquant une IDR avec le soluté de dilution du principe actif.
5. **Évaluation des Réactions** : Les réactions cutanées, telles que la formation de papules ou de petites enflures, sont évaluées après un certain temps, généralement 15 à 30 minutes, à 6 heures, à 24 heures voire 1 semaine si négative. Il est considéré positif si le diamètre est supérieur ou égal à 10mm. Le premier IDR est réalisé avec la dilution de 10-4. Les IDR suivant sont réalisées

toutes les 30 minutes avec des concentrations progressivement croissantes jusqu'à la solution pure, tant que les IDR précédents demeurent négatifs.

Indications des Tests Intradermiques Médicamenteux :

- *Allergies Médicamenteuses* : Ces tests peuvent être utilisés pour détecter des réactions immédiates aux médicaments et peuvent aider à déterminer la sensibilité spécifique à un médicament.

Avantages :

- Les tests intradermiques médicamenteux peuvent être utiles pour identifier rapidement les médicaments pouvant déclencher des réactions d'hypersensibilité immédiate.
- Ils peuvent aider à confirmer ou exclure la responsabilité d'un médicament particulier dans le contexte d'une toxidermie.

Limitations des tests cutanés :

- Les résultats peuvent être influencés par des facteurs tels que la prise de médicaments antihistaminiques.
- Certains médicaments peuvent ne pas être adaptés à une méthode de test ne couvrent pas toutes les classes de médicaments (médicaments ne pénètrent pas l'épiderme, excipient choisi empêchant la pénétration cutanée)
- La concentration choisie peut être trop faible pour induire une réaction positive
- La molécule responsable de la toxidermie peut ne pas être le médicament sous sa forme native mais un des métabolites.
- Risque de réinduire la toxidermie initiale voire de l'aggraver [2].
- Les IDR ne sont pas effectuées en cas de SSJ, de syndrome de Lyell, de vasculite ou de DRESS.
- Les tests cutanés nécessitent une expertise pour interpréter correctement les réactions, et la sensibilité peut varier en fonction des caractéristiques individuelles de chaque patient.

- La lecture des tests cutanés dépend de l'état de la peau du patient, qui peut varier en fonction de plusieurs facteurs, y compris d'autres traitements médicaux en cours.

En résumé, les tests épicutanés médicamenteux en plus des prick tests et tests intradermiques ont prouvé leur utilité et leur faisabilité, fournissant ainsi des informations importantes pour le diagnostic des réactions d'hypersensibilité immédiate et peuvent entrer dans les critères permettant de déterminer l'imputabilité médicamenteuse. Mais il faut aussi noter l'importance des lectures tardives qu'ils s'agissent des tests épicutanés mais également des pricks tests. La négativité des tests médicamenteux n'exclue pas la responsabilité du médicament testé [2].

1-4-3-3-5-Tests Immunologiques In Vitro

Ce sont des outils essentiels pour comprendre en profondeur les mécanismes immuno-allergologiques des toxidermies. Ils apportent des informations spécifiques sur la réponse immunitaire, complémentaires aux données cliniques et aux tests cutanés. Par contre ils ne sont pas recommandés de façon systématique dans le bilan courant des toxidermies. Dans cette section, nous explorerons deux catégories de tests : les non spécifiques, tels que l'étude des complexes immuns et des sous-populations lymphocytaires, et les spécifiques, comme le test de dégranulation des basophiles humains et le test d'activation lymphocytaire.

Tests Non Spécifiques :

Complexes Immuns :

- *Principe* : Ces tests visent à détecter les complexes immuns circulants formés par l'interaction entre les médicaments et les anticorps qui sont spontanément éliminés soit par filtration rénale s'ils sont de petites tailles soit par le système phagocytaire s'ils

sont de grande taille et donc la détection des complexes de taille intermédiaire (potentiellement pathogène) peut se faire dans le sérum

- *Méthodes* : Deux techniques sont utilisées : le premier implique la capacité des complexes immuns à précipiter dans une solution de polyéthylène glycol à 3.5% (test au PEG) et le deuxième sur des bases immunologiques notamment sur la capacité des complexes immuns à activer le complément (test de fixation du C1q)

Étude des Sous-populations Lymphocytaires :

- *Principe* : L'analyse des sous-populations lymphocytaires explore la distribution des lymphocytes T, B, etc., pour déceler des altérations immunitaires.

- *Méthodes* : La cytométrie en flux est une approche puissante, permettant de quantifier précisément les différentes populations cellulaires.

Tests Spécifiques :

Test de Dégranulation des Basophiles Humains :

- *Principe* : Ce test évalue la réaction allergique en mesurant la libération de médiateurs, comme l'histamine, des basophiles exposés au médicament suspect (test d'histaminolibération leucocytaire). D'autres tests reposent sur la disparition de la métachromasie des granules cellulaires

- *Méthodes* : Les basophiles prélevés sont stimulés avec le médicament suspecté, et la dégranulation est mesurée, fournissant des informations spécifiques sur la sensibilité aux médicaments. Cependant en présence d'agents dégranulants, ils sont susceptibles de donner des résultats positifs.

Test d'Activation Lymphocytaire :

- *Principe* : Ce test évalue l'activation et la prolifération *in vitro* des lymphocytes T, en présence de cellules présentatrices d'antigène, après exposition à un médicament suspecté stimulant une nouvelle prolifération de ces cellules.

- *Méthodes* : Des marqueurs d'activation, tels que l'expression de CD69 ou la production de cytokines, sont évalués, offrant des indications sur la réponse immunitaire et la prolifération cellulaire est appréciée par la cytométrie de flux.

Avantages :

- Ces tests offrent une vision plus détaillée des réponses immunitaires spécifiques, aidant à élucider les mécanismes sous-jacents aux toxidermies notamment s'ils sont réalisés immédiatement après la prise médicamenteuse.
- Ils sont particulièrement utiles lorsque d'autres méthodes ne permettent pas une identification précise du médicament responsable.

Limitations :

- La technicité de ces tests nécessite une expertise spécifique.
- Les résultats peuvent être influencés par divers facteurs, nécessitant une interprétation experte.
- Le TDBH et le TAL sont pertinents quand les tests cutanés sont négatifs que dans un très petit nombre de cas [2].

Les tests immunologiques in vitro enrichissent la compréhension des mécanismes immunitaires impliqués dans les toxidermies, contribuant ainsi à une prise en charge plus personnalisée des patients et à un développement de stratégies thérapeutiques ciblées mais leur praticabilité reste encore discutée et leur amélioration est toujours d'actualité.

En plus des tests mentionnés précédemment, d'autres tests peuvent être pertinents en fonction du contexte clinique et des caractéristiques spécifiques de la toxidermie.

Test de Libération de Cytokines : Évalue la production de cytokines par les cellules immunitaires en réponse au médicament suspect. Les techniques ELISA ou la cytométrie en flux peuvent quantifier les niveaux de cytokines spécifiques.

Tests d'Expression Génique : Analyse l'expression des gènes liés à la réponse immunitaire après exposition au médicament. La PCR quantitative en temps réel peut fournir des informations sur les changements d'expression génique.

Tests d'Auto-anticorps : Recherche la présence d'auto-anticorps dirigés contre des composants cellulaires après exposition au médicament. Les techniques immunologiques peuvent détecter la présence d'auto-anticorps spécifiques.

Tests d'Activation des Mastocytes : Évalue l'activation des mastocytes en réponse au médicament suspect. La mesure des médiateurs de l'activation mastocytaire, tels que l'histamine, peut être réalisée.

Tests de Détection d'Antigènes Solubles : Recherche d'antigènes solubles formés par la liaison médicament-protéine. Les techniques immuno-chromatographiques ou ELISA peuvent être utilisées pour détecter ces antigènes.

1-5-Traitement

1-5-1-Curatifs

1-5-1-1-Buts :

1. Arrêt et identification du Médicament Incriminé
2. Prévention des Complications et Traitement des Formes Graves
3. Suivi Médical Régulier et Évaluation Clinique
4. Soutien Psychologique et Éducation du Patient

1-5-1-2-Moyens :

- **Mesure Hygiéno-diététique** : Education Thérapeutique, Fourniture d'apports nutritionnels, débutant par 1500 calories dans 1500 ml au cours des premières 24 heures, puis augmentant progressivement de 500 calories par jour jusqu'à un total de 3500-4000 calories

- **Médicamenteux :**

Topiques émollients : Utilisation de vaseline, de produits à base d'urée, ou de glycérine pour atténuer le prurit pendant la phase de desquamation.

Antihistaminiques anti-H1 : Bien que leur efficacité ne soit pas démontrée dans toutes les toxidermies, ces antihistaminiques sont souvent utilisés pour soulager le prurit, avec une action plus marquée s'ils ont des propriétés sédatives.

- **Loratadine :** 10 mg une fois par jour
- **Cetirizine :** 10 mg une fois par jour
- **Desloratadine :** 5 mg une fois par jour

Il est important de noter que la posologie peut varier en fonction de l'âge, du poids, de l'état de santé du patient et de la gravité des symptômes. Ils peuvent aussi causer une somnolence.

Corticoïdes : La corticothérapie orale à dose modérée : 0.5 à 1 mg/Kg/j de **prednisone**. Elle est parfois prescrite. Cependant, son efficacité reste discutée, et des controverses subsistent quant à son impact sur les formes sévères, notamment le syndrome de Lyell. Des études ont suggéré que la corticothérapie peut être préjudiciable dans les cas les plus graves, tandis que d'autres estiment qu'elle peut améliorer le pronostic vital dans les formes moins sévères.

- **Moyens de Réanimations :** En réanimation, la gestion des solutés intraveineux est cruciale pour stabiliser les patients, surtout dans des situations critiques comme les toxidermies graves.

Solutés Cristalloïdes :

- **Sérum physiologique (NaCl 0,9%) :** Bolus initial : 500 ml à 1 litre, à répéter selon l'état clinique ; Entretien : 1 à 2 ml/kg/h, ajusté selon les besoins.
- **Ringer Lactate :** Bolus initial : 500 ml à 1 litre, à répéter selon l'état clinique ; Entretien : 1 à 2 ml/kg/h, ajusté selon les besoins.

Solutés Colloïdes :

- **Albumine** : Bolus : 500 ml à 1 litre, à ajuster selon la réponse clinique.
- **Hydroxyéthylamidon (HEA)**, usage limité à cause des risques rénaux) : 500 ml, ajusté selon l'état clinique et la tolérance.

Précautions

1. Surveillance Clinique et Biologique

- Signes vitaux : tension artérielle, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire.
- Diurèse : surveillance horaire pour évaluer la réponse à la réanimation.
- Bilan sanguin : électrolytes, gaz du sang, lactates, fonction rénale.

2. Risques Associés aux Solutés

- **Sérum physiologique** : Hyperchlorémie, acidose métabolique hyperchlorémique.
- **Ringer Lactate** : Attention en cas d'hyperkaliémie.
- **Colloïdes** : Risques d'allergies, dysfonction rénale (particulièrement avec les HEA).
- Consultation des protocoles locaux et collaboration étroite avec l'équipe de réanimation sont essentielles.

- **Moyens de Suppléance :**

Ventilation Mécanique : En cas de défaillance respiratoire

- **Ventilation invasive** : Intubation trachéale et ventilation assistée.
- **Ventilation non invasive (VNI)** : Utilisation de masques pour la ventilation.

Hémodialyse et Hémofiltration : En cas d'insuffisance rénale aiguë, pour éliminer les toxines et gérer les déséquilibres électrolytiques et acido-basiques.

- **Hémodialyse intermittente** : Séances de 3-4 heures, plusieurs fois par semaine.
- **Hémofiltration continue** : Pour les patients hémodynamiquement instables, purification continue sur 24 heures.

Support Hémodynamique : En cas de choc (septique, cardiogénique, hémorragique) pour maintenir la perfusion des organes.

- **Agents vasopresseurs** :
 - **Noradrénaline** : Premier choix en cas de choc septique. Initialement 0,1-0,3 µg/kg/min, ajusté selon la pression artérielle moyenne (PAM).
 - **Dobutamine** : Utilisée pour le support inotrope, particulièrement en cas de choc cardiogénique. Dose initiale de 2-20 µg/kg/min.
- **Surveillance** :
 - **PAM** : Cible souvent > 65 mmHg.
 - **Débit cardiaque, diurèse, lactates sanguins.**

Transfusions et Produits Sanguins : Pour corriger les anémies, les troubles de la coagulation, ou les pertes sanguines aiguës.

- **Concentrés de globules rouges (CGR)** : Pour augmenter l'hémoglobine. Transfusion souvent indiquée si Hb < 7 g/dL.
- **Plasma frais congelé (PFC)** : Pour les déficits en facteurs de coagulation.
- **Plaquettes** : En cas de thrombopénie sévère ou saignement actif.
- **Surveillance** : Hémoglobine, hématocrite, coagulation (INR, TCA), numération plaquettaire.

1-5-1-3-Indications :

La première étape cruciale dans la prise en charge des toxidermies consiste à interrompre tous les médicaments susceptibles d'être responsables du déclenchement de la réaction cutanée. Un retard dans l'interruption du médicament incriminé peut aggraver la gravité de la toxidermie, se manifestant par une extension des lésions cutanées et l'apparition de signes de gravité. Il est impératif de ne pas tenter de deviner quel médicament parmi plusieurs pourrait être à l'origine de l'éruption, mais plutôt d'établir une liste complète de toutes les thérapeutiques prises, y compris les médicaments usuels ou supposés sans effet secondaire.

