

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI

UN PEUPLE - UN BUT - UNE FOI



UNIVERSITE DES SCIENCES, DES
TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES
DE BAMAKO



FACULTE DE MEDECINE ET
D'ODONTOSTOMATOLOGIE

Année universitaire 2020-2021

N° :

THESE

**ASPECTS ETIOLOGIQUES ET
EVOLUTIFS DES TOXIDERMIES
A L'HOPITAL DE DERMATOLOGIE DE
BAMAKO**

Présentée et soutenue publiquement le 22/07 /2021
devant le jury de la Faculté de Médecine et
d'Odontostomatologie

Par M. Balla TRAORE
Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
(DIPLOME D'ÉTAT)

Jury

PRESIDENT DU JURY : Professeur Broulaye SAMAKE
MEMBRES DU JURY : Docteur Lamissa CISSE
CO-DIRECTEUR DE THESE : Docteur Yamoussa KARABINTA
DIRECTEUR DE THESE : Professeur Ousmane FAYE

FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020-2021

ADMINISTRATION

DOYEN : **M. Seydou DOUMBIA** - Professeur

VICE-DOYENNE : **Mme Mariam SYLLA** - Professeur

SECRÉTAIRE PRINCIPAL : **M. Mozon TRAORÉ** - Maitre-assistant

AGENT COMPTABLE : **M. Yaya CISSE** - Inspecteur de trésor

LES ENSEIGNANTS A LA RETRAITE

1. M. Yaya FOFANA	Hématologie
2. M. Mamadou L. TRAORÉ	Chirurgie Générale
3. M. Mamadou KOUMARÉ	Pharmacologie
4. M. Ali Nouhoum DIALLO	Médecine Interne
5. M. Aly GUINDO	Gastro-entérologie
6. M. Mamadou M. KEITA	Pédiatrie
7. M. Sinè BAYO	Anatomie-pathologie et Histo-Embryologie
8. M. Sidi Yaya SIMAGA	Santé-Publique
9. M. Abdoulaye Ag RHALY	Médecine interne
10. M. Boukassoum HAIDARA	Législation
11. M. Boubacar Sidiki CISSÉ	Toxicologie
12. M. Massa SANOGO Chimie	Analytique
13. M. Sambou SOUMARÉ	Chirurgie Générale
14. M. Abdou Alassane TOURÉ	Orthopedie-Traumatologie
15. M. Daouda DIALLO	Chimie-générale et Minérale
16. M. Issa TRAORÉ	Radiologie
17. M. Mamadou K. TOURÉ	Cardiologie
18. Mme. Sy Assitan TOURÉ	Gynéco-Obstétrique
19. M. Salif DIAKITÉ	Gynéco-Obstétrique
20. M. Abdourahmane S. MAIGA	Parasitologie
21. M. Abdel Karim KOUMARÉ	Chirurgie générale
22. M. Amadou DIALLO	Zoologie-biologiste
23. M. Mamadou L. DIOMBANA	Stomatologie
24. M. Kalilou OUATTARA	Urologie
25. M. Mahamdou DOLO	Gynéco-Obstétrique
26. M. Baba KOUMARÉ	Psychiatrie
27. M. Bouba DIARRA	Bactériologie
28. M. Brehima KONARÉ	Bactériologie-Virologie
29. M. Toumani SIDIBÉ	Pédiatrie
30. M. Souleymane DIALLO	Pneumologie
31. M. Bakoroba COULIBALY	Psychiatrie
32. M. Seydou DIAKITÉ	Cardiologie
33. M. Amadou TOURÉ	Histo-Embryologie
34. M. Mahamadou Kalilou MAIGA	Néphrologue

35. M. Filifing SISSOKO	Chirurgie générale
36. M. Djibril SANGARÉ	Chirurgie générale
37. M. Somita KEITA	Dermato-Léprologie
38. M. Bougouzié SANOGO	Gastro-entérologue
39. M. Alhousseini AG MOHAMED	O.R.L
40. Mme.Traoré J. THOMAS	Ophtalmologie
41. M. Issa DIARRA	Gynéco-Obstétrique
42. Mme. Habibatou DIAWARA	Dermatologie
43. M. Yéya Tiémoko TOURÉ	Entomologie-Médicale Biologie Cellulaire
44. M Seko SIDIBÉ	Orthopédie-Traumatologie
45. M Adama SANGARÉ	Orthopédie-Traumatologie
46. M. Sanoussi BAMANI	Ophtalmologie
47. Mme. SIDIBE Assa TRAORE	Endocrinologie-Diabétologie
48. M. Adama DIAWARA	Santé Publique
49. Mme Fatoumata Sambou DIABATE	Gynéco-Obstétrique
50. M. Bokary Y SACKO	Biochimie
51. M. Moustapha TOURÉ	Gynéco-Obstétrique
52. M. Dapa Aly DIALLO	Hématologie
53. M. Boubakar DIALLO	Cardiologie
54. M. Mamady KANE	Radiologie et Imagerie Médicale
55. M. Hamar A TRAORE	Médecine Interne
56. M. Mamadou TRAORÉ	Gynéco-Obstétrique
57. M. Mamadou Sounalo TRAORE	Santé Publique
58. M. Mamadou DEMBELE	Médecine Interne
59. M Moussa I. DIARRA	Biophysique
60. M. Kassoum SANOGO	Cardiologie
61. M. Arouna TOGORA	Psychiatrie
62. M. Souleymane TOGORA	Stomatologie
63. M. Oumar WANE	Chirurgie Dentaire
64. M Abdoulaye DIALLO	Anesthésie - Réanimation
65. M Saharé FONGORO	Néphrologie
66. M. Ibrahim I. MAIGA	Bactériologie-Virologie
67. M. Moussa Y. MAIGA	Gastro-entérologie-Hépatologie
68. M. Siaka SIDIBE	Radiologie et Imagerie Médicale
69. M. Aly TEMBELY	Urologie
70. M. Tièman COULIBALY	Orthopédie-Traumatologie
71. M. Zanafon OUATTARA	Urologie
72. M. Abdel Kader TRAORE	Médecine interne
73. M. Bah KEITA	Pneumo-Phtisiologie

LES ENSEIGNANTS DÉCÉDÉS

1. M. Mohamed TOURÉ	Pédiatrie
2. M. Alou BAH	Ophtalmologie
3. M. Bocar SALL	Orthopédie-Traumatologie-Secouriste
4. M. Balla COULIBALY	Pédiatrie

5. M. Abdel Kader TRAORÉ DIT DIOP	Chirurgie générale
6. M. Moussa TRAORÉ	Neurologie
7. M Yéminégué Albert DEMBÉLÉ	Chimie Organique
8. M. Anatole TOUNKARA	Immunologie
9. M. Bou DIAKITÉ	Psychiatrie
10. M. Boubacar dit Fassara SISSOKO	Pneumologie
11. M. Modibo SISSOKO	Psychiatrie
12. M. Ibrahim ALWATA	Orthopédie-Traumatologie
13. Mme. TOGOLA Fanta KONIPO	O.R.L
14. M. Bouraima MAIGA	Gynéco-Obstétrique
15. M. Mady MACALOU	Orthopédie-Traumatologie
16. M. Tiémoko D. COULIBALY	Odontologie
17. M. Mahamadou TOURÉ	Radiologie
18. M. Gangaly DIALLLO	Chirurgie Viscérale
19. M. Ogobara DOUMBO	Parasitologie-Mycologie
20. M. Mamadou DEMBÉLÉ	Chirurgie-générale
21. M. Sanoussi KONATÉ	Santé Publique
22. M Abdoulaye DIALLO	Ophtalmologie
23. M Ibrahim ONGOIBA	Gynéco-Obstétrique
24. M Adama DIARRA	Physiologie
25. M Massambou SACKO	Santé Publique
26. M. Mamby KEITA	Chirurgie Pédiatrique