Parallèlement à l'interruption des médicaments incriminés, la prise en charge des toxidermies varie en fonction de la gravité de la situation. Dans les toxidermies graves, l'arrêt précoce du médicament inducteur a démontré être un facteur déterminant pour améliorer le pronostic vital. Dans les cas plus courants, si le traitement responsable doit être poursuivi pour des raisons vitales, il est fréquent d'observer la disparition de la toxidermie dans des délais similaires à son évolution habituelle.

1-5-1-3-1-Traitement des toxidermies graves :

L'hospitalisation en milieu spécialisé est indispensable pour la prise en charge symptomatique de ces affections graves. Le traitement comprend plusieurs aspects [94,95]:

-Maintenance de la chaleur corporelle et prévention des traumatismes cutanés.

-Gestion des chocs thermiques par le réchauffement, l'élévation de la température ambiante à 30-32 °C et l'utilisation de bains chauds (35 à 38 °C). Le lit fluidisé, ayant des propriétés antiseptiques asséchantes et offrant un confort accru au patient, est particulièrement recommandé pour les grands décollements cutanés du dos et du périnée.

-Pose d'une voie veineuse périphérique et initiation du remplissage macromoléculaire, consistant en l'administration de 1 ml/kg/% de la surface cutanée décollée de macromolécules et de 0,7 ml/kg/% de la surface cutanée décollée de soluté isotonique.

-Fourniture d'apports nutritionnels, débutant par 1500 calories dans 1500 ml au cours des premières 24 heures, puis augmentant progressivement de 500 calories par jour jusqu'à un total de 3500-4000 calories. Une alimentation entérale continue par sonde

gastrique siliconée, vérifiée radiologiquement, est privilégiée en raison des risques d'inhalation bronchique. La surveillance du résidu gastrique est systématique avec une sonde gastrique.

-Prévention des infections par des soins locaux, l'utilisation de gants et de chambres stériles, le remplacement régulier et la mise en culture de toutes les voies d'abord, y compris les sondes urinaires et gastriques. Des antiseptiques tels que la chlorhexidine à 0,05 % et la solution aqueuse de nitrate d'argent à 0,5 % sont largement employés.

Autres mesures comprenant

- une héparinothérapie intraveineuse à dose efficace pour prévenir les accidents thromboemboliques,
- l'utilisation d'antiacides,
- la kinésithérapie respiratoire, un quart des patients dans les NET nécessite une assistance respiratoire, ce qui est associé à un pronostic défavorable [96],
- l'administration d'antalgiques majeurs et d'anxiolytiques (si l'état respiratoire le permet) pour le confort du patient et la qualité des soins.
- Débuter l'administration des collyres (antibiotiques) en attendant la consultation ophtalmologique. - L'efficacité d'autres traitements spécifiques a été rapportée dans des cas isolés ou de courtes séries ouvertes : plasmaphérèse, ciclosporine, cyclophosphamide, pentoxifylline, N-acétyl-cystéine, granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF).

SJS/NET :

A part les mesures précédentes, d'autres mesures peuvent avoir leur place dans la gestion thérapeutique du NET/SJS :

1. L'accent est mis sur l'optimisation des soins symptomatiques, représentant un aspect essentiel de la prise en charge de la NET [97,98].

2. Les cartes bactériennes régulières évaluent la colonisation bactérienne, crucial pour anticiper le risque d'infection associé à l'étendue du décollement cutané [99].
3. Une dialyse est parfois requise, surtout chez les patients présentant une NET sévère déclenchée par l'allopurinol [100] ou si le médicament incriminé a une très longue demi-vie et est dialysable.
4. Aucun traitement curatif n'a démontré son efficacité dans le SJS/NET. L'utilisation de corticoïdes généraux est très controversée en raison du risque de surmortalité lié au sepsis [101,102,53], l'étanercept [103] et le G-CSF [104] n'ont pas fait la preuve de leur efficacité.
5. Bien que des espoirs aient été suscités par les immunoglobulines intraveineuses en raison de leur action inhibitrice sur l'interaction Fas-FasL et l'apoptose, ces espoirs n'ont pas été confirmés, que ce soit sur la mortalité ou l'arrêt de la progression de la maladie [105,102], une méta-analyse récente a montré leur inefficacité [101,106].
6. La ciclosporine, en tant que molécule anti-apoptotique et inhibitrice de l'activité cytotoxique CD8, pourrait avoir une certaine efficacité, en effet elle montre des résultats prometteurs, bien que son utilisation généralisée et ses combinaisons potentielles avec d'autres médicaments suscitent des débats approfondis [107,108,109,101] mais ceci n'est pas le cas de certaines études [110,111,107] soulignant le besoin de recherches plus.
7. La thalidomide est contre-indiquée en raison d'une surmortalité [112].

Prise en charge des Séquelles Post-Nécrolyse Épidermique Toxique (NET)

1. *Séquelles Oculaires (60% des patients)* : Les complications, telles que les brides irréversibles, peuvent entraîner une gêne quotidienne et, dans certains cas, une cécité. Une prise en charge spécialisée, y compris des lentilles sclérales et un suivi psychosocial, est essentielle.

2. *Séquelles Psychologiques* : Les patients peuvent présenter un syndrome de stress post-traumatique, une anxiété chronique et des troubles du sommeil [113]. Une approche préventive avec l'hydroxyzine en phase aiguë et un suivi psychiatrique régulier peut réduire la prévalence de ces troubles [114].
3. *Séquelles Cutanées* : Les troubles pigmentaires, tels que l'hypo- ou l'hyperpigmentation, nécessitent des soins quotidiens avec des émoullissants, une photoprotection associée à un écran solaire d'indice 50+ pendant au moins un an [115] et des soins pluriquotidiens.
4. *Séquelles Unguéales (1/3 des patients)* : Certains patients présentent des séquelles unguéales permanentes, pour lesquelles des traitements symptomatiques, comme l'application de vernis durcisseur, sont envisagés.
5. *Synéchies Vulvovaginales (12,5% des femmes)* : Ces séquelles, provoquant des douleurs et une dyspareunie, peuvent bénéficier de traitements aux dermocorticoïdes et, en cas d'échec, d'une intervention chirurgicale [116].
6. *Séquelles Bucco-Dentaires (50% des patients)* : Les complications incluent des douleurs, un syndrome sec, des anomalies linguales et des caries. Un Bain de bouche peut être prescrit pour pallier à cela suivi d'une PEC en odontologie.
7. *Suivi ORL et Respiratoire* : Un examen ORL à 2 mois et des explorations fonctionnelles respiratoires en cas de symptômes sont recommandés [117]. Les complications possibles incluent la bronchiolite oblitérante secondaire, nécessitant une surveillance attentive [118].

La gestion des séquelles post-NET nécessite une approche multidisciplinaire pour améliorer la qualité de vie des patients à long terme.

DRESS :

La prise en charge thérapeutique du Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) dépend des manifestations clinico-biologiques et doit être adaptée en fonction de l'évolution, en collaboration avec les autres spécialités.

A part les mesures mentionnées précédemment les éléments de cette prise en charge comprennent [119] :

1. *En l'absence de signes de gravité* : l'utilisation de dermocorticoïdes (forts ou très forts), d'émollients, et d'antihistaminiques en cas de prurit ;
2. *En présence de signes de gravité* (transaminases > 5 fois la normale, insuffisance rénale organique, pneumopathie, hémophagocytose, atteinte cardiaque, etc.) : l'administration de corticoïdes généraux (0,5 ou 1 mg/kg/j de prednisone), à évaluer au cas par cas ;
3. *En cas de signes engageant le pronostic vital* (hémophagocytose avec insuffisance médullaire, encéphalite, hépatite sévère avec insuffisance hépatocellulaire, insuffisance respiratoire aiguë), une combinaison d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) à raison de 2 g/kg répartis sur cinq jours associés à la corticothérapie générale peut être envisagée[120], bien que cette option ne doive pas être utilisée en monothérapie en raison du risque d'effets indésirables graves [121].
4. *Des bolus de corticoïdes peuvent également être proposés* ; Actuellement, un essai thérapeutique est en cours (ClinicalTrials.gov Identifier : NCT01987076) comparant l'efficacité de la corticothérapie locale par propionate de clobétasol et de la corticothérapie générale à 0,5 mg/kg/j de prednisone.
5. *En présence de signes de gravité avec confirmation d'une réactivation virale majeure*, l'ajout d'un antiviral (ganciclovir) ou d'IgIV à la corticothérapie générale est parfois envisagé.
6. *Une surveillance rapprochée et prolongée* est indispensable compte tenu du risque de poussées évolutives à distance en particulier lors de la décroissance de la corticothérapie générale qui devra être progressive (sur 3 à 6 mois) [122].
7. La surveillance biologique repose sur un contrôle des examens biologiques deux fois par semaine jusqu'à un mois après la normalisation des signes clinico-biologiques, puis régulièrement durant les mois suivants en fonction de l'évolution.
8. Des manifestations d'auto-immunité (diabète, dysthyroïdie, lupus, etc.) peuvent survenir à distance [123].

PEAG :

Outre les mesures précédentes en l'absence d'essai thérapeutique, l'intérêt des dermocorticoïdes forts ou très forts pour raccourcir la phase inflammatoire de la maladie a été suggéré de manière rétrospective [124].

1-5-1-3-2-Traitement des toxidermies simples :

EMP :

Le traitement est symptomatique : antihistaminiques en cas de prurit et dermocorticoïdes.

Urticaire :

-Lors d'une réaction anaphylactique, le traitement repose en urgence sur l'injection d'adrénaline associée à une injection de corticoïdes systémiques.

-Dans la grande majorité des cas, il est possible de réintroduire le médicament responsable si nécessaire, sous surveillance clinique et avec quelques précautions :

- Prémédication par antihistaminiques ou corticoïdes
- Ralentissement du débit de perfusion en cas d'administration intraveineuse.
- Des tests cutanés avant de décider d'une éventuelle réintroduction afin de déterminer le mécanisme de la réaction pour éliminer une réaction immuno-allergique IgE médiée.

1-5-2-Préventifs

1-5-2-1-Désensibilisation

Des protocoles de désensibilisation sont utilisés, principalement en cas d'allergie à la pénicilline ou aux sulfamides antibactériens. Ces protocoles consistent en une administration initiale à dose minimale, doublée à intervalles rapprochés, exposant

toutefois à des réactions urticariennes ou anaphylactiques. Ces procédures doivent être réalisées en milieu hospitalier spécialisé. Bien que leur utilité soit bien établie pour les allergies à la pénicilline, leur réalisation doit rester exceptionnelle, car elle comporte des risques, surtout dans le contexte de manifestations cliniques sévères.

1-5-2-2-Déclaration à la pharmacovigilance :

Elle revêt une importance capitale dans le domaine de la santé publique. Elle constitue le mécanisme essentiel permettant aux professionnels de santé et aux patients de signaler tout effet indésirable ou inattendu lié à l'utilisation d'un médicament, cela est particulièrement indispensable pour les accidents graves et pour les médicaments d'introduction récente, dont les effets secondaires rares n'ont pas pu être tous inventoriés lors des essais cliniques précédant la mise sur le marché. Cette démarche contribue activement à la surveillance continue de la sécurité des médicaments sur le marché. En signalant les effets secondaires, les réactions indésirables, ou d'autres problèmes liés à l'utilisation des médicaments, les déclarations à la pharmacovigilance permettent d'identifier d'éventuelles tendances, de déceler des risques potentiels, et d'ajuster rapidement les mesures de sécurité en conséquence. Cela favorise une prise en charge proactive des questions de sécurité médicamenteuse, garantissant ainsi la protection et le bien-être des patients.

En somme, la déclaration à la pharmacovigilance s'inscrit comme un pilier fondamental pour assurer la sûreté des médicaments et contribuer à l'amélioration continue de la qualité des soins de santé.

1-5-2-3-Carte d'allergie :

La carte d'allergie est un outil crucial dans la prévention. Elle répertorie les médicaments, les substances et les allergènes auxquels le patient est allergique ou a déjà présenté une toxidermie ou tout autres effets indésirables. Cette carte est essentielle car elle permet aux professionnels de santé d'identifier rapidement les

substances potentiellement dangereuses pour le patient et d'éviter ainsi les récurrences de toxidermies. De plus, elle sensibilise le patient à sa propre santé, l'encourageant à être vigilant quant à l'utilisation de médicaments ou de produits susceptibles de déclencher des réactions allergiques. En fin de compte, elle joue un rôle clé dans la prévention des toxidermies en permettant une gestion proactive des risques allergiques.

Deuxième Partie : Travail personnel

2-1-Objectifs

Objectif général : Etudier le profil épidémiologique des toxidermies à Ziguinchor

Objectifs spécifiques :

- Déterminer l'incidence hospitalière
- Etudier les particularités cliniques des toxidermies
- Déterminer les aspects thérapeutiques
- Identifier les médicaments responsables des toxidermies
- Déterminer les aspects évolutifs

2-2-Type et période de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive transversale avec un recueil rétrospectif, portant sur les cas de toxidermies admis aux services de dermatologie de ces deux hôpitaux, du 1er janvier 2015 au 31 décembre 2022, soit une période de 7 ans.