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R ET PAR GRADE

D.E.R CHIRURGIE ET SPÉCIALITÉS CHIRURGICALES

PROFESSEURS / DIRECTEURS DE RECHERCHE

1. M. Nouhoum ONGOIBA	Anatomie et Chirurgie générale
2. M. Youssouf COULIBALY	Anesthésie et Réanimation
3. M. Djibo Mahamane DIANGO	Anesthésie et Réanimation
4. M. Mohamed KEITA	Anesthésie-Réanimation
5. M. Zimogo Zié SANOGO	Chirurgie générale
6. M. Adégné TOGO	Chirurgie générale
7. M. Bakary Tientigui DEMBÉLÉ	Chirurgie générale
8. M. Alhassane TRAORÉ	Chirurgie générale
9. M. Drissa TRAORÉ	Chirurgie générale
10.M. Yacaria COULIBALY	Chirurgie Pédiatrique
11. M. Mohamed Amadou KEITA	O.R. L
12. M. Samba Karim TIMBO	O.R. L Chirurgie cervico-faciale chef de DER
13. M. Sadio YÉNA	Chirurgie cardio-Thoracique
14.M. Niani MOUNKORO	Gynéco-Obstétrique
15.M. Drissa KANIKOMO	Neurochirurgie
16.M. Oumar DIALLO	Neurochirurgie
17.M. Hamady TRAORÉ	Stomatologie

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS/ MAITRES DE RECHERCHE

1. Mme Djénéba DOUMBIA	Anesthésie-Réanimation
2. M. Broulaye Massaoulé SAMAKÉ	Anesthésie-Réanimation
3. M. Nouhoum DIANI	Anesthésie-Réanimation
4. M. Aladji Seidou DEMBÉLÉ	Anesthésie-Réanimation
5. M Lassana KANTE	Chirurgie Générale
6. M. Birama TOGORA	Chirurgie générale
7. M. Adama Konoba KOITA	Chirurgie générale
8. M. Bréhima COULIBALY	Chirurgie générale
9. M. Soumaila KEITA	Chirurgie Générale
10. M. Moussa Abdoulaye OUATTARA	Chirurgie cardio-thoracique
11. M. Seydou TOGO	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
12. M. Ibrahim TÉGUÉTÉ	Gynéco-Obstétrique
13. M. Youssouf TRAORÉ	Gynéco-obstétrique
14. M. Tioukani THERA	Gynéco-Obstétrique
15. M. Boubacar BAH	Odontostomatologie
16. M Lamine TRAORÉ	Ophtalmologie
17. Mme. Fatoumata SYLLA	Ophtalmologie
18. Mme. Doumbia Kadiatou SINGARÉ	O.R. L
19. M. Hamidou Baba SACKO	O.R. L
20. M. Siaka SOUMAORO	O.R. L
21. M. Mamadou Lamine DIAKITÉ	Urologie
22. M. Honoré Jean Gabriel BERTHÉ	Urologie

MAITRES ASSISTANTS/ CHARGES DE RECHERCHES

1. M. Youssouf SOW	Chirurgie Générale
2. M. Koniba KEITA	Chirurgie Générale
3. M. Sidiki KEITA	Chirurgie Générale
4. M. Amadou TRAORÉ	Chirurgie Générale
5. M. Bréhima BENGALY	Chirurgie Générale
6. M. Madiassa KONATÉ	Chirurgie Générale
7. M. Sékou Bréhima KOUMARÉ	Chirurgie Générale
8. M. Boubacar KAREMBÉ	Chirurgie Générale
9. M. Abdoulaye DIARRA	Chirurgie Générale
10. M. Idriss TOUNKARA	Chirurgie Générale
11. M. Ibrahim SANKARÉ	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
12. M. Abdoul Aziz MAIGA	Chirurgie Thoracique
13. M. Amed BAH	Chirurgie-Dentaire
14. M. Seydou GUEYE	Chirurgie-Buccale
15. M. Issa AMADOU	Chirurgie-Pédiatrique
16. M. Mohamed Kassoum DJIRÉ	Chirurgie-Pédiatrique
17. M. Boubacary GUINDO	O.R. L-C.C.F
18. M. Youssouf SIDIBÉ	O.R. L
19. M. Fatogoma Issa KONÉ	O.R. L
20. Mme. Fadima Koreissy TALL	Anesthésie-Réanimation

21. M. Seydina Alioune BEYE	Anesthésie-Réanimation
22. M. Hamadoun DICKO	Anesthésie-Réanimation
23. M. Moustapha Issa MANGANÉ	Anesthésie-Réanimation
24. M.Thierno Madane DIOP	Anesthésie-Réanimation
25. M. Mamadou Karim TOURÉ	Anesthésie-Réanimation
26. M. Abdoul Hamidou ALMEIMOUNE	Anesthésie-Réanimation
27. M. Daouda DIALLO	Anesthésie-Réanimation
28. M. Abdoulaye TRAORE	Anesthésie-Réanimation
29. M. Siriman Abdoulay KOITA	Anesthésie-Réanimation
30. M. Mahamadou COULIBA	Anesthésie-Réanimation
31. M. Aboulaye KASSAMBARA	Odontostomatologie
32. M. Mamadou DIARRA	Ophtalmologie
33. Mme. Aissatou SIMAGA	Ophtalmologie
34. M. Seydou BAGAYOGO	Ophtalmologie
35. M. Sidi Mohamed COULIBALY	Ophtalmologie
36. M. Adama GUINDO	Ophtalmologie
37. Mme. Fatimata KONANDJI	Ophtalmologie
38. M. Addoulay NAPO	Ophtalmologie
39. M. Nouhoum GUIROU	Ophtalmologie
40. M. Bougadary COULIBALY	Prothèse Scellée
41. Mme. Kadidia Oumar TOURE	Orthopédie-Dento-Faciale
42. M. Oumar COULIBALY	Neurochirurgie
43. M. Mahamadou DAMA	Neurochirurgie
44. M Youssouf SOGOBA	Neurochirurgie
45. M. Mamadou Salia DIARRE	Neurochirurgie
46. M. Moussa DIALLO	Neurochirurgie
47. M. Abdoul Kadri MOUSSA	Orthopédie-Traumatologie
48. M. Layes TOURE	Orthopédie-Traumatologie
49. M. Mahamdou DIALLO	Orthopédie-Traumatologie
50. M. Louis TRAORE	Orthopédie-Traumatologie
51. Mme. Hapssa KOITA	Stomatologie/Chirurgie maxillo-faciale
52. M. Alfousseiny TOURE	Stomatologie/Chirurgie maxillo-faciale
53. M. Amady COULIBALY	Stomatologie/ Chirurgie maxillo-faciale
54. M. Amadou KASSOGUE	Urologie
55. M. Dramane Nafo CISSE	Urologie
56. M. Mamadou Tidiane COULIBALY	Urologie
57. M. Moussa Salifou DIALLO	Urologie
58. M. Alkadri DIARRA	Urologie
59. M. Soumana Oumar TRAORE	Gynéco-Obstétrique
60. M. Abdoulaye SISSOKO	Gynéco-Obstétrique
61. M. Mamadou SIMA	Gynéco-Obstétrique
62. Mme. Aminata KOUMA	Gynéco-Obstétrique
63. M. Seydou FANÉ	Gynéco-Obstétrique
64. M. Amadou BOCOUM	Gynéco-Obstétrique
65. M. Ibrahima Ousmane KANTE	Gynéco-Obstétrique
66. M. Alassane TRAORE	Gynéco-Obstétrique

ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

1. Mme. Lydia B. SITA Stomatologie

D.E.R DE SCIENCES FONDAMENTALES

PROFESSEURS / DIRECTEURS DE RECHERCHE

1. M. Bakarou KAMATE Anatomie-Pathologie
2. M. Cheick Bougadari TRAORE Anatomie-Pathologie, **chef de DER**
3. M. Mamadou A. THERA Physiologie

MAITRES DE CONFÉRENCES/MAITRES DE RECHERCHES

1. M. Djibril SANGARE Entomologie Moléculaire
2. M. Guimogo DOLO Entomologie Moléculaire Médicale
3. M. Bakary MAIGA Immunologie
4. Mme. Safiatou NIARE Parasitologie-Mycologie
5. M. Karim TRAORE Parasitologie-Mycologie
6. M. Moussa FANE Parasitologie Entomologie