2-3-Cadre et lieu de l'étude

Notre étude s'est déroulée dans les services de Dermatologie de l'hôpital Régional et de l'hôpital de la paix de Ziguinchor. Le département de Ziguinchor a une superficie de 1153 km². Il est limité au Nord par le département de Bignona, à l'Est par le département de Sédhiou, à l'Ouest par le département d'Oussouye et au Sud par la République de Guinée-Bissau (figure 30). Le relief est plat, tandis que les sols, selon les zones phytomorphes, sont latéritiques et ferrugineux. Le climat est continental et subit quelquefois l'influence maritime. Les différents vents qui soufflent sont la mousson, Sud Nord, les alizés maritimes Nord Est – Sud-ouest. La population de la commune de Ziguinchor a été estimée à environ 754110 habitants en 2023 selon EDS 2023. Au plan ethnique, les Diolas sont majoritaires avec près de 61%, puis suivent respectivement les Mandingues, les Pulars, les Wolofs, les Manjacques, Bainoucks, Mancagnes, Ballantes. Sur le plan de l'administration territoriale, le département de Ziguinchor est divisé en 2 arrondissements (Niaguis et Nyassia). Chaque arrondissement est de son côté, divisé en communes. Sur le plan de l'administration

décentralisée, le département de Ziguinchor est constitué de 6 communes (tableau 2). Elles sont administrées par un organe délibérant, le conseil municipal et par un organe exécutif, le maire.



Figure 21: Carte du Sénégal [134]

Tableau 2: Cartographie du département de Ziguinchor

Département de Ziguinchor

1 Commune	2 Arrondissements	
Ziguinchor	Niaguis	Nyassia
	3 Communes Niaguis Adéane Boutoupa- Camaracounda	2 Communes Nyassia Enampore



Figure 22: La région de Ziguinchor [134]

Les infrastructures sanitaires la commune Ziguinchor sont composées pour l'essentiel :

- ✓ De deux hôpitaux :
 - L'hôpital régional
 - L'hôpital de la paix
- ✓ D'une brigade d'hygiène ;
- ✓ D'un centre psychiatrique ;
- ✓ Du centre de santé composé de :
 - 30 postes de santé
 - 6 maternités
 - 9 cases de santé ;
- ✓ D'un cabinet gynéco-obstétricale privé ;

- ✓ De 5 cabinets médicaux privés ;
- ✓ 02 cabinets dentaires privés ;
- ✓ Polyclinique privée
- ✓ Centre de prévention des IST
- ✓ Laboratoire d'analyse privé
- ✓ Deux CDVA (centre de dépistage volontaire et anonyme)

Le Centre Hospitalier Régional de Ziguinchor est un hôpital de niveau II construit en 1970 du temps de la guerre de libération de la Guinée-Bissau pour servir d'antenne chirurgicale aux blessés de guerre. Cet hôpital a comme particularité d'être inter-frontalier. Il prend en charge les malades venant de la Gambie, de la Guinée Conakry et de la Guinée-Bissau parfois de la Mauritanie et du Mali. C'est donc un hôpital de référence.

Le Service de DERMATOLOGIE de l'HRZ :

L'Organisation du service de dermatologie est le suivant :

- Salle d'accueil : 2 infirmières Orientation

Constantes du patient avant consultation

Organisation des fiches de consultation

- Salle de soin : pansement / changement de pansement

Soins dermatologiques après acte chirurgical dermatologique

Injections de corticoïdes (en cas de traitement en ambulatoire)

- Salle de consultation : consultation

Actes dermatologiques chirurgicaux : biopsie cutanée

Exérèse cutanée

Actes dermatologiques non chirurgicaux : prélèvement

Génitaux et cutanées

Actes à visée esthétique : peeling ?

Le Centre Hospitalier Régional de la paix Ziguinchor est un hôpital de niveau II construit en 1999 et fut inauguré le 21 février 2015. Cet hôpital a comme particularité

d'être inter-frontalier. Il prend en charge les malades venant de la Gambie, de la Guinée Conakry et de la Guinée-Bissau parfois de la Mauritanie et du Mali. C'est donc un hôpital de référence.

Le Service de DERMATOLOGIE de l'HPZ :

L'Organisation du service est le suivant :

- Salle de TRI : infirmières : Orientation

Constantes du patient avant consultation

Organisation des fiches de consultation

- Salle de soin : pansement / changement de pansement

Soins dermatologiques après acte chirurgical dermatologique

Injections de corticoïdes (en cas de traitement en ambulatoire)

- Salle de consultation : consultation

Actes dermatologiques chirurgicaux : biopsie cutanée

Exérèse cutanée

- Actes dermatologiques non chirurgicaux : prélèvement

Génitaux et cutanées

Cependant, dans les deux hôpitaux on note l'absence de laboratoire d'anatomie pathologique pour analyse des biopsies cutanées ; ce qui pose un problème majeur dans le diagnostic de certaines pathologies... les patients doivent se déplacer à Dakar pour déposer leurs prélèvements et attendre les résultats. Ce qui entraîne un retard de diagnostic et de prise en charge.

2-4-Population de l'étude

La population de l'étude était constituée de tous les patients ayant été référés ou consultés aux services de dermatologie de ces hôpitaux, pour une toxidermie, durant la période de l'étude.

2-5-Critères d'inclusion

Ont été inclus les patients qui ont :

- Présenté une réaction cutanée indésirable à un médicament, selon les critères d'imputabilité française.
- Eté consulté ou avoir été référé aux services de dermatologie des deux hôpitaux, durant la période de l'étude.

2-6-Critères de non-inclusion

Les critères de non-inclusion sont les suivants :

- Avoir présenté une réaction cutanée à une autre cause qu'un médicament.
- Aucun signe de toxidermie
- Dossiers inexploitable

2-7- Saisie et analyses des données

2-7-1-Variables

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients, en utilisant une grille de collecte préétablie. Par ailleurs, un fichier EXCEL détaillé, établi à cet effet et servant de base pour la saisie et l'analyse de toutes les données a été utilisé dans cette étude.

Les variables étudiées sont les suivantes :

- Les caractéristiques socio-démographiques des patients : âge, sexe, ethnie, profession, origine géographique.
- Les caractéristiques cliniques des toxidermies : le mode d'admission à l'hôpital (consultation ou référence), le délai moyen entre la première prise médicamenteuse et l'apparition des toxidermies, les antécédents de prise médicamenteuse (automédication ou prescription médicamenteuse), les antécédents d'atopie (oui, non, non précisé), les pathologies associées ou

comorbidités, les formes cliniques de la toxidermie (le diagnostic retenu a été défini par le diagnostic de sortie écrit dans le dossier du patient), les médicaments incriminés selon le type de toxidermie, le siège de l'atteinte cutanée et le siège des ulcérations de l'atteinte muqueuse en fonction des types de toxidermie, le bilan paraclinique.

- Les caractéristiques thérapeutiques et évolutifs des toxidermies : le mode de prise en charge thérapeutiques (ambulatoire ou hospitalisation), la prise en charge thérapeutique, les complications observées, l'évolution du patient après traitement (favorable ou défavorable), les séquelles

Toutes les données recueillies ont été saisies à l'aide du logiciel Epi info 7. L'analyse statistique de ces données a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS 23.0 et l'élaboration des graphiques à l'aide de Microsoft Office Excel 2016.

Nous avons réalisé deux études :

- Une étude descriptive : calcul des fréquences et des moyennes avec leurs écarts-type.
- Une étude analytique : croisement des différentes variables afin de dégager les éventuelles associations significatives et leurs forces. L'appréciation des associations a été effectuée à l'aide du test de χ^2 et de Fisher au seuil significatif de 5%. L'association a été considérée comme étant statistiquement significative si le p était strictement inférieur ou égal à 0,05. En cas d'association significative, nous avons apprécié la force de cette association par le rapport de cote encadré de son intervalle de confiance à 95%. Nous avons choisi de considérer le rapport de cote (RC) comme significatif lorsqu'il était supérieur ou égal à 2.

2-7-2-Définition des termes clés

- **Automédication** : L'automédication se réfère à la pratique par laquelle un individu utilise des médicaments ou des remèdes sans prescription médicale ou avis d'un professionnel de santé. Dans le cadre de cette étude, cela inclut l'utilisation de médicaments achetés en pharmacie, sur internet ou obtenus par d'autres moyens non réglementés.
- **Évolution favorable** : Une évolution favorable se définit comme une amélioration clinique des symptômes du patient, sans complications majeures, et une résolution complète de la toxidermie avec ou sans traitement. Cela inclut la réduction des lésions cutanées, l'absence de nouvelles éruptions et le rétablissement du patient.
- **Évolution défavorable** : Une évolution défavorable correspond à la persistance ou à l'aggravation des symptômes, l'apparition de complications majeures (telles que des infections secondaires, des déséquilibres hydroélectrolytiques), ou la nécessité d'une hospitalisation prolongée ou de soins intensifs et la survenue de séquelles.
- **Rechute** : La rechute désigne la réapparition des symptômes de la toxidermie après une période d'amélioration ou de rémission complète. Cela peut se produire avec le même médicament ou un autre de la même classe, et implique souvent une nouvelle intervention médicale.

III-Résultats

3-1-Aspects épidémiologiques

Nous avons recensé 158 cas de toxidermie ayant été consultés aux services de dermatologie des deux hôpitaux référence sur une période de 7 ans.

3-1-1- Incidence Hospitalière

On observe une variation dans le nombre de cas de toxidermies au fil du temps comme c'est illustré dans la figure. Les années 2016 (25,2%) et 2017 (19,5%) présentent des effectifs relativement élevés, représentant ensemble environ 45% de l'échantillon total. En revanche, les années 2015, 2019 et 2021 montrent des effectifs plus faibles (figure 23).

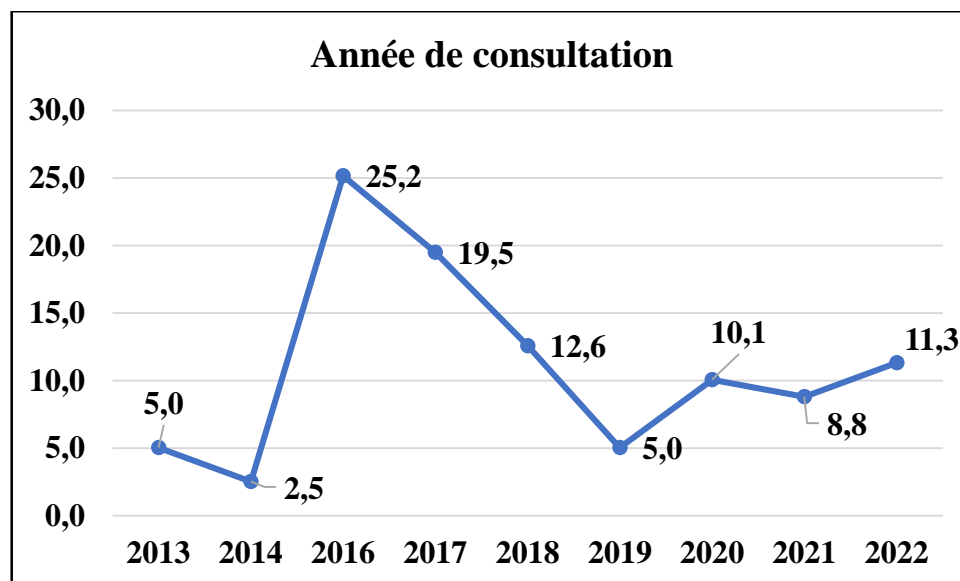


Figure 23: Courbe d'incidence en fonction des années

3-1-2-Sexe.

Les cas répartis par sexe sont les suivants :

-82 femmes soit 51.9%

- et 76 hommes soit 48.2% et un sex-ratio de 1,07

3-1-3- Age

Les tranches d'âges les plus exposées sont les suivants :

[30 – 39 ans] (29 cas soit 18.4%) ;

Moins de 10 ans (25 cas soit 15.8%) ;

[40 – 49 ans] (22 cas soit 13.9%).

[50 – 59 ans] (20 cas soit 12.7%)

[20 – 29 ans] (18 cas soit 11.4%).

Cela représente un cumul largement dominant de 56.4 %, pour la tranche d'âge de 20 à 59 ans avec un âge moyen de 39,5 ans.

Tableau 3 : Répartition des patients selon la tranche d'âge

Tranche d'âge	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage cumulé
< 10 ans	25	15,8	15,8
10-19	15	9,5	25,3
20-29	18	11,4	36,7
30-39	29	18,4	55,1
40-49	22	13,9	69,0
50-59	20	12,7	81,6
60-69	15	9,5	91,1
>=70	14	8,9	100,0
Total	158	100,0	

3-1-4- Ethnie

L'ethnie des patients a été précisé dans 7,6% des cas avec :

- les diolas qui représentaient 6.3%

- les toucouleurs qui représentaient 1.3%.

3-1-5- Origine géographique

La majorité des patients (57,86%) sont originaires de la région de Casamance (Ziguinchor, Bignona, Oussouye), tandis que 13.2% viennent des autres régions du Sénégal (5.03% de la Guinée-Bissau et 2.52% de la Gambie).

Tableau 4 : Répartition des patients selon leur origine géographique

Origine géographique	Effectifs	Pourcentage
Ziguinchor	44	27,67
Département de Bignona	38	23,90
Département de Oussouye	10	6,29
Sédhiou	8	5,03
Kolda	5	3,14
Dakar	5	3,14
Fatick	1	0,63
Saint louis	1	0,63
Kaffrine	1	0,63
Gambie	4	2,52
Guinée Bissau	8	5,03
Autres Pays	4	2,52
Total	159	100,00

3-1-5-1-Repatriation des patients dans la région de Ziguinchor

La plupart des patients proviennent du département de Ziguinchor (27.67%) suivi du département de Bignona (23,9%) et enfin du département de Oussouye (6,26%)

Tableau 5 : Répartition des patients dans la région de Ziguinchor

Origine géographique dans la région de Ziguinchor	Effectifs	Pourcentage
Département de Ziguinchor	44	27,67
Département de Bignona	38	23,90
Département de Oussouye	10	6,29
Total	92	57,86

3-1-6-Profession

La catégorie étudiants/élèves (17,7%) est la plus représentée dans l'échantillon, suivis des ouvriers (17,1%), des ménagères (12,7%), des enseignants (8,9%), des cultivateurs (7%) et des autres (8,23%).

Tableau 6 : Répartition des patients selon leur profession

Profession	Effectifs	Pourcentage
Etudiant/élève	28	17,72
Ménagère	20	12,66
Enseignant	14	8,86
Cultivateur	11	6,96
Ouvrier	27	17,09
Commerçant	7	4,43
Retraité	4	2,53
Agent de santé	4	2,53
Autres (secrétaire, comptable...)	13	8,23
TOTAL	128	81,01

3-2-Aspects cliniques

3-2-1-Mode d'admission à l'hôpital

Dans notre série :

-93,1% des patients ont été consulté directement à l'hôpital

-6,9% ont été référés par d'autres structures sanitaires.

3-2-2-Mode de prise du médicament incriminé.

Dans notre étude, 45,5% des médicaments ont été pris au décours d'une automédication.

3-2-3-Antécédents :

3-2-3-1-Antécédants de prise médicamenteuse :

Dans notre étude :

-96,2 % des patients avaient une notion de prise médicamenteuse avant l'apparition des symptômes.

-3,8% (6 cas) ne rapporte aucune notion de prise médicamenteuse

3-2-3-2-Antécédents d'allergie et de terrain d'atopie

Dans notre étude :

-9,4% des patients présentaient une notion d'atopie

-22% des patients n'en présentaient aucune

3-2-3-3-Antécédents médicaux

Parmi les antécédents rapportés, les plus fréquents sont l'eczéma (10 cas soit 6,41%), les maladies psychiatriques (9 cas soit 5,77%) et l'HTA (7 cas soit 4,49%).

Tableau 7 : Répartition des patients selon les antécédents médicaux

Antécédents médicaux	Effectifs	Pourcentage
Eczéma	10	6,41
HTA	7	4,49
Diabète	3	1,92
AVC	4	2,56
Antécédant de toxidermie	4	2,56
Terrain R	2	1,28
Maladies psychiatrique	9	5,77
Autres (céphalées, onychomycoses etc.)	8	5,13
Total	47	30,12

3-2-4- Forme clinique de toxidermie

La forme clinique la plus fréquente était l'érythème pigmenté fixe avec 26 cas, suivi par l'exanthème maculo-papuleux (16 cas), le syndrome de Stevens Johnson (11 cas),

le syndrome de Lyell (7 cas), l'érythrodermie médicamenteuse (5 cas), le syndrome de chevauchement (4 cas), la PEAG (4 cas), l'urticaire et le prurigo médicamenteux (2 cas).

Tableau 8 : Répartition des patients selon la forme clinique de toxidermie

Formes cliniques	Effectifs	Pourcentage
Erythème pigmenté	26	16,67
Exanthème maculo-papuleux	16	10,42
Syndrome de Stevens-Johnson	11	6,94
Syndrome de Lyell	7	4,86
Erythrodermie médicamenteuse	5	3,47
Syndrome de chevauchement	4	2,78
PEAG	4	2,78
Urticaire	1	0,69
Prurigo	1	0,69
Total	75	49,03

3-2-5- Médicaments incriminés

3-2-5-1-Selon les classes médicamenteuses

Parmi les médicaments rapportés, les antibiotiques sont les médicaments les plus incriminés représentant près du quart de l'échantillon (19,6%) soit 31 cas, suivi des médicaments traditionnels (18 cas), des antalgiques (9 cas) des antifongiques (9 cas), des anticonvulsivants (7 cas), des AINS (4 cas), des antipsychotiques (3 cas), des antihypertenseurs (3 cas), des antipaludéens (3 cas) et des autres médicaments divers (3,78%) ; soulignant ainsi la diversité des médicaments associés aux toxidermies.

Tableau 9 : Répartition selon les classes médicamenteuses incriminées

Classe médicamenteuse	Effectifs	Pourcentage
Antibiotiques	31	19,6
Phytothérapie	18	11,03
Antifongiques	9	5,69
Antalgiques	9	5,69
Anticonvulsivants	7	4,43
AINS	4	2,5
Antipsychotiques	3	1,89
Antihypertenseurs	3	1,89
Antipaludéens	3	1,89
Vaccin covid	2	1,26
Antituberculeux	2	1,26
Antirétroviraux	1	0,63
Allopurinol	1	0,63
Total	93	58,86

3-2-5-2-Liste des médicaments incriminés

Les médicaments les plus incriminés dans notre série sont le cotrimoxazole (14 cas) suivi du paracétamol (9 cas), de la griséofulvine (7 cas), de la carbamazépine (7 cas) et enfin de l'amoxicilline (6 cas). La phytothérapie aussi occupe une place significative avec 18 cas au total.

Tableau 10 : Liste des médicaments incriminés

Médicaments incriminés	Effectifs
Phytothérapie	18
Cotrimoxazole	14
Paracétamol	9
Griséofulvine	7
Carbamazépine	7
Amoxicilline	6
Extencilline	4
Ramipril	3
Ibuprofène	3
Ketoconazole	2
Métronidazole	2
Flucoxacilline	2
Sulfadoxine/pyriméthamine	2
Rispéridone	2
Vaccin Covid	2
Phénobarbital	2
Antituberculeux	2
Arthéméter/luméfantrine	1
Cefprozil	1
Diclofénac	1
Streptomycine	1
Sulfamide de triméthoprim	1
Névirapine	1
Allopurinol	1
Pas d'antécédents de prise médicamenteuse	6
Total	100

3-2-7- Atteinte muqueuse

Dans notre étude 32,9% des patients ont présenté une érosion des muqueuses avec la muqueuse buccale qui est la plus touchée (25%), suivi de la muqueuse génito-anale (17%), des yeux (13,2%), du nasopharynx (3,9%) et enfin de l'oropharynx (2,6%). (Par ailleurs, 2 patients ont présenté une onycholyse et 2 autres ont présenté une alopécie.)

Selon les pourcentages d'observation comme illustré dans la figure 25 ci-dessus, 92,6% des patients ont présenté une érosion des muqueuses, avec la muqueuse buccale qui est la plus touchée (70,4%), suivi de la muqueuse génito-anales (48,1%), des conjonctives (37%), du nasopharynx (11,1%) et enfin de l'oropharynx (7,4%).

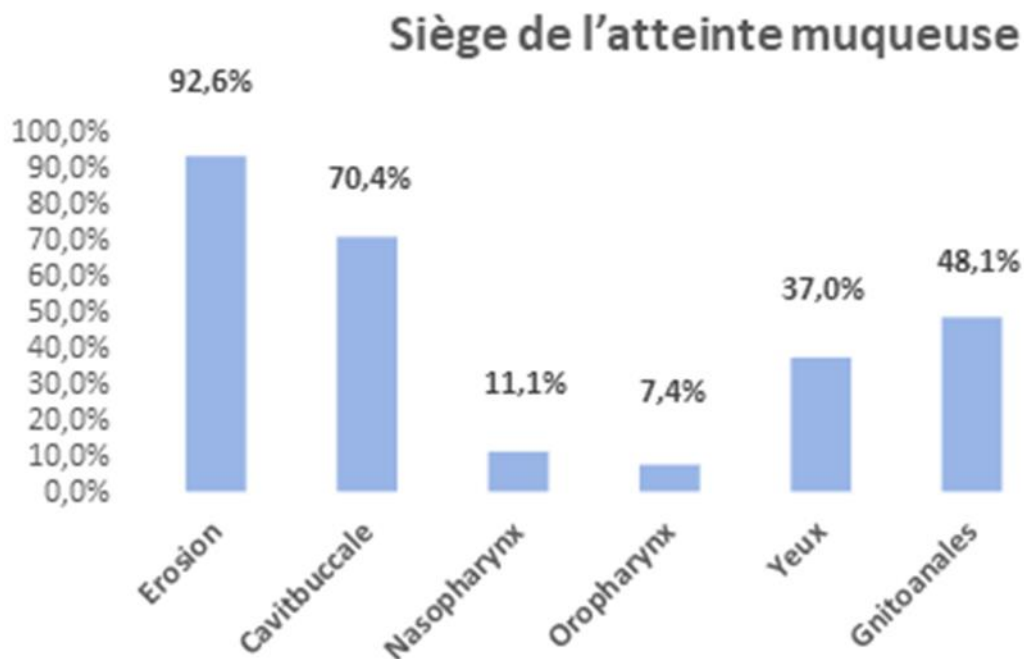


Figure 24: Répartition des ulcérations selon le siège de l'atteinte muqueuse (pourcentage d'observation)

3-2-8-Aspects paracliniques

Les examens biologiques réalisés étaient : la numération formule sanguine, le bilan hépatique, le bilan rénal, le bilan inflammatoire, la sérologie virale, l'ionogramme sanguin et le prélèvement cutané ou muqueux.

Chez les patients qui ont eu à faire ses explorations (40 cas sur l'échantillon) ; la numération formule sanguine montre une leucocytose chez 15% des patients, une éosinophilie chez 2,5% - aucune anémie ou thrombopénie n'ont été détectés. Le bilan hépatique réalisé chez 21 patients, montre une élévation des transaminases chez 2 des patients ; le bilan rénal a été réalisé chez 33 patients avec une élévation de l'urée et de la créatinine chez 7 patients.

3-3- Aspects thérapeutiques

3-3-1- Mode de prise en charge

Dans notre série :

-84,9% (135 cas) ont eu une prise en charge ambulatoire

-15,1% (24 cas) ont été hospitalisé avec une durée moyenne de 3 jours et des extrêmes allant de 1 à 15 jours.

Dans la majorité des cas, le traitement des toxidermies dans notre étude est principalement symptomatique, visant à soulager les manifestations cutanées et à améliorer le confort des patients.

3-4 - Aspects évolutifs

3-4-1-Evolution de la toxidermie

Dans notre étude :

-45% (71 cas) des patients avaient une évolution favorable vers la guérison complète

-10% (16 cas) des patients avaient une évolution défavorable avec séquelles ;

-7% (11 cas) des patients avaient fait une rechute

-38% (60 cas) avaient été perdue de vue.

-Aucun décès a été enregistré.

3-4-2- Séquelles

Dans notre échantillon, 10,8% des patients ont présenté des séquelles avec 5,7% des patients qui ont présenté des séquelles pigmentaires (9 cas), 3,8% qui ont présenté des séquelles cutanés (6 cas) et 1,27% des patients qui ont présenté des séquelles oculaires (2 cas) (figure 26).

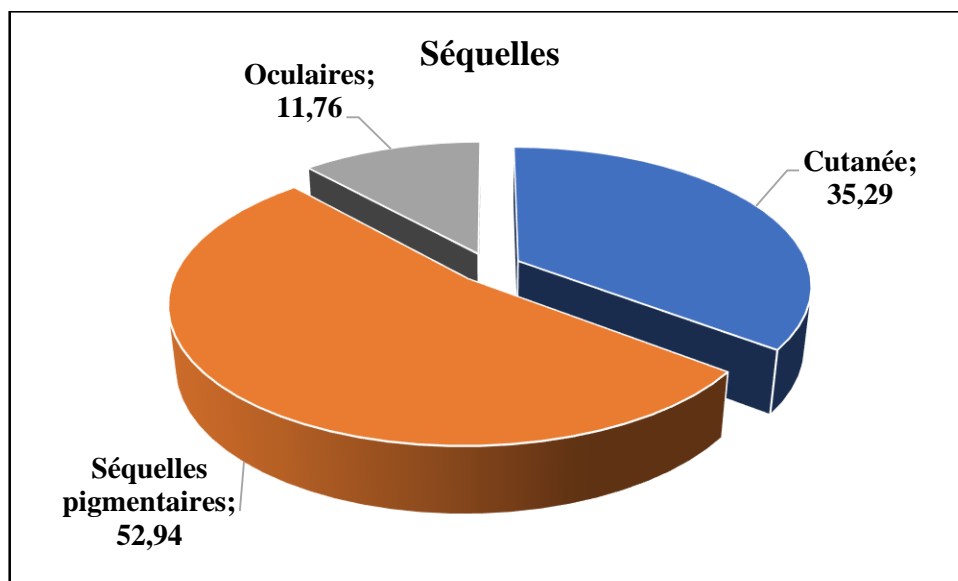


Figure 25: Répartition des patients selon les séquelles

IV-DISCUSSION

Bien que notre étude ait apporté des éclairages sur les aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutifs des toxidermies à Ziguinchor sur une période de sept ans, il est important de reconnaître ses limites, notamment en raison de sa nature rétrospective, qui sont essentiellement :

-biais liés à la collecte des données (mauvaise recollection du patient, erreur de transcription etc.)

-qualité des dossiers médicaux (dossiers inexploitable, dossiers égarés)

-l'exhaustivité des informations disponibles

-absence de réalisation de tests allergologiques

De plus, l'étude rétrospective ne permet pas de contrôler les variables de manière aussi rigoureuse qu'une étude prospective, ce qui peut affecter la précision des résultats. Par conséquent, malgré nos efforts pour recueillir et analyser les données de manière méthodique, il est important de prendre en compte ces limitations lors de l'interprétation des résultats et de considérer d'autres études complémentaires pour renforcer notre compréhension des toxidermies à Ziguinchor.