MAITRES ASSISTANTS/ CHARGES DE RECHERCHE

1. M. Bourama COULIBALY Anatomie Pathologie
2. M. Mamadou MAIGA Bactériologie-Virologie
3. M. Aminata MAIGA Bactériologie-Virologie
4. Mme. Djeneba Bocar MAIGA Bactériologie-Virologie
5. Mme Arhamatoulaye MAIGA Biochimie
6. M. Mamadou BA Biologie/Parasitologie Entomologie-Médicale
7. M. Boubacar Sidiki I. DIAKITE Biologie-Médicale Biochimie Clinique
8. M. Bréhima DIAKITE Génétique et Pathologie Moléculaire
9. M. Yaya KASSOGUE Génétique et Pathologie Moléculaire
10. M. Oumar SAMASSEKOU Génétique/Génomique
11. M. Nouhoum SACKO Hématologie/Oncologie/Cancérologie
12. M. Sidi Boula SISSOKO Histologie Embryologie Cytogénétique
13. M. Saidou BALAM Immunologie
14. M. Hama Abdoulaye DIALLO Immunologie
15. M. Abdoulaye KONE Parasitologie-Mycologie
16. M. Aboubacar Alassane OUMAR Pharmacologie
17. Mme. Mariam TRAORE Pharmacologie
18. M. Bamodi SIMAGA Physiologie
19. M. Modibo SANGARE Pédagogie en Anglais adapté à la Recherche
Biomédicale
20. M. Bassirou DIARRA Recherche-biomédicales
21. M. Sanou Kho COULIBALY Toxicologie

ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

1. M. Harouna BAMBA Anatomie Pathologie
2. Mme Assitan DIAKITE Biologie
3. M Ibrahim KEITA Biologie moléculaire
4. M. Moussa KEITA Entomologie-Parasitologie

D.E.R DE MÉDECINE ET SPÉCIALITÉS MÉDICALES

PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE

1. M. Adama Diaman Keita	Radiologie et Imagerie Médicale
2. M. Soukalo DAO	Maladies Infectieuses et Tropicales
3. M. Daouda K. MINTA	Maladies Infectieuses et Tropicales
4. M. Boubacar TOGO	Pédiatrie
5. M. Moussa T. DIARRA	Hépto-Gastro-Entérologie
6. M. Cheick Oumar GUINTO	Neurologie
7. M. Ousmane FAYE	Dermatologie
8. M. Youssoufa Mamadou MAIGA	Neurologie
9. M. Yacouba TOLOBA	Pneumo-Phtisiologie, chef de DER
10. Mme. Mariam SYLLA	Pédiatrie
11. Mme. Fatoumata DICKO	Pédiatrie
12. M. Souleymane COULIBALY	Psychiatrie
13. M. Mahamadou DIALLO	Radiologie et Imagerie Médicale
14. M. Ichiaka MENTA	Cardiologie

MAITRES DE CONFÉRENCES / MAITRES DE RECHERCHE

1. Mme. KAYA Assetou SOUCKO	Médecine Interne
2. M. Abdoul Aziz DIAKITE	Pédiatrie
3. M. Idrissa Ah. CISSE	Rhumatologie
4. M. Mamadou B. DIARRA	Cardiologie
5. M. Ilo Bella DIALLO	Cardiologie
6. M. Souleymane COULIBALY	Cardiologie
7. M. Anselme KONATE	Hépto-Gastro-Entérologie
8. M. Japhet Pobanou THERA	Médecine Légale/ Ophtalmologie
9. M. Adama Aguisa DICKO	Dermatologie

MAITRE ASSISTANTS / CHARGES DE RECHERCHE

1. M. Mahamadoun GUINDO	Radiologie et Imagerie Médicale
2. M. Salia COULIBALY	Radiologie et Imagerie Médicale
3. M. Konimba DIABATE	Radiologie et Imagerie Médicale
4. M. Adama DIAKITE	Radiologie et Imagerie Médicale
5. M. Aphou Sallé KONE	Radiologie et Imagerie Médicale
6. M. Mory Abdoulaye CAMARA	Radiologie et Imagerie Médicale
7. M. Mamadou N'DIAYE	Radiologie et Imagerie Médicale
8. Mme. Hawa DIARRA	Radiologie et Imagerie Médicale
9. M. Issa CISSÉ	Radiologie et Imagerie Médicale
10. M. Mamadou DEMBELE	Radiologie et Imagerie Médicale
11. M. Ouncoumba DIARRA	Radiologie et Imagerie Médicale
12. M. Ilias GUINDO	Radiologie et Imagerie Médicale
13. M. Abdoulaye KONE	Radiologie et Imagerie Médicale
14. M. Alassane KOUMA	Radiologie et Imagerie Médicale
15. M. Aboubacar Sidiki N'DIAYE	Radiologie et Imagerie Médicale

16. M. Souleymane SANOGO	Radiologie et Imagerie Médicale
17. M. Ousmane TRAORE	Radiologie et Imagerie Médicale
18. M. Boubacar DIALLO	Médecine Interne
19. Mme. Djenebou TRAORE	Médecine Interne
20. M. Djibril SY	Médecine Interne
21. Mme. Djéneba DIALLO	Néphrologie
22. M. Hamadoun YATTARA	Néphrologie
23. M. Seydou SY	Néphrologie
24. M. Hamidou Oumar BA	Cardiologie
25. M. Massama KONATE	Cardiologie
26. M. Ibrahim SANGARE	Cardiologie
27. M. Youssouf CAMARA	Cardiologie
28. M. Samba SIDIBE	Cardiologie
29. Mme. Asmaou KEITA	Cardiologie
30. M. Mamadou TOURE	Cardiologie
31. Mme COUMBA Adiaratou THIAM	Cardiologie
32. M. Mamadou DIAKITE	Cardiologie
33. M. Boubacar SONFO	Cardiologie
34. Mme. Mariam SAKO	Cardiologie
35. Mme. Kadiatou DOUMBIA	Hépto-Gastro-entérologie
36. Mme. Hourouna SOW	Hépto-Gastro-entérologie
37. Mme. Sanra Débora SANOGO	Hépto-Gastro-entérologie
38. M. Issa KONATE	Maladies Infectieuses et Tropicale
39. M. Abdoulaye M. TRAORE	Maladies Infectieuses et Tropicale
40. M. Yacouba COSSOKO	Maladies Infectieuses et Tropicale
41. M. Garan DABO	Maladies Infectieuses et Tropicale
42. M. Jean Paul DEMBELE	Maladies Infectieuses et Tropicale
43. M. Mamadou AC. CISSE	Médecine d'Urgence
44. M. Seydou HASSANE	Neurologie
45. M. Guida LANDOURE	Neurologie
46. M. Thomas COULIBALY	Neurologie
47. M. Adama S SOSSOKO	Neurologie-Neurophysiologie
48. M. Diangina dit Nouh SOUMARE	Pneumologie
49. Mme. Khadidia OUATTARA	Pneumologie
50. M. Pakuy Pierre MOUNKORO	Psychiatrie
51. M. Souleymane dit P COULIBALY	Psychiatrie
52. Mme. Sirtio BERTHE	Dermatologie
53. Mme. N'DIAYE Hawa THIAM	Dermatologie
54. M. Yamoussa KARABINTA	Dermatologie
55. M. Mamadou GASSAMA	Dermatologie
56. M. Belco MAIGA	Pédiatrie
57. Mme. Djeneba KONATE	Pédiatrie
58. M. Fousseyni TRAORE	Pédiatrie
59. M. Karamoko SANOGO	Pédiatrie
60. Mme. Fatoumata Léoni DIAKITE	Pédiatrie
61. Mme Lala N'Drainy SIDIBE	Pédiatrie
62. Mme Djénéba SYLLA	Pédiatrie
63. M. Djigui KEITA	Rhumatologie

- | | |
|------------------------------|--------------------------------------|
| 64. M. Souleymane SIDIBE | Médecine de la Famille/Communautaire |
| 65. M. Drissa Massa SIDIBE | Médecine de la Famille/Communautaire |
| 66. M. Salia KEITA | Médecine de la Famille/Communautaire |
| 67. M. Issa Souleymane GOITA | Médecine de la Famille/Communautaire |

ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

- | | |
|-----------------------------|----------------------|
| 1. M. Boubacari Ali TOURE | Hématologie Clinique |
| 2. M. Yacouba FOFANA | Hématologie |
| 3. M. Diakalia Siaka BERTHE | Hématologie |

D.E.R DE SANTE PUBLIQUE

PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

- | | |
|-----------------------|--|
| 1. M. Seydou DOUMBIA | Épidémiologie |
| 2. M. Hamadoun SANGHO | Santé Publique |
| 3. M. Samba DIOP | Anthropologie Médicale et Éthique en Santé |

MAITRES DE CONFÉRENCES/ MAITRE DE RECHERCHE

- | | |
|-----------------------------|----------------------|
| 1. M. Cheick Oumar BAGAYOKO | Information Médicale |
|-----------------------------|----------------------|

MAÎTRES ASSISTANTS /CHARGES DE RECHERCHE

- | | |
|-----------------------------|----------------------------------|
| 1. M. Hammadoun Aly SANGO | Santé Publique |
| 2. M. Ousmane LY | Santé Publique |
| 3. M. Ogobara KODIO | Santé Publique |
| 4. M. Oumar THIERO | Bio statistique/Bio-informatique |
| 5. M. Cheick Abou COULIBALY | Épidémiologie |
| 6. M. Abdrahamane COULIBALY | Anthropologie Médicale |
| 7. M. Moctar TOUNKARA | Épidémiologie |
| 8. M. Nouhoum TELLY | Épidémiologie |
| 9. Mme Lalla Fatouma TRAORE | Santé Publique |
| 10. M. Sory Ibrahim DIAWARA | Epidemiologie |

ASSISTANTS/ ATTACHES DE RECHERCHE

- | | |
|-------------------------------|--------------------------------|
| 1. M. Seydou DIARRA | Anthropologie Médicale |
| 2. M. Abdrahamane ANNE | Bibliothéconomie-Bibliographie |
| 3. M. Mohamed Moumine TRAORE | Santé Communautaire |
| 4. M. Housseini DOLO | Épidémiologie |
| 5. M. Souleymane Sékou DIARRA | Épidémiologie |
| 6. M. Yaya dit Sadio SARRO | Épidémiologie |
| 7. Mme. Fatoumata KONATE | Nutrition-Diététique |
| 8. M. Bakary DIARRA | Santé-Publique |

CHARGES DE COURS ET ENSEIGNANTS VACATAIRES

1. M. Ousseynou DIAWARA	Parodontologie
2. M. Amsalah NIANG	Odonto-préventive-Sociale
3. M. Souleymane GUINDO	Gestion
4. Mme. MAIGA Fatoumata SOKONA	Hygiène du Milieu
5. M. Rouillah DIAKITE	Biophysique et Médecine Nucléaire
6. M. Alou DIARRA	Cardiologie
7. Mme. Assétou FOFANA	Maladies Infectieuses
8. M. Abdoulay KALLE	Gastroentérologie
9. M. Mamadou KARAMBE	Neurologie
10. Mme. Fatouma Sirifi GUINDO	Médecine de Famille
11. M. Alassane PEROU	Radiologie
12. M. Boubacar ZIBEIROU	Physique
13. M. Boubakary Sidiki MAIGA	Chimie-Organique
14. Mme. Doulata MARIKO	Stomatologie
15. M. Issa COULIBALY	Gestion
16. M. Klétigui Casmir DEMBELE	Biochimie
17. M. Souleymane SAWADOGO	Informatique
18. M. Brahim DICKO	Médecine Légale
19. Mme Tenin KANOUTE	Pneumo-Phtisiologie
20. M. Bah TRAORE	Endocrinologie
21. M. Modibo MARIKO	Endocrinologie
22. Mme Aminata Hamar TRAORE	Endocrinologie
23. M. Ibrahim NIENTAO	Endocrinologie
24. M. Aboubacar Sidiki Tissé KANE	OCE
25. Mme Rokia SANOGO	Médecine traditionnelle
26. M. Bénéoit Y KOUMARE	Chimie Générale
27. M. Oumar KOITA	Chirurgie Buccale
28. M. Mamadou BAH	Chirurgie-Buccale
29. M. Baba DIALLO	Epidémiologie
30. M. Mamadou WELE	Biochimie
31. M. Djibril Mamadou COULIBALY	Biochimie
32. M. Tietie BISSAN	Biochimie
33. M. Kassoum KAYENTAO	Méthodologie de la recherche
34. M. Babou BAH	Anatomie

ENSEIGNANTS EN MISSION

1. M. Lamine GAYE	Physiologie
-------------------	-------------

DEDICACES

Je tiens tout d'abord à rendre grâce à ALLAH le tout miséricordieux, le très miséricordieux, l'omniscient, l'omnipotent, qui m'a donné la vie et la force d'accomplir ce modeste travail. Paix et salut sur son noble prophète Mohamed.

A MA TRES CHERE MERE FATOUMATA DIARRA

A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans. A une personne qui m'a tout donné sans compter. Celle qui est même arrivée à m'enseigner comment marcher (toujours se tenir droit) pour éviter la lordose sans pour autant étudier la traumatologie. Je me souviendrai à jamais de ces tes propos : « soyez humble et modeste », vous m'avez donnée le sens de l'humaniste, du respect, de la patience quoi qu'il arrive et sur tout de la foi a l'avenir, Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur l'amour, le dévouement et le respect que je porte pour toi. J'implore Dieu qu'il te procure une longue vie dans la santé et qu'il m'aide à te compenser tous les malheurs passés. Je te dédie ce travail qui grâce à toi a pu voir le jour. J'espère que tu trouveras dans ce modeste travail un témoignage de ma gratitude, ma profonde affection et mon profond respect.

A MON TRES CHER PERE Feu Magnan dit Mamadou TRAORE

A celui qui m'a aidé à découvrir le « savoir » le trésor inépuisable. A celui qui ne cesse de me répéter que seul le travail libère l'homme. Vous m'aviez mis à l'école et m'encouragé même si vous n'aviez pas étudié.

De tous les pères, tu as été le meilleur, tu as su m'inculquer les valeurs nobles de la vie, m'apprendre le sens du travail, de l'honnêteté, de la bravoure, de l'adversité, de la responsabilité, du courage et sur tout de survoler contre le vent. Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre. Je te dédie à mon tour cette thèse qui concrétise ton rêve le plus cher qui est d'avoir un jour un enfant Médecin et qui n'est que le fruit de tes conseils et de tes encouragements. Des mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon respect, ma considération, ma reconnaissance et mon amour éternel. Que Dieu t'accueille dans son paradis ainsi que les défunts musulmans.

J'aimerais pouvoir te rendre tout l'amour et la dévotion que tu nous as offerts, mais une vie entière n'y suffirait pas. J'espère au moins que ce mémoire y contribuera en partie...

A MA FAMILLE

A mes très chers frères (Souleymane, Daouda, Abou, et Sory TRAORE)

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour et mon attachement. Puissent nos fraternels liens se pérenniser et se consolider encore. Je ne pourrais d'aucune manière exprimer ma profonde affection et mon immense gratitude pour tous les sacrifices consentis ; votre aide et votre générosité extrêmes ont été pour moi une source de courage, de confiance et de patience. Qu'il me soit permis aujourd'hui de vous assurer ma profonde et ma grande reconnaissance. J'implore Dieu qu'il vous apporte bonheur, amour et que vos rêves se réalisent.

A MES ADORABLES COUSINS, COUSINES, NEVEUX ET NIECES

(Lassine, AMI, et Assetou Diarra) Je vous dédie cette thèse tout en vous souhaitant une longue vie pleine de réussite, de santé et de bonheur...

A MES TRES CHERE AMIS (Mamadou Kaba Sissoko, Ousmane KAROGA, Issouf MARIKO, Issa ALPHA, Siaka SIORO etc...)

En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et aux liens solides qui nous unissent. Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements, votre aide. J'ai trouvé en vous le refuge de mes chagrins et mes secrets.

Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de réussite et de bonheur, autant dans votre vie professionnelle que privée. Je prie Dieu pour que notre amitié et fraternité soient éternelles.

A tous les enseignants de l'école fondamentale de Tenezana et Yélékébougou, du lycée KOULOUPA II de Boukassoumbougou, de FMOS, grâce à vos enseignements de qualité je suis arrivé au terme de ce travail. Cette thèse est le fruit de votre connaissance.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier :

Tous mes collègues de l'école fondamentale de Tenezana, de Yélékébougou, du lycée KOULOUBA II de Boukassoumbougou, de la FMOS et toute la 10^{ème} promotion du numerus clausus, a toute l'équipe du Centre de Santé Catholique de Nafadji,

Tous les enseignants de la Faculté de Médecine pour la qualité de l'enseignement dispensé

La direction de l'Hôpital de Dermatologie de Bamako, tout le personnel de l'HDB

Mes maitres de stage : **Pr Ousmane Faye, Dr colonel Karim Coulibaly, Pr Adama Dicko, Dr Sylla Ousmane, Dr TALL Koureissi, Dr Lamissa Cissé, Dr Sow Sala, Dr Keita Lassine, Dr Djeneba Keita, Dr Gassama Mamamdou, Dr Binta Guindo,**

A tous les collegues Internes, les DES et le corps Infirmier et de CERTES,

A tous ceux qui ne verront pas leurs noms cités, pour leur amabilité et leur disponibilité.