4-1 Aspects épidémiologiques

On observe une variation dans le nombre de cas de toxidermies au fil du temps. Les années 2016 (25,2%) et 2017 (19,5%) présentent des effectifs relativement élevés, représentant ensemble près de la moitié de l'échantillon total ; ceci peut être expliqué par l'ouverture du service de dermatologie de l'hôpital de la Paix (HPZ) en 2016. En revanche, les années 2019, 2020 et 2021 montrent des effectifs plus faibles, ceci peut être dû à la diminution des consultations de patients au cours de ces années. Ce qui s'explique principalement par l'impact de la pandémie de COVID-19, qui a entraîné des restrictions de déplacement, des mesures de distanciation sociale et des préoccupations sanitaires accrues, réduisant ainsi l'accès et la fréquentation des services médicaux.

Les résultats de notre étude montrent une légère prédominance féminine avec un sex-ratio de 1,07, ce qui est cohérent avec certaines études antérieures qui ont également

observé une tendance similaire : une revue de la littérature recensant 19 études, portant sur un total de 1164 cas de toxidermies, réalisées dans 11 pays africains entre 1980 et 2015 a montré une prédominance féminine à 63,5%[125]; ce qui est en accord avec plusieurs études notamment les études de Konaté et al.[20] avec un sex-ratio de 2,4, Keita F. et al[11] avec un sex-ratio de 0,61 et Badiane A.[126] avec un sex-ratio de 1,39 ; cette prédominance féminine peut être attribuée à plusieurs facteurs, tels que des différences dans les schémas de prescription médicamenteuse entre les sexes, des réactions hormonales spécifiques chez les femmes ou une sensibilité cutanée différente.

Cependant d'autres études ont montré une prédominance masculine avec au Mali, Gassama A. [10] a retrouvé un sex-ratio de 1,32 et Tall [127] en 1990 à l'Institut Marchoux (Bamako) a rapporté un sex-ratio de 2 hommes pour une femme sur 90 cas de toxidermies médicamenteuses.

Nos données révèlent un cumul largement dominant de 56,4% des cas dans la tranche d'âge de 20 à 59 ans, avec un âge moyen de 39,5 ans ; ce qui est cohérent avec certaines études antérieures qui ont également observé une prédominance dans cette tranche d'âge, notamment avec A.A. Adebayo et al.[128] avec une moyenne d'âge de 36,7 ans, Keita F. et al.[11] avec un âge moyen de 33 ans et Konaté et al.[20] avec un âge moyen de 28 ans.

La prédominance des toxidermies chez les adultes en âge de travailler dans des secteurs tels que l'agriculture et la commercialisation peut être due à une exposition accrue aux médicaments et aux produits chimiques utilisés dans ces environnements.

La proportion élevée de cas chez les enfants de moins de 10 ans (15,8%) peut refléter le manque de soins préventifs et d'informations adéquates dans cette tranche d'âge.

Il est intéressant de noter que chez les européens, les sujets âgés sont plus concernés [129,130]; ceci est principalement dû à la polymédication et la démographie plus vieille.

Concernant la répartition par profession, la catégorie des étudiants/élèves étudiants/élèves (17,7%) est la plus représentée, suivie des ouvriers (17,1%), des ménagères (12,7%), des enseignants (8,9%), des cultivateurs (7%) et des autres (17,7%). Cette distribution peut être influencée par la proportion élevée

d'étudiants/élèves dans la population générale, ainsi que par la propension des jeunes à utiliser divers médicaments, parfois sans surveillance médicale adéquate.

4-2 Aspects cliniques

Dans notre étude, la plupart des patients (69,87%) n'ont rapporté aucun antécédent. La prédominance des toxidermies chez des patients sans antécédents médicaux significatifs peut suggérer que ces réactions cutanées peuvent survenir chez des individus en apparence en bonne santé ; ce qui souligne l'importance de la surveillance étroite des patients exposés à des médicaments potentiellement à risque.

Une affection sous-jacente a été retrouvée dans 30,13% des cas ; parmi les antécédents rapportés, les plus fréquents étaient l'eczéma (6,41%), les maladies psychiatriques (5,77%) et l'HTA (4,49%). Ces antécédents peuvent jouer un rôle dans la survenue des toxidermies, en modifiant la réponse immunitaire ou la sensibilité cutanée des patients. Ces résultats sont similaires à ceux retrouvés par Keita et al.[11] avec 44,5%, présentant un terrain sous-jacent dont l'eczéma et l'épilepsie étaient les plus fréquents. L'érythème pigmenté fixe est la forme clinique la plus fréquente, représentant 16,7% des cas, étant l'une des formes cliniques les plus représentées en Afrique [5] ; ces résultats sont donc en parfait accord avec les données de la littérature : en 2006 Konaré [20] rapporte également une prédominance de l'érythème pigmenté fixe ainsi que Balla T. [36] en 2020 et Adegbidi H. [23] en 2009. L'exanthème maculo-papuleux (10,4%) qui est la forme clinique la plus fréquente dans le monde [131,132,4], est la seconde forme clinique la plus retrouvée dans notre échantillon, suivi du syndrome de Stevens Johnson (7%), du syndrome de Lyell (4,9%), de l'érythrodermie médicamenteuse (3,4%), du syndrome de chevauchement (2,8%), de la PEAG (2,8%), et de l'urticaire et prurigo médicamenteuse (1,3%). Ces données mettent en évidence la diversité des manifestations cliniques des toxidermies, reflétant la complexité de ces réactions cutanées.

Ces données montrent que la plupart des formes cliniques sont bénignes. En effet dans notre échantillon on retrouve un pourcentage de 27,6% de formes cliniques bénignes contre 11,9% de formes graves. Ces résultats rejoignent ceux de la plupart des études sur les toxidermies [133,128].

La plupart des médicaments incriminés n'ont pas été rapportés (36,88%).

Le taux d'analphabétisation étant élevé dans notre région, ces résultats semblent concordants. Cependant, parmi ceux qui l'ont été, les antibiotiques sont les plus fréquemment associés aux toxidermies, représentant près du quart de l'échantillon à 21,28% ; ce qui est cohérent avec plusieurs études antérieures[128,23,11], qui ont également rapporté les antibiotiques comme l'une des classes de médicaments les plus fréquemment associées aux toxidermies, suivis des médicaments traditionnels (12,06%), reflétant nos pratiques culturelles et dont l'utilisation majeure dans nos contrées reste très fréquente et la réglementation difficile à assurer, à cause de la diversité des produits utilisés ; des antalgiques (6,38%) et des antifongiques (6,38%) - 2 classes de médicaments très fréquemment prescrits dans la pratique quotidienne et aussi fréquemment utilisés en automédication.

L'atteinte muqueuse est prédominante au niveau buccal dans 70,4% des cas ; ce qui rejoint les résultats de Niang et al [27] qui ont retrouvé que les atteintes buccales étaient souvent inaugurales et représentaient 93,1% des cas d'érosion dans les nécrolyse épidermiques toxiques.

4-3 Aspects thérapeutiques et évolutifs

Nos résultats indiquent une évolution favorable avec guérison complète dans 45% des cas après l'arrêt du médicament incriminé, avec un faible taux de complications et séquelles (10%), et aucun décès enregistré. Cela est en accord avec de nombreuses études antérieures qui ont également souligné un pronostic généralement favorable des toxidermies lorsqu'elles sont correctement diagnostiquées et traitées [126].

Tout ceci explique que les toxidermies, même les formes graves peuvent avoir des bons pronostics si leur prise en charge est précoce et appropriée, incluant l'arrêt immédiat

du médicament incriminé, le traitement symptomatique et le suivi régulier. L'absence de décès peut également témoigner de l'efficacité des protocoles de gestion des toxidermies dans nos établissements de santé.

D'autres études ont pu enregistrer des décès notamment Adebayo et al. [128] avec un taux de mortalité à 14,8% ; Keita F. et al. [11] avec un taux de 12%.

Le nombre élevé de cas perdus de vue (38%) dans notre étude peut être attribué à plusieurs facteurs, notamment le bas niveau de vie des populations et le coût élevé des soins médicaux dans notre région. En effet, les coûts associés aux consultations médicales, aux médicaments et aux éventuels tests diagnostiques peuvent constituer un fardeau financier considérable pour les individus et les familles à faible revenu. Par conséquent, certains patients peuvent être contraints de retarder ou de négliger leur traitement, ce qui entraîne une perte de suivi médical.

Cette réalité socio-économique souligne l'importance de mettre en place des mesures visant à réduire les barrières financières et l'accès aux soins de santé, afin d'améliorer la continuité des soins et les résultats cliniques pour tous les patients.

CONCLUSION

Les toxidermies sont des réactions cutanées indésirables secondaires à une prise médicamenteuse systémique. Elles constituent un problème de santé publique au Sénégal, en Afrique et dans le monde, affectant des millions de personnes chaque année du fait de l'augmentation de l'automédication, de la vente illégale de médicaments mais aussi d'utilisations de phytothérapie et de l'insuffisance voire l'absence de pharmacovigilance. De ce fait, elles nécessitent une prise en charge rapide, adéquate et efficace afin de réduire la gravité de ces affections. Ces réactions cutanées peuvent varier en termes de gravité et de présentation clinique, allant d'une simple éruption cutanée à une atteinte multiviscérale potentiellement mortelle.

Elles se manifestent principalement par deux types de réactions : les réactions immuno-allergiques et les réactions pharmacologiques. Les premières résultent d'une réaction anormale du système immunitaire à un médicament, pouvant entraîner diverses affections cutanées et viscérales, tandis que les secondes sont directement causées par les effets du médicament sur l'organisme.

Cette variabilité sémiologique se traduit par une diversité importante dans les présentations cliniques, avec des symptômes distincts, des degrés de gravité variables. Parmi les toxidermies graves, on compte le syndrome de Lyell, le syndrome de chevauchement, le syndrome de Stevens Johnson, le DRESS, le PEAG et l'érythrodermie médicamenteuse, qui peuvent compromettre le pronostic fonctionnel en raison du risque de synéchies oculaires et/ou génitales, le pronostic vital en raison des complications hydroélectrolytiques et infectieuses, ainsi que le risque de décompensation des pathologies sous-jacentes. D'autre part, les toxidermies bénignes, telles que l'exanthème maculopapuleux, l'érythème pigmenté fixe et l'urticaire, sont plus fréquentes mais peuvent également avoir un impact sur le pronostic fonctionnel, souvent associé à des séquelles cutanées.

Le diagnostic des toxidermies repose sur une démarche d'imputabilité prenant en compte la présentation clinique, la chronologie des événements et des prises médicamenteuses. Les critères d'imputabilité française sont utilisés dans la plupart des cas.

L'objectif de notre travail a été ainsi d'étudier les aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutifs des toxidermies au service de Dermatologie de l'hôpital régional de Ziguinchor et de l'hôpital de la paix de Ziguinchor.

Pour cela nous avons réalisé une étude descriptive transversale avec un recueil rétrospectif incluant tous les dossiers complets des patients ayant consultés ou ayant été hospitalisés dans ces deux hôpitaux durant la période allant de Janvier 2015 à décembre 2022. L'imputabilité médicamenteuse a été retenue selon les critères d'imputabilité française. Les données recueillies ont été saisies à l'aide du logiciel Epi info 7. L'analyse statistique de ces données a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS 23.0 et l'élaboration des graphiques à l'aide de Microsoft Office Excel 2016.

Due à la nature rétrospective de notre étude, nous avons eu a rencontré des limites notamment les données manquantes dues à une documentation insuffisante des dossiers, la taille de l'échantillon, et le biais de sélection des patients.

Nous avons recensé 158 cas de toxidermies soit une incidence hospitalière de 22 à 23 cas par année. Nous avons noté une légère prédominance féminine avec un sex-ratio de 1,07, les sujets jeunes ont été les plus concernés (69%) avec un âge moyen de 39,5 ans. La majorité des patients (57,86%) sont originaires de la région de Casamance (Ziguinchor, Bignona, Oussouye), tandis que 13.2% viennent des autres régions du Sénégal (5.03% de la Guinée-Bissau et 2.52% de la Gambie).

Il existait un terrain sous-jacent dans 47 cas. Les formes cliniques les plus représentées étaient l'érythème pigmenté fixe (24 cas), l'exanthème maculo-papuleux (15 cas), le syndrome de Stevens Johnson (11 cas), le syndrome de Lyell (7 cas), l'érythrodermie médicamenteuse (5 cas), la PEAG (5 cas), le syndrome de chevauchement (4 cas) et l'urticaire (2 cas) de ce fait les toxidermies bénignes étaient majoritaires avec 39 cas au total contre 32 cas de toxidermies graves. Dans 94 cas, le médicament incriminé a été retrouvées avec une nette prévalence des antibiotiques (31 cas) dont le

cotrimoxazole était le plus significatif (14 cas) suivi de la phytothérapie (18 cas), des antalgiques essentiellement le paracétamol (9 cas), des antifongiques (9 cas) dont le majoritaire était la griséofulvine (7 cas), des anticonvulsivants essentiellement la carbamazépine (7 cas), des AINS (4 cas), des antipsychotiques essentiellement le rispéridone (2 cas), des antihypertenseurs (3 cas) , des antipaludéens (3 cas), du vaccin covid Sinopharm (1 cas), du vaccin covid J&J (1 cas) et de l'allopurinol (1 cas).

Dans notre série, 84,9% (135 cas) ont eu une prise en charge ambulatoire et 15,1% (24 cas) ont été hospitalisés avec une durée moyenne de 3 jours et des extrêmes allant de 1 à 15 jours.

L'évolution étaient favorable dans 45% (71 cas) des cas après arrêt du médicament et défavorable dans 10% des cas (16 cas) avec l'apparition de séquelles et complications, une rechute a été noté dans 7% des cas (11 cas) et 38% des patients (60 cas) ont été perdue de vue. Aucun décès n'a été enregistré. Les séquelles étaient pour la plupart pigmentaires (9 cas), cutanées (6 cas à type de cicatrices hypertrophiques chéloïdiennes, xérose cutanée etc.) et oculaires (2 cas à type d'ulcération cornéenne).