Ce fut une immense fierté pour moi de compter parmi vos étudiants.

Merci du fond du cœur.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Pr Broulaye SAMAKE

- ✓ **Professeur titulaire en Anesthésie réanimation**
- ✓ **Chef de service d'Anesthésie réanimation du CHU Gabriel TOURE.**
- ✓ **Membre de la Société d'Anesthésie Réanimation et de Médecine d'Urgences du Mali (SARMU Mali).**
- ✓ **Membre de la Société d'Anesthésie Réanimation de l'Afrique Noire Francophone(SARANF).**
- ✓ **Membre de la Société Française d'Anesthésie Réanimation(SFAR).**

Cher maitre,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations.

Votre abord facile, votre esprit critique, votre rigueur scientifique associé à vos qualités humaines font de vous un maitre respecté et admirable.

Veillez agréer cher maitre, l'expression de notre profonde gratitude et de notre attachement indéfectible.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Dr Lamissa CISSE

✓ **Dermatologue vénérologue au centre de santé de référence de**

Koulikoro

✓ **Membre de la Société Malienne de Dermatologie et Vénérologie**

(SOMADEV)

Cher maitre,

Nous sommes très honorés par votre présence dans ce jury de thèse.

Vos qualités humaines et sociales ; de praticien infatigable, votre simplicité, votre amour pour le travail bien fait et votre sens élevé de la responsabilité ont beaucoup attiré notre attention.

Veillez recevoir ici toute notre reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR DE THESE

Dr Ousmane SYLLA

- ✓ **Dermatologue vénérologue à l'Hôpital de Dermatologie de Bamako**
- ✓ **Capitaine de l'armée**
- ✓ **Membre de la Société Malienne de Dermatologie et Vénérologie (SOMADEV)**
- ✓ **Dermatologue des Armés**
- ✓ **Praticien hospitalier à l'hôpital de dermatologie de Bamako**
- ✓ **DIU VIH/SIDA à la FMOS**

Cher maître,

Merci pour votre patience ainsi que vos conseils et le temps que vous avez consacré pour l'élaboration et la correction de ce travail.

Veillez croire en ma profonde reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Pr Ousmane FAYE

- ✓ **Professeur titulaire en Dermatologie à la faculté de médecine et d'odontostomatologie**
- ✓ **Titulaire d'un Ph D en santé publique épidémiologie et Science de l'information biomédicale de l'université pierre Marie Curie**
- ✓ **Ancien Vice doyen à la faculté de médecine et d'odontostomatologie**
- ✓ **Coordinateur du DES de dermato lépro Vénérologie**
- ✓ **Directeur de l'hôpital de dermatologie de Bamako**
- ✓ **Coordinateur du projet télé dermatologie au Mali**

Cher Maître,

Nous sommes très touchées par l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de diriger ce travail.

Vous nous avez éblouis par votre sérieux, votre gentillesse, votre modestie, et toutes vos qualités humaines et professionnelles qui nous servent d'exemple.

Veillez accepter ici, cher Maître, l'expression de notre gratitude et notre profond respect. Puisse Allah vous accordez longue vie.

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribose Nucléique

ANCA : Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

CIC : Complex Immun Circulant

CMV : Cytomegalo Virus

CNAM : Centre National D'Appui à la lutte contre la Maladie

CRP: Protéine C Réactive

DRESS: Drug Réaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms

EBV : Virus Epstein Barr

EMP : Exanthème Maculo-Papuleux

EPF : Erythème Pigmenté Fixe

HDB : Hôpital de Dermatologie de Bamako

HLA : Human Leukocyte Antigen

HTA : Hypertension Artérielle

ICAM : molécule d'adhésion intercellulaire

IDR : Intra Dermoréaction

Ig E : Immunoglobuline E

IgG : Immunoglobuline G

IgM : Immunoglobuline M

INSP : Institut National de santé Publique

IRA : Insuffisance rénale aigue

NET : Nécrolyse épidermique toxique

NFS : Numération Formule Sanguine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PEAG : Pustulose Exanthématique Aigue Généralisée

PPG : psoriasis pustuleux généralisé

PPT : Photopatchtests

PVVIH : personnes vivant avec le VIH

SJS : Syndrome de Stevens Johnson

TNF: Tumor Necrosis Factor

TSS: Toxic shock syndrome

UV : Ultraviolet

UVA : Ultraviolets A

VIH : Virus de L'immunodépression Humaine

VZV : Virus de la Varicelle et du Zona

Liste des figures

Figure 1. allergie IgE- dépendante, phase de sensibilisation.....	4
Figure 2. Répartition des patients en fonction du sexe.....	41
Figure 3. Répartition des patients en fonction de la tranche d'âge.....	42
Figure 4. Répartition des patients en fonction de l'ethnie.....	43
Figure 5. Répartition des patients en fonction de la profession.....	44
Figure 6. Répartition des patients selon le mode d'admission à l'hôpital.....	46
Figure 7. Répartition des patients selon les antécédents de prise médicamenteuse.....	46

Liste des Tableaux

Tableau I. Tableau de scorten et mortalité prédite.....	23
Tableau II. Table de décision combinant les critères chronologiques(C)	26
Tableau III. Table de décision combinant les critères sémiologiques(S)	26
Tableau IV. Table de décision de l'imputabilité intrinsèque(I).....	27
Tableau V. Répartition des patients en fonction de la provenance.....	25
Tableau VI. Répartition des Patients selon le Type d'antécédents immuno- allergique.....	47
Tableau VII. Répartition des patients selon les antécédents médicaux.....	47
Tableau VIII. Les médicaments incriminés selon le type de toxidermie	48
Tableau IX. Répartition des Patients selon leur mode de prise en charge...	49
Tableau X. Répartition des patients selon les médicaments incriminés..	49
Tableau XI : Répartition des ulcérations selon le siège de l'atteinte muqueuses en fonction des pathologies.....	50
Tableau XII. Répartition des patients selon le mode de prise médicamenteuse.....	50
Tableau XIII. Répartition des patients selon les complications observées.	51
Tableau XIV. Répartition des patients selon l'issu de la Toxidermie....	51
Tableau XV. Répartition des patients selon les séquelles.....	52
Tableau XVI : Les séquelles selon les types de toxidermie.....	53

TABLE DES MATIERES

I-INTRODUCTION.....

II- OBJECTIFS.....

1- 1-Objectif général :

2- 2-Objectifs spécifiques :

III-GENERALITES.....

3- 1-Toxidermies

4- 1.2. Intérêt :

1.3. Physiopathologie

1.3.1. Mécanisme immuno-allergique.....

1.3.2-Mécanismes non immunologique

5- 1.4-LES MANIFESTATIONS CLINIQUES DES TOXIDERMIES.....

1.4.1-Toxidermies Bénignes.....

A-Exantheses Maculopapuleux.....

6- B-Urticaire médicamenteuse

7- C-PHOTOSENSIBILITÉ

D-ÉRYTHÈME PIGMENTÉ FIXE

IV-PATIENTS ET METHODE.....

1- Cadre et lieu d'étude :

2-Type et période de l'étude

3-Population d'étude.....

4-Echantillonnage.....

4.1-Définition de cas.....

4.2-Taille de l'échantillon.....

4.3-Critère d'inclusion.....

4.4- Critère d'exclusion.....

4.5- Critères de non inclusion.....

5-Methode.....

5.1-Déroulement de l'étude.....

5.2-Materiels.....

V-RESULTATS :

1-données sociodémographiques :

2-Données cliniques.....

VI-COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....

1- Méthodologie :

2-Discussions des données :

VII -CONCLUSION.....

VIII-RECOMMANDATIONS.....

1-Aux Autorités :

2-Aux agents de santé :.....

3-A la population :

IX-REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE.....