RECOMMANDATIONS

Nous pouvons formuler les recommandations suivantes :

Aux autorités de santé

- Sensibiliser et éduquer le public sur les risques de l'automédication et l'utilisation inappropriée des médicaments et de la phytothérapie.
- Améliorer l'accès aux soins et aux examens paracliniques, surtout dans les zones rurales.
- Réglementer la vente de médicaments pour réduire les prescriptions sans ordonnance.
- Réglementer strictement les spots publicitaires pour les médicaments et la phytothérapie.
- Renforcer la pharmacovigilance pour détecter et signaler rapidement les effets indésirables des médicaments mais aussi réglementer la phytothérapie.

Aux chercheurs et praticiens

- Renforcer la pharmacovigilance et la notification des cas de toxidermies.
- Offrir des programmes de formation continue pour les professionnels de santé principalement les infirmiers chef de poste afin d'améliorer la connaissance des toxidermies et sensibiliser les patients.
- Promouvoir la recherche clinique et fondamentale sur les toxidermies et les antigènes leucocytaires humains (HLA).
- Encourager des pratiques de prescription responsables, notamment pour les antibiotiques.
- Favoriser une approche multidisciplinaire en collaboration avec d'autres spécialistes de la santé (allergologues).
- Développer des protocoles de prise en charge adaptés au contexte local.
- Assurer une documentation précise et complète des dossiers médicaux des patients.
- Récupérer la plante en cas de phytothérapie.

Aux patients

- Éviter la prise de médicaments inutiles et toujours consulter un médecin.
- Informer votre médecin de vos antécédents de toxidermie.
- Arrêter le médicament suspecté en cas de toxidermie, sur avis médical.
- Maintenir une carte d'allergie actualisée pour faciliter la prise en charge en cas d'urgence.

REFERENCES

1. **Lebrun-Vignes B** Toxidermies Cutaneous adverse drug reactions. 2014; 36(4).
2. **Annick B.** Physiopathologie et explorations des toxidermies immunoallergiques..
3. **Wolf R.** Life-threatening acute adverse cutaneous drug reactions. Clin Dermatol 23. 2005;p. 171-181.
4. **Bigby M.** Rates of cutaneous reactions to drugs. Arch Dermatol, 137 (2001), pp. 765-770
5. **Pellicano R.** Genetic susceptibility to fixed drug eruption: evidence for a link with HLA-B22. J Am Acad Dermatol, 30. 1994;p. 52-54.
6. **Bigby M.** Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive in patients 1975 to 1982 JAMA, 256 (1986), pp. 3358-3363
7. **Modeste AB.** Enquête sur l'activité des services de dermatologie hospitaliers français. 2002; 11(129).
8. **Lambert A.** Activité de consultation de trois services de dermatologie hospitalo-universitaires français. Ann Dermatol Venereol, 133 (2006), pp. 657-662
9. **Gerogianni K, Tsezou A, Dimas K.** Drug-Induced Skin Adverse Reactions : The Role of Pharmacogenomics in Their Prevention. Molecular Diagnosis & Therapy. 2018 Mar 21 ;22(3) :297–314.
10. **Gassama A.** Etude épidémiologique et étiologique des toxidermies au CNAM, [Thèse de Médecine] [Bamako] : Université des sciences des techniques et des technologies de Bamako ; 2014. 78 p.
11. **Keita F.** Profil épidémiologique des toxidermies à Dakar: etude de 200 cas. Our Dermatol Online, 13. 2022;; p. 40-44.
12. **Dioun A.F.** Management of multiple drug allergies in children. Curr Allergy Asthma Rep, 12. 2012;; p. 79-84.

13. **Saff R.R.** Utility of ICD-9-CM codes for identification of allergic drug reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 4 (2016). 2016;; p. 114-119.
14. **Aun. M.V.** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are major causes of drug-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2. 2014;; p. 414-420.
15. **Chen CJ ., Cheng CF ., Lin HY ., Hung SP ., Chen WC ., Lin MS .** A comprehensive 4-year survey of adverse drug reactions using a network-based hospital system. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2012 May 30;37(6):647–51.
16. **Gueudry J, Roujeau JC, Binaghi M, Soubrane G, Muraine M.** Risk Factors for the Development of Ocular Complications of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Archives of Dermatology*. 2009 Feb 1;145(2).
17. **Li D, Gou J, Zhu J, Zhang T, Liu F, Zhang D, et al.** Severe cutaneous adverse reactions to drugs: A real-world pharmacovigilance study using the FDA Adverse Event Reporting System database. *Frontiers in Pharmacology*. 2023;14(1117391).
18. **Huang HY , Luo XQ , Chan LS , Cao ZH , Sun XF , Xu JH .** Cutaneous adverse drug reactions in a hospital-based Chinese population. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2010 Aug 25;36(2):135–41.
19. **Mysler E, Pineda C, Horiuchi T, Singh E, Mahgoub E, Coindreau J, et al.** Clinical and regulatory perspectives on biosimilar therapies and intended copies of biologics in rheumatology. *Rheumatology International*. 2016 Feb 27;36(5):613–25.
20. **Konaré Hd, Cissé Ia, Aa O, Idrissa S, Maiga S, Dao S, et al.** Cutaneous drug eruption at hospital in Bamako. *PubMed*. 2012 Jan 1;27(1):57–61.
21. **Adnor S.** Les toxidermies graves chez l'enfant Expérience du centre hospitalier universitaire Mouhamed VI Marrakesh [thèse de médecine]. [Marrakech] : Université Cadi Ayyad ; 2017. 89p. (thèse n°063)
22. **MRINI L.H.** Les toxidermies médicamenteuses graves (Expérience du service de dermatologie CHU Mohamed VI) [thèse de médecine]. [Marrakech] : Université Cadi Ayyad ; 2007 (thèse n°69).

23. **Adegbidi H, Atadokpede F, Sagbo G, Koudoukpo C, D'Almeida M, Teclessou J, et al.** Toxidermies Chez Les Enfants A Cotonou, Benin. *Mali Médical*. 2012 Jan 1;27(1).
24. **Claire T.** Les toxidermies à la carbamazépine vus à l'USFR de dermatologie du CHU/JBR [thèse de médecine]. [Antananarivo] (Madagascar) : Université d'Antananarivo ; 2020, 116 p (thèse n°9472)
25. **Der N.** Les toxidermies type necrolyse epidermique : aspects epidemiologiques, etiologiques et evolutifs au service de dermatologie du CHU Astride Le Dantec (2005-2019) [thèse de médecine]. [Dakar] : Université Cheikh Anta Diop de Dakar ; 2020, 146 p. (thèse n°139)
26. **SDIGUI H.** Toxidermie au Thése: paracetamol et aux AINS : aspects epidemiologiques , cliniques, etiologiques chez 15 patients en dermatologie à Dakar [thèse de médecine]. [Dakar] : Université Cheikh Anta Diop de Dakar ; 2019, 78p (thèse n°45)
27. **Niang PDA et al.** Manifestations buccales des toxidermies concernant les patients atteints de SSJ de SL et du SC hospitalisés dans le service de dermatologie du CHU Astride le Dantec de Dakar. *Med Buccal Chir Buccal journal* 20011 ;17 :101-105
28. **Chabou N.** Toxidemies médicamenteuses : étude ambispective au centre hospitalier universitaire Hassan II de Fés [thèse de médecine]. [Rabat] : Université Mouhamed V; 2014, 178 p. (thèse n°29)
29. **Posadas S, Pichler WJ.** Delayed Drug Hypersensitivity Reactions - New Concepts. *Clinical Exp Allergy* . 2007 Jul 1;37(7):989–99.
30. **Hung SI , Chung WH , Liou LB , Chu CC , Lin M, Huang HP , et al.** HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005 Mar 2;102(11):4134–9.
31. **Chung WH, Hung SI , Hong HS, Hsieh MS, Yang LC, Ho HC, et al. et al.** Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. 2004; 428(486).

32. **Lonjou C, Borot N, Sekula P, Ledger N, Thomas L, Halevy S, et al.** A European study of HLA-B in Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2008 Feb;18(2):99–107.
33. **Tohyama M, Yahata Y, Yasukawa M, Inagi R, Urano Y, Yamanishi K, et al.** Severe Hypersensitivity Syndrome Due to Sulfasalazine Associated With Reactivation of Human Herpesvirus 6. *Archives of Dermatology*. 1998 Sep 1;134(9).
34. **Cousin F, Catelain A, Philips K, Favier B, Queuille E, Nicolas JF,** L'hypersensibilité immédiate est rarement impliquée dans l'urticaire médicamenteuse. *Ann Dermatol Venereol*, 130. 2003;: p. 321-324.
35. **Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bavinck JNB, et al.** Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Assessment of Medication Risks with Emphasis on Recently Marketed Drugs. The EuroSCAR-Study. *Journal of Investigative Dermatology*. 2008 Jan;128(1):35–44.
36. **Traoré B.** Etude Etiologique et Evolutive des Toxidermies à l'Hôpital de Dermatologie de Bamako [Thèse de Médecine] [Bamako] : Université des sciences des techniques et des technologies de Bamako ; 2021. 98 p.
37. **Sibaud V, Fricain JC , Léauté-Labréze, Campana F, Taieb A.** Ulcérations muqueuses persistantes Une complication rare de nécrolyse épidermique toxique. *Ann Dermatol Venereol* 2005.
38. **Bonnetblanc JM,** Pathologie de la muqueuse génitale. *Toxidermie* 132. 2005;: p. 924-925.
39. **Valeyrie-Allanore L, Bastuji-Garin S, Guégan S, Ortonne N, Bagot M, Roujeau JC, et al.** Prognostic value of histologic features of toxic epidermal necrolysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013 Feb;68(2):e29–35.
40. **Mandelcorn R, Shear NH.** Lupus-associated toxic epidermal necrolysis: A novel manifestation of lupus? *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003 Apr 1;48(4):525–9.

41. **Terrab Z, El TO, Zouhair K, El HK, Lakhdar H.** Terbinafine-induced Stevens-Johnson syndrome and aggravation of systemic lupus erythematosus. 2006; 133(463-466).
42. **A.-R. Aguèmon, F. Hounbé, T.-M. Yaméogo, B. Tchaou, S. Madougou, T. Lokossou, et al.** Nécrolyse épidermique toxique. Revue des cas observés dans le service de réanimation du centre national hospitalier et universitaire de Cotonou. Annales françaises d'anesthésie et de réanimation. 2006 May 1;25(5):505–9.
43. **Revuz J.** Toxic epidermal necrolysis. Clinical findings and prognosis factors in 87 patients. Archives of Dermatology. 1987 Sep 1;123(9):1160–5.
44. **Tristani-Firouzi P, Petersena MJ, Saffle JR, Morris SE, Zone JJ.** Treatment of toxic epidermal necrolysis with intravenous immunoglobulin in children. Journal of the American Academy of Dermatology. 2002 Oct;47(4):548–52.
45. **Bounoua M, Valeyrie-Allanore L, Sekula P, Roujeau JC, Mockenhaupt M.** Évaluation prospective des séquelles de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique dans une cohorte européenne de 339 malades. Ann Dermatol Venereol, 134. 2007;; p. S12.
46. **Guégan S, Bastuji-Garin S, Poszepczynska-Guigné E, Roujeau JC, Revuz J.** Performance of the SCORTEN During the First Five Days of Hospitalization to Predict the Prognosis of Epidermal Necrolysis. Journal of Investigative Dermatology. 2006 Feb;126(2):272–6.
47. **Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P, Bastuji-Garin S.** SCORTEN: A Severity-of-Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis. Journal of Investigative Dermatology. 2000 Aug;115(2):149–53.
48. **Begon E, Roujeau JC.** Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). 2004; 131(293-297).
49. **Ly K, Le Brun V, Sparsa A, Rogez S, Cendras J, Rhaim K, et al.** syndrome induit par venlafaxine (Effexor) associé à une réactivation du virus varicelle-zona. 2004; 131(248).

50. **Autret-Leca E, Norbert K, Bensouda-Grimaldi L, Jonville-Béra A-P, Saliba E, Bentata J, et al.** Le DRESS syndrome, une réaction d'hypersensibilité aux médicaments, qui reste mal connue des pédiatres. 2007; 14(1439-1441).
51. **S. Walsh, S. Diaz-Cano, E. Higgins, R. Morris-Jones, S. Bashir, W. Bernal, et al.** Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: is cutaneous phenotype a prognostic marker for outcome? A review of clinicopathological features of 27 cases. *Br J Dermatol*, 168. 2013;: p. 391-401.
52. **Zhang KS, Modi GM, Hsu S.** DRESS syndrome associated with raltegravir. *Dermatology Online Journal*. 2011 Aug 1;17(8).
53. **Kardaun S, Jonkman M.** Dexamethasone Pulse Therapy for Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *Acta Dermato-Venereologica*. 2007;87(2):144–8.
54. **Kano Y, Hiraharas K, Sakuma K, Shiohara T.** Several herpesviruses can reactivate in a severe drug-induced multiorgan reaction in the same sequential order as in graft-versus-host disease. *British Journal of Dermatology*. 2006 Mar 30;155(2):301–6.
55. **Tetsuo Shiohara, Iijima M, Zenro Ikezawa, Hashimoto K.** The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol*. 2007 May 1;156(5):1083–4.
56. **Tohyama M, Hashimoto K, Yasukawa M, Kimura H, Horikawa T, Nakajima K, et al.** Association of human herpesvirus 6 reactivation with the flaring and severity of drug-induced hypersensitivity syndrome. *The British Journal of Dermatology*. 2007 Nov 1;157(5):934–40.
57. **Wei CH, Rosaline Chung-Yee Hui, Chang CJ, Ho HC, Yang CH, Lin YJ, et al.** Identifying prognostic factors for drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *European journal of dermatology/EJD European journal of dermatology*. 2011 Nov 1;21(6):930–7.
58. **Beylot C, Bioulac P, Doutre MS,** Pustulose exanthématique aiguë généralisée (4 cas). *Ann Dermatol Venereol*, 107. 1980;: p. 37-48.

59. **Hotz C, Valeyrie-Allanore L, Haddad C, Bouvresse S, Ortonne N, Duong TA, et al.** Systemic involvement of acute generalized exanthematous pustulosis: a retrospective study on 58 patients. *British Journal of Dermatology*. 2013 Dec;169(6):1223–32.
60. **Roujeau JC.** Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Archives of Dermatology*. 1991 Sep 1;127(9):1333–8.
61. **Halevy S, Kardaun SH, Davidovici B, Wechsler J.** The spectrum of histopathological features in acute generalized exanthematous pustulosis: a study of 102 cases. *British Journal of Dermatology*. 2010 Nov 18;163(6):1245–52.
62. **Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bavinck JNB, Naldi L, et al.** Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)—results of a multinational case–control study (EuroSCAR). *British Journal of Dermatology*. 2007 Nov;157(5):989–96.
63. **C. RW.** Diagnostic histopathologique des érythrodermies: étude anatomo-clinique de 47 cas avec analyse de l'expression de cd30, βcatenine et junb.thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine à la faculté de médecine de Créteil.
64. **Cines DB, Blanchette VS, Chir B,** Immune thrombocytopenic Purpura.. 2002; 346(995-1008).
65. **Ansary.** SCIENCE PHOTO LIBRARY; 2023. Disponible en: "<https://www.sciencephoto.com/media/256033/view>
66. **Brahimi N, Routier E, Raison-Peyron N, Anne-Fleur Tronquoy, Pouget-Jasson C, Stéphanie Amarger, et al.** A three-year-analysis of fixed drug eruptions in hospital settings in France. *European Journal of Dermatology*. 2010 Jul 1;20(4):461–4.
67. **Esen Ozkaya-Bayazit, Halil Bayazit, Güzin Ozarmagan.** Drug related clinical pattern in fixed drug eruption. *PubMed*. 2000 Jun 1;10(4):288–91.
68. **Shelley WB, Shelley ED.** Nonpigmenting fixed drug eruption as a distinctive reaction pattern: examples caused by sensitivity to pseudoephedrine hydrochloride and tetrahydrozoline. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1987 Sep 1;17(3):403–7.

69. **Lipowicz S, Sekula P, Oro S, Liss Y, Sassolas B, Dunant A, et al.** Étude cas-témoin du pronostic des érythèmes pigmentés fixes bulleux généralisés. *Ann Dermatol*, 137S. 2010;: p. A134.
70. **Chosidow O.** Drug-induced exanthemas. *PubMed*. 2000 Jun 15;50(12):1310–3.
71. **Yawalkar N, Pichler WJ.** Pathogenesis of Drug-Induced Exanthema. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2001;124(1-3):336–8.
72. **Djien, Bocquet H, Dupuy A, Revuz J, Roujeau Jc.** Symptomatology and markers of the severity of erythematous drug eruptions. *PubMed*. 1999 Mar 1;126(3):247–50.
73. **Vaillant L.** Mécanisme des réactions cutanées aux médicaments.. *Rev Prat* (50). 2000;: p. 1294-1298.
74. **Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schröder W, Roujeau JC.** Correlations Between Clinical Patterns and Causes of Erythema Multiforme Majus, Stevens-Johnson Syndrome, and Toxic Epidermal Necrolysis. *Archives of Dermatology*. 2002 Aug 1;138(8).
75. **Bouvresse S, Valeyrie-Allanore L, Ortonne N, Konstantinou MP, Kardaun SH, Bagot M, et al.** Toxic epidermal necrolysis, DRESS, AGEP: Do overlap cases exist? *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2012 Sep 25;7(1).
76. **Wheatley LM, Plaut M, Schwaninger JM.** Drug hypersensitivity : pharmacogenetics and clinical syndrome. 2015.
77. **Barbaud A.** Prise en charge globale des toxidermies.. *Ann dermatol Veneréol* 134. 2007;: p. 391-401.
78. **Yannick Arimone, I. Bidault, Jean-Paul Dutertre, Gérardin M, Guy C, Françoise Haramburu, et al.** Updating the French Method for the Causality Assessment of Adverse Drug Reactions. *Thérapie*. 2013 Mar 1;68(2):69–76.
79. **Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, Dunant A, Liss Y, Bork K, et al.** ALDEN, an Algorithm for Assessment of Drug Causality in Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Comparison With Case–Control Analysis. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2010 Apr 7;88(1):60–8.

80. **Levy M, Shear NH.** Mycoplasma pneumoniae infections and Stevens-Johnson syndrome. Report of eight cases and review of the literature⁹. Clin Pediatr (Phila), 30. 1991;; p. 42-49.
81. **Roujeau , Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, et al.** Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. Engl J med 300. 1995;; p. 1600-1607.
82. **Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, et al.** Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. British Journal of Dermatology. 2013 Oct 31;169(5):1071–80.
83. **Saissi EH, Beau-Salinas F, Jonville-Béra AP, Lorette G, Autret-Leca E.** Médicaments associés à la survenue d’une pustulose exanthématique aiguë généralisée. Ann Dermatol Venereol, 130. 2003;; p. 612-618.
84. **Raison-Peyron N.** “Cutaneous adverse drug reactions” are not always drug-induced. European Journal of Dermatology. 2013 Jul;23(4):439–42.
85. **Savin JA.** Current causes of fixed drug eruptions. British journal of dermatology/British journal of dermatology, Supplement. 1970 Nov 1;83(5):546–9.
86. **Demoly P, Castells M.** Important questions in drug allergy and hypersensitivity: consensus papers from the 2018 AAAAI/WAO international drug allergy symposium. World Allergy Organization Journal. 2018;11:42.
87. **Miller DR, Oliveria SA, Berlowitz DR, Fincke BG, Stang P, Lillienfeld DE.** Angioedema Incidence in US Veterans Initiating Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. Hypertension. 2008 Jun;51(6):1624–30.
88. **Nosbaum A, Bouillet L, Floccard B, Javaud N, Launay D, I. Boccon-Gibod, et al.** Prise en charge des angioœdèmes induits par les inhibiteurs de l’enzyme de conversion de l’angiotensine : recommandations du Centre de référence national des angioœdèmes. Rev Med Interne, 34. 2013;; p. 209-213.
89. **Bursztejn AC, Rat AC, Tréchet P, Cuny JF, Schmutz JL, Barbaud A.** Résultats des tests cutanés dans l’exploration des toxidermies. Ann Dermatol Venereol, 137. 2010;; p. 688-694.

90. **Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al.** Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013 Apr 25;68(6):702–12.
91. **Barbaud A, Collet E, Milpied B, Assier H, Staumont D, Avenel-Audran M, et al.** A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *British Journal of Dermatology*. 2013 Feb 28;168(3):555–62.
92. **Collège d'auteurs.** Tests allergologiques cutanés : immédiats et retardés. *Ann Dermatol Venereol* 132. 2005;; p. 89-104.
93. **Lammintausta K, Kortekangas-Savolainen O.** The usefulness of skin tests to prove drug hypersensitivity. *British Journal of Dermatology*. 2005 May;152(5):968–74.
94. **Valeyrie-Allanore L, Ingen-HouszOro S, Colin A, Thuillot D, Sigal ML, Binhas M.** Prise en charge de la douleur dans le syndrome de Stevens-Johnson/Lyell et les autres dermatoses bulleuses étendues. *Ann Dermatol Venereol*, 138. 2011;; p. 694-697.
95. **Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW.** Toxic epidermal necrolysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013 Aug;69(2):173.e1–13.
96. **de Prost N, Mekontso-Dessap A, Valeyrie-Allanore L, Van Nhieu JT, Duong TA, Chosidow O, et al.** Acute Respiratory Failure in Patients With Toxic Epidermal Necrolysis. *Critical Care Medicine*. 2014 Jan;42(1):118–28.
97. **Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M.** Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008 Jan;58(1):33–40.

98. **White KD, Abe R, Ardern-Jones M, Beachkofsky T, Bouchard C, Carleton B, et al.** SJS/TEN 2017: Building Multidisciplinary Networks to Drive Science and Translation. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Apr 2];6(1):38–69.
99. **de Prost N, Ingen-Housz-Oro S, Duong T anh, Valeyrie-Allanore L, Legrand P, Wolkenstein P, et al.** Bacteremia in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Medicine*. 2010 Jan;89(1):28–36.
100. **Papo M, Valeyrie-Allanore L, Keyvan Razazi, Cardeaux G, Wolkenstein P, Olivier Chosidow, et al.** Renal replacement therapy during Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a retrospective observational study of 238 patients. *British Journal of Dermatology*. 2017 Feb 28;176(5):1370–2.
101. **Zimmermann S, Sekula P, Venhoff M, Motschall E, Knaus J, Schumacher M, et al.** Systemic Immunomodulating Therapies for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *JAMA Dermatology*. 2017 Jun 1;153(6):514.
102. **Lee HY, Dunant A, Sekula P, Mockenhaupt M, Wolkenstein P, Valeyrie-Allanore L, et al.** The role of prior corticosteroid use on the clinical course of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a case-control analysis of patients selected from the multinational EuroSCAR and RegiSCAR studies. *Br J Dermatol*, 167. 2012;; p. 555-562.
103. **Paradisi A, Abeni D, Bergamo F, Ricci F, Didona D, Didona B.** Etanercept therapy for toxic epidermal necrolysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014 Aug;71(2):278–83.
104. **De Sica-Chapman A, Williams G, Soni N, Bunker CB.** Granulocyte colony-stimulating factor in toxic epidermal necrolysis (TEN) and Chelsea & Westminster TEN protocol. *British Journal of Dermatology*. 2009 Oct 26;162(4):860–5.
105. **Bachot N, Revuz J, Roujeau JC.** Intravenous Immunoglobulin Treatment for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Archives of Dermatology*. 2003 Jan 1;139(1):33.
106. **Huang YC ., Li YC ., Chen TJ .** The efficacy of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Dermatology*. 2012 Jul 26;167(2):424–32.

107. **Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Brochard L, Ortonne N, Maître B, Revuz J, et al.** Open trial of ciclosporin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *British Journal of Dermatology*. 2010 May 25;163(4):847–53.
108. **González-Herrada C, Rodríguez-Martín S, Cachafeiro L, Lerma V, González O, Lorente JA, et al.** Cyclosporine Use in Epidermal Necrolysis Is Associated with an Important Mortality Reduction: Evidence from Three Different Approaches. *Journal of Investigative Dermatology*. 2017 Oct;137(10):2092–100.
109. **Haur Yueh Lee, Fook-Chong S, Koh H, Tharmotharampillai Thirumoorthy, Shiu Ming Pang.** Cyclosporine treatment for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: Retrospective analysis of a cohort treated in a specialized referral center. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Jan 1;76(1):106–13.
110. **Poizeau F, Gaudin O, Le Cleach L, Duong TA, Hua C, Hotz C, et al.** Ciclosporin for epidermal necrolysis: absence of beneficial effect in a retrospective cohort of 174 patients exposed/unexposed and propensity-score matched analyses.. *J Invest Dermatol*. 2018.
111. **Arévalo JR, Lorente JA, González-Herrada C, José Jiménez-Reyes.** Treatment of Toxic Epidermal Necrolysis with Cyclosporin A. *AJ Trauma*. 2000 Mar 1;48(3):473–8.
112. **Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, Duguet C, Boudeau S, Vaillant L, et al.** Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis.. 1998; 352(1586-1589).
113. **Dodiuk-Gad RP, Olteanu C, Feinstein A, Hashimoto R, Alhusayen R, Whyte-Croasdaile S, et al.** Major psychological complications and decreased health-related quality of life among survivors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *The British Journal of Dermatology*. 2016 Aug 1;175(2):422–4.
114. **Valeyrie-Allanore L, Zagbib K, Karine C, Chosidow O, Rou jeau J-C, Wolkenstein P.** Prévalence du syndrome de stress post-traumatique dans le syndrome de Stevens-Johnson et de la nécrolyse épidermique toxique : étude prospective EVASTRESS.. 2015; 142(490-491).

115. **Magina S, Lisboa C, Leal V, Palmares J, J Mesquita-Guimarães.** Dermatological and Ophthalmological Sequels in Toxic Epidermal Necrolysis. *Dermatology*. 2003 Jan 1;207(1):33–6.
116. **Meneux E, Paniel BJ, Pouget F, J Revuz, Roujeau JC, P Wolkenstein.** Vulvovaginal sequelae in toxic epidermal necrolysis. *PubMed*. 1997 Mar 1;42(3):153–6.
117. **Bequignon E, Duong TA, Sbidian E, Valeyrie-Allanore L, Ingen-Housz-Oro S, Chatelin V, et al.** Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: ear, nose, and throat description at acute stage and after remission. 2015; 151(302-307).
118. **Kamada N, Kinoshita K, Togawa Y, Kobayashi T, Matsubara H, Kohno M, et al.** Chronic pulmonary complications associated with toxic epidermal necrolysis: report of a severe case with anti-Ro/SS-A and a review of the published work. 2006; 33(616-622).
119. **V. Descamps, B. Ben Saïd, B. Sassolas, F. Truchetet, M. Avenel-Audran, P. Girardin, et al.** Prise en charge du « drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms » (DRESS). *Ann Dermatol Venereol*, 137. 2010;: p. 703-708.
120. **Kano Y, Inaoka M, Sakuma K, Shiohara T.** Virus reactivation and intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Toxicology*. 2005 Apr;209(2):165–7.
121. **Joly P, Janela B, Tetart F, Rogez S, Picard D, D’Incan M, et al.** Poor Benefit/Risk Balance of Intravenous Immunoglobulins in DRESS. *Archives of Dermatology*. 2011 Dec 19;(148).
122. **Funck-Brentano E, Duong TA, Bouvresse S, Bagot M, Wolkenstein P, Roujeau JC, et al.** Therapeutic management of DRESS: A retrospective study of 38 cases. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015 Feb;72(2):246–52.
123. **Kano Y, Mikiko Tohyama, Aihara M, Matsukura S, Watanabe H, Hirohiko Sueki, et al.** Sequelae in 145 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: Survey conducted by the Asian Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reactions (ASCAR). *J Dermatol*. 2015 Mar 1;42(3):276–82.