ANNEXES.....

I-INTRODUCTION

Les toxidermies regroupent un nombre varié des maladies ; tel que les exanthèmes maculopapuleux, l'érythème pigmenté fixe, les nécrolyses épidermiques toxiques. Certaines de ces affections ne sont pas exclusivement dues aux médicaments et peuvent avoir d'autres causes.

Plusieurs niveaux de gravités peuvent être observés selon les formes cliniques.

En pratique même lorsque le diagnostic est parfois établi, le lien de causalité avec un médicament donné reste parfois difficile à établir.

Dans notre contexte, les médicaments sont en vente illicite dans les rues et les marchés. Cet accès facile aux médicaments peut favoriser la survenue des toxidermies et rendre difficile l'identification des produits responsables.

Plusieurs travaux ont été réalisés sur les toxidermies en Afrique au Sud du Sahara. En Côte d'Ivoire une étude a décrit 185 cas nécrolyse épidermique toxique à Abidjan en 2014 [1].

En Afrique plusieurs études ont été réalisées au sud du Sahara et dans notre pays [1, 2, 3,4, 5].

Ces différentes études ont décrit les aspects epidemio-clinique et axées sur certaines formes cliniques. Ces travaux ne traitent pas des aspects étiologiques des toxidermies [1, 2, 5,].

La difficulté d'identifier le médicament responsable des toxidermies a été rapporté par tous ces auteurs [1, 2, 3, 5].

Une identification des étiologies des toxidermies permettra de prévenir les accidents et/ou d'éviter les accidents ultérieurs.

Le but de ce travail est de décrire les étiologies des toxidermies à l'HDB.

II- OBJECTIFS

1- 1-Objectif général :

Etudiés les étiologies des toxidermies à l'hôpital de dermatologie de Bamako.

2- 2-Objectifs spécifiques :

-Décrire les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des cas.

-Identifier les molécules incriminées.

-Décrire les aspects évolutifs des cas.

III-GENERALITES

3- 1-Toxidermies

1.1. Définition :

Les toxidermies ou réactions cutanées aux médicaments désignent l'ensemble des manifestations cutanéomuqueuses secondaires à l'administration des médicaments par voie systémique.

Ces réactions sont parfois redoutables à cause des complications systémiques qui mettent en jeu le pronostic vital.

4- 1.2. Intérêt :

a-Epidémiologique :

En France 20% des notifications spontanés d'accidents médicamenteux, au Mali 5,19% de cas en consultation en milieu dermatologique [3], la prévalence de l'affection à augmente avec la pandémie du sida.

b-Gravité :

Les toxidermies peuvent provoquer une mortalité élevée (le syndrome de Lyell 25%), des complications graves (viscérales, et cutanéomuqueuses) et des séquelles invalidantes.

c-Diagnostic :

Le diagnostic des toxidermies reste difficile en milieu non spécialisé, ainsi que l'imputabilité en raison de la polymédication.

1.3. Physiopathologie :

Le mécanisme physiopathologique des toxidermies n'est pas totalement élucidé. Sont incriminées à la fois des réactions de type immunologique et des réactions non immunologiques.

1.3.1. Mécanisme immuno-allergique :

a- Le médicament :

Il constitue en lui-même un antigène complet capable d'induire une réaction à cause de sa grosse masse moléculaire (supérieure à 10000 Dalton) ou une haptène dont le pouvoir sensibilisant passe par une protéine porteuse. La

molécule peut également induire une réaction après sa transformation en métabolite actif.

Classifications des réactions immunologiques selon Gell et Coombs : (Type I, II, III, IV)

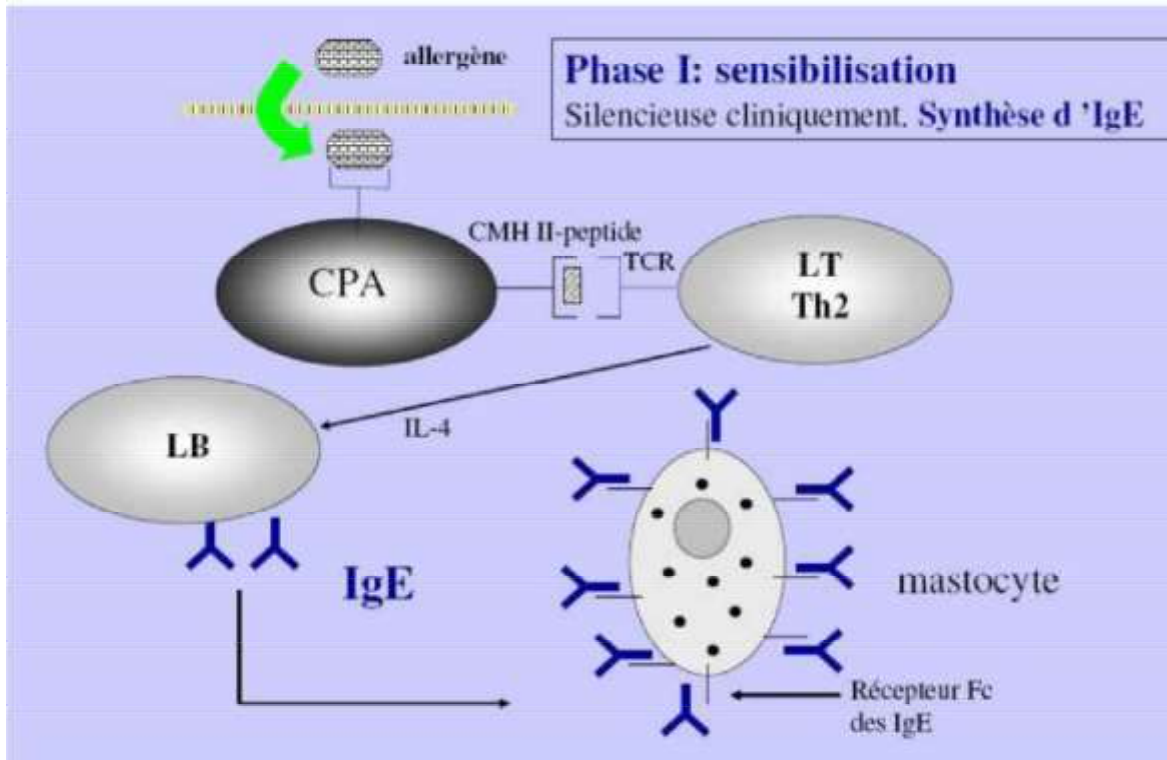


Figure1: allergie IgE- dépendante, phase de sensibilisation

b-Réactions immunologiques selon GELL et COMBS :

Il est communément admis que les réactions cutanées aux médicaments sont des réactions d'hypersensibilité, à médiation immunologique. Alors, il serait néanmoins simpliste de considérer que toutes les réactions obéissent au classique schéma immunologique de Gell et Combs.

c-Auto-immunité : Certains médicaments peuvent induire ou aggraver une affection de type auto-immun par exemple : lupus érythémateux systémique, pemphigus vulgaire.

d-Photo allergie : Les réactions photo-allergiques ne surviennent que chez les sujets préalablement sensibilisé. Le médicament ou métabolite du médicament modifié sous l'effet des rayons ultra-violet(UV) joue le rôle d'une haptène qui, couplé à une protéine tissulaire, induit une réaction immunologique.

L'éruption peut être érythémateuse, œdémateuse ou eczématiforme.

Les topiques les plus fréquemment impliqués sont la prométhazine, l'acide para-amino-benzoïque, les salicylanides halogénés.

Les inducteurs systémiques sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les sulfamides, et les diurétiques thiazidiques.

Le délai entre l'introduction du médicament et les symptômes est de 5 à 21 jours après une première prise.

Des photo-patch-tests peuvent contribuer à la confirmation diagnostique.

1.3.2-Mécanismes non immunologique :

De nombreux effets secondaires cutanés ne mettent clairement pas en cause des mécanismes immunologiques, c'est le cas des :

- Thésaurismoses (accumulation cutanée des médicaments : argyrie, pigmentations due à la clofazimine ou à la minocycline),
- Des réactions photo toxiques, des alopecies, des acnés induites,
- Des réactions anaphylactoides (libération pharmacologique des médiateurs mastocytaires sans intervention d'IgE).