124. **Ingen-Housz-Oro S, Hotz C, Valeyrie-Allanore L, Sbidian E, Hemery F, Chosidow O, et al.** Acute generalized exanthematous pustulosis: a retrospective audit of practice between 1994 and 2011 at a single centre. *British Journal of Dermatology*. 2015 Mar 15;172(5):1455–7.
125. **Diop M, et al.** Article de synthèse: "Les toxidermies en Afrique". *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2018
126. **Badiane A.** "Les toxidermies au CHU de Ziguinchor: aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques" [Thèse de Médecine]. [Dakar] : Université Cheikh Anta Diop de Dakar ; 2017,
127. **Tall D,** Etude clinique des toxidermies a propos de 90 cas à l’Institut Marchoux 1990.
128. **Adebayo AA, et al.** "Epidemiology of drug-induced skin reactions in Africa: A systematic review". 2017; *Journal of the American Academy of Dermatology*.
129. **Ratovoniaina J,** Les principaux médicaments incriminés dans les effets indésirables cutanés au centre national de pharmacovigilance.
130. **Guitart P et al.** "Incidence and clinical features of drug-induced skin reactions in Europe: the EuroSCAR study". *British Journal of Dermatology*.
131. **Hunziker T, Künzi Up, Braunschweig S, Zehnder D, Hoigné R.** Comprehensive hospital drug monitoring (CHDM): adverse skin reactions, a 20-year survey. *Allergy*. 1997 Apr 1;52(4):388–93.
132. **Fiszenson-Albala F, Auzerie V, Mahe E, Farinotti R, Durand-Stocco C, Crickx B, et al.** A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *British Journal of Dermatology*. 2003 Nov;149(5):1018–22.
133. **Bonnetblac JM.** Modules transdisciplinaires : module 11 : Synthèse clinique et thérapeutique Item n° 181 : Iatrogénie. Diagnostic et prévention : toxidermies médicamenteuse.. *Ann Dermatol Venereol*..

134. **Veille Carto 2.0.** Diagnostic territorial et gouvernance urbaine de Ziguinchor : une analyse basée sur l'utilisation des TIC, SIG et OSM (Géomatique) [Internet]. Veille Cartogr. 20. 2021 [cité 19 oct 2023]. Disponible sur : <https://veillecarto2-0.fr/2021/11/28/diagnostic-territorial-et-gouvernance-urbaine-de-ziguinchor-une-analyse-basee-sur-lutilisation-des-tic-sig-et-osm-geomatique/>

ANNEXES

Fiche d'enquête sur les aspects épidémiologique, cliniques, thérapeutiques et évolutifs des Toxidermies à Ziguinchor de 2015 à 2021.

Structure :

Numéro de dossier :

Etat civil

Nom :

Prénom :

Sexe : F M

Age :

Profession :

Adresse :

Origine géographique :

Ethnie :

Mode d'admission : Consultation Référence

Date d'entrée/consultation :

Interrogatoire :

Date d'apparition des lésions :

Pathologies ayant conduit à la prise médicamenteuse :

.....

Date de la première prise du/des médicament(s) :

Date de la dernière prise du/des médicament(s):

Nature du/des médicament(s) :

Med1.....

Med4

Nature du/des médicament(s) :

Med1.....

Med4

Med2.....

Med5.....

Med3.....

Med6.....

Antécédents de prises médicamenteuses :

Automédication Prescription médicamenteuse

Antécédents d'allergie/ Terrain d'atopie : oui non

Antécédents médicaux :

Antécédents chirurgicaux :

Antécédents Familiaux :

Examen Général :

Etat général : Bon Passable Mauvais

Conscience : SG=

Constantes :

Examen dermatologique :

Signes Cutanées :

Type de toxidermie :

Lésions élémentaires : macule / hypochromique
hyperchromique

Papule pustule bulle vésicule

Type de la lésion : Exanthème Morbiliforme Scarlatiniforme
Vésiculeux Squameux Bulleux Papuleux Pustuleux
autres :.....

Forme de la lésion : arrondie ovulaire polycyclique
annulaire

En placard en cocarde arciforme

Topographie : généralisée localisée Où?.....

Prurit : Oui Non

Surface décollée en % :.....

Signe de Nikolsky : Positif Négatif

Nécrose cutanée :

Signes Muqueux :

Érosion : Non Oui Cavité buccale Nasopharynx
Oropharynx Yeux Génito-anales

Signes Phanériens : Onycholyse

Chute de cheveux :

Autres Signes :

Diagnostic de toxidermies retenu cliniquement :

- Syndrome de Stevens-Johnson
- Syndrome de chevauchement
- Syndrome de Lyell
- Dress Syndrome
- Toxidermies pustuleuses (PEAG)
- Erythrodermie médicamenteuse
- Vascularites médicamenteuses
- Exanthème maculo-papuleux
- Erythème pigmenté fixe
- Urticaire aiguë
- Photodermatose
- Troubles de la pigmentation des phanères et des muqueuses
- Autres :.....

Examen Paraclinique :

Biologie :

NFS : normal hyperéosinophilie hyperleucocytose à PNN
 hyperlymphocytose

Ionogramme Sanguin : hyponatrémie hypernatrémie
hypokaliémie hyperkaliémie hypochlorémie
hyperchlorémie

Fonction Rénale : normale perturbée

Fonction Hépatique : Cytolyse oui non

Test cutanée :

Patch test : non oui / Résultat :.....

Prick test et TDR : non oui / Résultat:.....

Imagerie

Radiographie Thorax : Non Oui / Résultat :.....

Histologie : Non Oui / Résultat :.....

Diagnostic retenu:.....

Traitement :

Hospitalisation :

Traitement ambulatoire :

Lequel ?.....

Moyens Médicamenteux :

Locaux : Antiseptiques Dermocorticoïdes Bain et

Emollients Antibiotiques Topiques

Autres:.....

Systémiques : Antihistaminiques Corticoïdes Oraux

Autres :.....

Evolution :

Favorable

Perdue de vue

Décès

Alternance thérapeutique : Non Oui /Lequel?.....

Déclaration à la pharmacovigilance : Oui Non

Complications et séquelles :

- Pulmonaire:

- Hépatique

- Pancréatique:

- Trouble de la conscience :

-Autres :

ANNEXE 1

Tableau : Le SCORTEN, score pronostique du syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et de la nécrolyse épidermique toxique (NET ou syndrome de Lyell).

	0	1
Âge	< 40 ans	> 40 ans
Néoplasie	Non	Oui
Fréquence cardiaque	< 120/min	> 120/min
Urée plasmatique	< 10 mmol/L	> 10 mmol/L
Surface cutanée décollée	< 10 %	> 10 %
Bicarbonates	< 20 mmol/L	> 20 mmol/L
Glycémie	< 14 mmol/L	> 14 mmol/L

Nombre de facteurs de risque	Taux de mortalité (%)
0-1	3,2
2	12,1
3	35,3
4	58,3
≥ 5	> 90

Annexe 2

Tableau I. – Calcul du score chronologique.

Délai entre la prise de médicament et la survenue de la toxidermie	très suggestif			Compatible			Incompatible
	+	o	—	+	o	—	
Réintroduction*	+	o	—	+	o	—	
Evolution après arrêt du médicament :							
— suggestive	C ₃	C ₃	C ₁	C ₃	C ₂	C ₁	Co
— non concluante	C ₃	C ₂	C ₁	C ₃	C ₁	C ₁	Co
— non suggestive	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	Co

* positive (+) ; négative (-) ; non faite (o) ; Co : incompatible ; C₁ : douteux ; C₂ : plausible ; C₃ : vraisemblable.

(d'après Bégau B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. *Thérapie* 1985 ; 40 : 111-8).

Annexe 3

Tableau III. – Calcul du score sémiologique.

Sémiologie évocatrice	oui			non		
	+	o	—	+	o	—
Examen complémentaire spécifique : positif (+), négatif (-) ; non disponible (o)	+	o	—	+	o	—
Pas d'autres causes identifiées	S ₃	S ₃	S ₁	S ₃	S ₂	S ₁
Autres causes identifiées ou non cherchées	S ₃	S ₂	S ₁	S ₃	S ₁	S ₁

S₁ : douteux ; S₂ : plausible ; S₃ : vraisemblable.

(simplifié d'après Bégau B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. *Thérapie* 1985 ; 40 : 111-8).

Annexe 4

Tableau IV. – Calcul de l'imputabilité intrinsèque par combinaison des scores chronologiques (C) et sémiologiques (S).

	S ₁	S ₂	S ₃
Co	Io	Io	Io
C ₁	I ₁	I ₁	I ₂
C ₂	I ₂	I ₂	I ₃
C ₃	I ₃	I ₃	I ₄

Io : exclu ; I₁ : douteux ; I₂ : plausible ; I₃ : vraisemblable ; I₄ : très vraisemblable.

(d'après Bégau B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. *Thérapie* 1985 ; 40 : 111-8).

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité, dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me sont confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque !

PERMIS D'IMPRIMER

Vu :

Le Président de jury

Vu :

Le Doyen

Vu et permis d'imprimer

Pour le Recteur, de l'Université Assane Seck de Ziguinchor et par Délégation

Résumé

Introduction : Les toxidermies sont des réactions cutanéomuqueuses secondaire à une prise médicamenteuse par voie systémique. Leur incidence est variable dans le monde et rarement évaluée dans les centres hospitaliers régionales au Sénégal. Notre objectif était d'étudier les aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutifs des toxidermies à Ziguinchor.

Méthodologie : Nous avons mené une étude descriptive transversale avec un recueil rétrospectif sur une période de 7 ans incluant tous les patients ayant consultés ou ayant été hospitalisé dans ces deux hôpitaux. Les aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutifs étaient étudiés.

Résultats : Nous avons colligé 158 cas de toxidermie avec une incidence hospitalière annuelle allant de 2,5% à 25,2%. Une légère prédominance féminine a été observée avec une sex-ratio de 1,07, les sujets jeunes (0-49 ans) ont été les plus concernés (69%) avec un âge moyen de 39,5 ans. La majorité des patients (57,86%) sont originaires de la région de Casamance (Ziguinchor, Bignona, Oussouye), tandis que 13.2% viennent des autres régions du Sénégal (5.03% de la Guinée-Bissau et 2.52% de la Gambie). Un terrain sous-jacent a été noté dans 47 cas.

Les formes cliniques les plus représentées étaient l'érythème pigmenté fixe (24 cas), l'exanthème maculo-papuleux (15 cas), le syndrome de Stevens Johnson (11 cas), le syndrome de Lyell (7 cas), l'érythrodermie médicamenteuse (5 cas), la PEAG (5 cas), le syndrome de chevauchement (4 cas) et l'urticaire (2 cas) de ce fait les toxidermies bénignes étaient majoritaires avec 39 cas au total contre 32 cas de toxidermies graves. Dans 94 cas, le médicament incriminé a été retrouvées avec une nette prévalence des antibiotiques (31 cas) dont le cotrimoxazole était le plus significatif (14 cas), suivi de la phytothérapie (18 cas), des antalgiques essentiellement le paracétamol (9 cas) et antifongiques (9 cas) dont le majoritaire était la griséofulvine (7 cas), des anticonvulsivants essentiellement la carbamazépine (7 cas), des AINS (4 cas) des antipsychotiques (3 cas), des antihypertenseurs (3 cas) , des antipaludéens (3 cas), vaccin covid Sinopharm (1 cas) vaccin covid J&J (1 cas) et de l'allopurinol (1 cas). 84,9% (135 cas) ont eu une prise en charge ambulatoire et 15,1% (24 cas) ont été hospitalisé avec une durée moyenne de 3 jours et des extrêmes allant de 1 à 15 jours.

L'évolution étaient favorable dans 45% (71 cas) des cas après arrêt du médicament et défavorable dans 10% des cas (16 cas) avec l'apparition de séquelles et complications, une rechute a été noté dans 7% des cas (11 cas) et 38% des patients (60 cas) ont été perdue de vue. Aucun décès n'a été enregistré. Les séquelles étaient pour la plupart pigmentaires (9 cas), cutanées (6 cas à type de cicatrices hypertrophiques chéloïdiennes, xérose cutanée etc.) et oculaires (2 cas à type d'ulcération cornéenne).

Conclusion : La forme clinique la plus fréquente est l'érythème pigmenté fixe (16,67%), et les antibiotiques sont les plus incriminés (21,28%). L'évolution était pour la plupart favorable (45%) et aucun décès n'a été enregistré.

Mots clés : Toxidermie, Médicaments, Epidémiologie, Ziguinchor

Nom, Prénoms : Ndèye Anta Fall

Adresse Email : Staranta97@gmail.com