Plusieurs facteurs surviennent dans le mécanisme de survenue

a-Génétiques

-La HLA :

Pour de nombreux effets indésirables, il a été observé un lien avec certains phénotypes du complexe majeur d'histocompatibilité. Plusieurs observations de toxidermies familiales ont confirmé la ségrégation du risque avec les haplotypes du complexe majeur d'histocompatibilité.

-L'atopie :

Les malades atopiques ne sont pas plus exposés aux réactions médicamenteuses.

b-Médicamenteux

Les toxidermies semblent plus fréquentes chez les sujets poly médicamenteux. A l'évidence, plus un malade utilise de médicaments plus le risque d'effet secondaires est important.

Il est admis que l'association à l'allopurinol augmente le risque de réactions cutanées aux aminopénicillines.

c-Comorbidité

-Les Hémopathies :

A la phase aigüe de la mononucléose infectieuse les taux de réactions médicamenteuses aux pénicillines atteignent 90%, sans pour autant signifier « allergie à la pénicilline ».

Un risque accru de toxidermies a été noté au cours des leucémies lymphoïdes chroniques et également dans les leucémies non lymphocytaires. [6]

-Le VIH

Lorsque les malades atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (sida) sont traités par des sulfamides pour une pneumopathie à *Pneumocystis jirovecii*, le taux d'accidents cutanés est beaucoup plus élevé (30 à 60%) que chez les sujets traités par les mêmes médicaments aux mêmes doses pour la même indication après un déficit immunitaire induit (transplantation).

L'infection par le VIH favorise donc les réactions médicamenteuses indépendamment du déficit immunitaire induit.

Ce risque de toxidermie, initialement décrit avec les sulfamides antibactériens, est retrouvé avec de nombreux autres médicaments : **amoxicilline, produits de contraste iodés, antituberculeux et antirétroviraux** en particulier **l'abacavir** et la **névirapine**. Il a été calculé que le risque de toxidermie était multiplié par 4 à 30 selon les médicaments au cours de l'infection par le VIH [7].

5- 1.4-LES MANIFESTATIONS CLINIQUES DES TOXIDERMIES

À l'exception de l'érythème pigmenté fixe, ces tableaux ne sont pas spécifiques et peuvent avoir d'autres causes que des prises médicamenteuses.

Selon la gravité on classe les toxidermies en forme bénigne et grave.

1.4.1-Toxidermies Bénignes :

A-Exanthemes Maculopapuleux :

➤ La Physiopathologie :

Le mécanisme des EMP correspond à une manifestation d'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire due à l'activation dans la peau de lymphocytes T spécifique d'haptène médicamenteux [8].

➤ Les Facteurs de risque :

D'après une étude rétrospective menée par DJIEN et al concernant les marqueurs de sévérité des toxidermies érythémateuses [9].

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 (9).

➤ Aspects cliniques

L'éruption survient 4 à 15 jours après le début du traitement (« érythème du 9e jour »). 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. Il disparaît en une dizaine de jours après l'arrêt du médicament en cause avec une desquamation secondaire. [9,10].

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'énanthème (mais des lésions érythémateuses, parfois squameuses ou fissurées, peuvent toucher le versant semi-muqueux des lèvres [chéilite] ou le scrotum).

➤ **Les critères de gravités [11] :**

1-Signes Fonctionnels

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

2-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.

3-Signes Biologiques

- Eosinophile > 500 éléments/ mm³

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

➤ **Diagnostics Différentiels :**

Les Maladies infectieuses (virales ou toxiques) avec notion de contagé, énanthème et un syndrome infectieux.

➤ **L'examen histologique :**

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 [12].

➤ **Les principaux médicaments en cause :**

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.

6- B-Urticaire médicamenteuse

On retrouve des papules mobiles et fugaces quelques minutes à quelques heures après l'administration d'un médicament. Cela signe le plus souvent une sensibilisation préalable et contre-indique formellement l'emploi ultérieur sans précaution du même médicament (risque d'anaphylaxie).

Les urticaires médicamenteuses ont une fréquence est estimée entre 10 est 30 % des cas [13] et est souvent aigue.

1-Physiopathologie [13,14]:

L'urticaire médicamenteuse est une allergie à médiation de IgE de type I.

Elle est dû à des IgE spécifiques (réaction de type I selon la classification de Gell et Coombs) : après la phase de sensibilisation, il y aura une production d'IgE spécifique de l'allergène qui vont se fixer sur leurs récepteurs de forte affinité (FcεRI), qui se trouvent à la surface des mastocytes, ceci va entraîner un pontage de l'haptène sur deux molécules d'IgE et une agrégation des récepteurs et donc une activation des voies de signalisation intracellulaire et par conséquence une dégranulation des mastocytes.

La dégranulation des mastocytes aboutit d'abord à une dégranulation avec relargage de médiateurs préformés (histamine en quelques minutes), ce qui va entraîner 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.

Allergie de type III avec complexes immuns circulants (CIC)

- 2ème mécanisme immunologique avec formation d'un CIC par l'interaction d'un anticorps IgG ou IgM et d'un épitope antigénique, qui peut interagir avec les récepteurs pour le fragment des IgG ou ceux pour les fractions du complément (à la surface du mastocyte), ce qui va entraîner une activation des mastocytes.

2- Diagnostics différentiels :

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, le pemphigoïde au stade pre-bulleux et l'érythème annulaire centrifuge.

3-Les médicaments incriminés[15] :

Les principaux médicaments incriminés sont :

Les anesthésiques généraux, l'aspirine, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (Angioedème ++), les antipyrétiques, les pénicillines, les produits de contraste iodés, et les vaccins.

7- C-PHOTOSENSIBILITÉ

1-Physiopathologie [16,17]:

Classiquement on distingue 2 mécanismes de photosensibilisation :

- **Les réactions photo toxiques :** sont fréquentes, survenant chez tous les individus sans prédisposition particulière à condition que la peau subisse une exposition solaire (dose suffisante et longueur d'onde efficace) et

qu'elle contienne une substance chimique douée de pouvoir photo toxique (chromophore) à des concentrations relativement élevées.

- **Les réactions photo allergiques** : ne surviennent que chez les individus préalablement sensibilisés, les rayons ultraviolets A (UVA) mais parfois les UVB convertissent la drogue (topique, médicament par voie systémique) en un composé immunologiquement actif ou haptène.

Les deux mécanismes de formations de la photo antigène :

-1er mécanisme : l'absorption des radiations ultraviolettes par la drogue conduit à la formation de photoproduits stables. L'un de ces photoproduits sert d'haptène et peut se lier à une protéine tissulaire ce qui le rend antigénique

-2ème mécanisme : la drogue après absorption lumineuse passe dans un état excité instable. Lorsque la molécule retourne à son état fondamental, de l'énergie est libérée facilitant sa conjugaison avec une protéine porteuse ; un antigène complet est ainsi formé, capable d'induire la réaction immunologique.

Le délai entre l'introduction du médicament et les symptômes est de 5 à 21 jours lors de la première prise.

En cas de réadministration, le délai est de l'ordre de 24 heures.

– Des photopatch–tests permettent de confirmer le diagnostic si nécessaire.

2-Les médicaments incriminés [18]:

-L'amiodarone, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les phénothiazines les quinolones, les tétracyclines, les thiazidiques.

– Photo allergie:systémiques)

D-ÉRYTHÈME PIGMENTÉ FIXE :

Pathognomonique d'une toxidermie, c'est la seule dermatose de cause exclusivement médicamenteuse.

Le concept d'érythème pigmenté fixe (EPF) a été introduit par Brocq en 1894.

Elle débute dans les heures (< 48h) suivant la prise du médicament inducteur.

1-Physiopathologie [19]:

L'érythème pigmenté fixe (EPF) est dû à une réaction localisée de cytotoxicité de lymphocyte T CD8 +, entraînant une activation et une souffrance des kératinocytes qui expriment l'intercellular adhesion molecule (ICAM) 1 (CD54). Cette activation des cellules T est prolongée mais demeure localisée.

- L'absence de généralisation des lésions pourrait être due à une régulation immunitaire assurée par les lymphocytes T exprimant le CD4+.
- Les cytokines libérées par les kératinocytes activés entraînent un phénomène d'amplification autocrine des kératinocytes voisins et une stimulation (antigène-indépendante) des lymphocytes cytotoxiques.

2-Clinique[20,21]:

– Les lésions apparaissent dans les heures (<48 heures) suivant la prise du médicament inducteur. Il s'agit de quelques plaques (1 à 10) érythémateuses arrondies, de 2 à 5 centimètres de diamètre, souvent douloureuses et infiltrées. Siégeant de façon symétrique sur le tronc et les membres. Les muqueuses buccales et ano-génitales sont assez fréquemment touchées.

- Elles peuvent se recouvrir d'une bulle (EPF bulleux).

Les lésions inflammatoires disparaissent en quelques jours en laissant des taches pigmentées, brunes ou ardoisées.

- En cas de réintroduction du médicament inducteur, les lésions récidivent au même site.

– La réintroduction peut entraîner la survenue de forme grave d'EPF sous forme bulleuse

3-Diagnostics différentiels :

Devant un érythème pigmenté fixe, il faut éliminer :

- **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 circonscrites et un centre qui tend vers la cicatrisation
- **L'Erythème chronique migrant** : macule érythémateuse à croissance annulaire et centrifuge
- **La Réaction persistance après piqûre d'insecte** : plaque centrée par point noir de piqûres

4-Principaux médicaments inducteurs [18]:

Les principaux médicaments inducteurs sont :

Les barbituriques, la carbamazépine, le paracétamol dérivés pyrazolés, les sulfamides et disulone, les tétracyclines.

1.4.2-TOXIDERMIES GRAVES

Bien que rares, les toxidermies graves doivent être connues car elles mettent en jeu le pronostic vital, imposent l'arrêt immédiat du/des médicament(s) suspect(s) et nécessitent l'hospitalisation en urgence.

A-Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) :

La pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) a été individualisée par Beylot et al en 1980.

Son incidence est de 4 cas / an /300 000 habitants [22].

a-Physiopathologie :

Il s'agit d'une réaction immunologique retardée, mettant en jeu l'immunité cellulaire [23].

Les cellules T circulantes stimulées par le médicament responsable produisent de l'IL5 et de l'IL8.

La production de ce dernier par les cellules T CD4+ spécifiques et par les kératinocytes est probablement en cause dans l'afflux secondaire des polynucléaires neutrophiles dans la peau des patients atteints de PEAG. [24, 25,26]

b-Clinique [10] [26]:

Elle apparaît dans les 10 jours qui suivent la mise en route du traitement responsable.

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.

La coalescence des pustules peut entraîner des décollements épidermiques superficiels, un purpura et des cocardes atypiques peuvent être associés.

Elle régresse en moins de 15 jours après l'arrêt du médicament responsable laissant place à une desquamation diffuse.

c-Para clinique :

- **La Biologique :** une hyperleucocytose, une insuffisance rénale fonctionnelle (déshydratation), peuvent être également retrouvées des troubles hydro électrolytiques avec une albuminémie et d'hypocalcémie
- **L'Histologie cutanée :** pustules intra épidermiques et/ou sous-cornées avec parfois une nécrose focale des kératinocytes, un œdème du derme papillaire et de façon inconstante une vasculite et/ou un infiltrat périvasculaire comportant des éosinophiles. [10][27].

d-Diagnostic différentiel: [10] [27]

- **Le psoriasis pustuleux généralisé de Von Zumbach(PPG) :** des antécédents de psoriasis, un début moins brutal, une évolution plus prolongée.
- **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.
- **Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse :** absence ou le peu de caractère pustuleux de l'éruption, existence d'une atteinte viscérale.

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

c- Médicaments Incriminés

-Les β -lactamines, les macrolides, les inhibiteurs calciques (diltiazem,) les antipaludéens de synthèse, les quinidiniques

-Les cyclines, les quinolones, la Carbamazépine, les sulfamides (trimethoprime-sulfamethoxazole). [18,28]

– Exposition à un topique : les dérivés mercuriels, bufexamac

B-Purpura vasculaire médicamenteux :

– les vascularites médicamenteuses sont liées à une hypersensibilité. L'atteinte cutanée y prédomine largement mais les localisations viscérales restent possibles, surtout dans les formes graves.

a-Physiopathologie [29,30]:

– Leur mécanisme correspond à une réaction de type III de la classification de Gell et Coombs, par dépôts de complexes immuns circulants (CIC) dans les petits vaisseaux cutanés

b- Clinique [30,31]:

– Les vascularites sont constituées de lésions purpuriques, souvent infiltrés, prédominant aux membres inférieurs, certaines peuvent évoluer vers la nécrose, elles peuvent s'associer à des bulles hémorragiques et/ou à des lésions pseudo-urticariennes.

– Les médicaments sont une cause rare du purpura par vascularite (10%)

– Il existe souvent des signes systémiques en particulier la fièvre, des polyarthralgies, des atteintes rénales, digestives ou une neuropathie périphérique.

c- Diagnostic différentiel est celui des vascularites d'autres causes: infection, maladie auto-immune, hémopathie ou cancer.

d- Histologie

– Histologie cutanée objective un infiltrat péri-vasculaire riche en polynucléaires neutrophiles au noyau pycnotique et une hyalinisation des cellules endothéliales et en immunofluorescence directe des dépôts vasculaires d'Ig et/ou de complément.

e-Les formes cliniques [30]:

– Il existe 3 formes cliniques

- **La forme « commune »** : la plus fréquente est essentiellement cutanée
- **La forme urticarienne**
- **Les vascularites médicamenteuses à ANCA.**

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

a-Epidémiologie et généralités :

– Le DRESS est une réaction idiosyncrasique rare et grave, associant une éruption maculopapuleuse diffuse sémiologiquement peu spécifique, une hyperéosinophilie et une atteinte viscérale, les principales étant par ordre de fréquence hépatique, rénale, pulmonaire ou cardiaque [32].

– Il a été décrit dès les années 1940 avec les antiépileptiques aromatiques, puis rapporté sous le nom de pseudolymphome médicamenteux [10].

– Avec les anticomitiaux le risque a été estimé de 1/1 000 à 1/10 000 [28].

– Les facteurs de risque identifiés ou suspectés incluent :

-Un antécédent personnel ou familial de DRESS

-Une origine afroaméricaine [32].

– Le rôle de la reconnaissance spécifique du médicament par des lymphocytes T, stimulés de façon polyclonale et dirigeant une réaction inflammatoire. Dans le cas du DRESS, le recrutement des éosinophiles semble essentiel aux manifestations viscérales notamment des atteintes cardiopulmonaires [33,34].

– Des agents infectieux, en particulier viraux, sont suspectés comme facteurs déclenchants ou favorisants du DRESS : HHV6 [35, 36,37], EBV [38], CMV [39,40], parvovirus B19 [41], VIH [22], VZV [42].

b-Clinique

➤ **Les Manifestations cutanées :** [32] [42,43]

– Un exanthème maculo-papuleux morbilliforme, parfois une érythrodermie, souvent accompagné d'un oedème facial à prédominance péri-orbitaire.

– 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.

➤ **Les Manifestations viscérales et hématologiques [43]:**

Des atteintes viscérales parfois graves, (hépatosplénomégalie, hépatite cytolytique, pneumopathie interstitielle [44], néphropathie interstitielle, myocardite...).

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 [34].

Une hyperéosinophilie (souvent $>1\ 500/\text{mm}^3$ mais parfois retardée) et souvent une lymphocytose avec syndrome mononucléosique.

c-Histologie :

Non spécifique, elle montre un infiltrat lymphocytaire parfois dense, voire épidermotrope avec parfois des atypies cellulaires peuvent parfois prêter à confusion avec un pseudolymphome [45]

d-Diagnostic différentiel :

➤ **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.

e-Les médicaments les plus imputables [46]:

Antiépileptiques aromatiques:(Phénobarbital,Phénitoïne,Carbamazépine)
,Sulfamides ,Allopurinol, Minocycline [47]

– Le délai d'apparition des symptômes par rapport à l'introduction du médicament est plus long pour la plupart des éruptions médicamenteuses : 20 à 40 jours.

d-Évolution et pronostic [34]:

– L'arrêt du médicament inducteur entraîne habituellement une guérison en 10 à 15 jours.

– Le décès survient dans 10 % des cas par défaillance viscérale hépatique, cardiaque ou rénale.

– L'évolution, parfois plus longue (au-delà de 6 semaines), est marquée par :

- Des poussées successives malgré la corticothérapie
- Des rechutes lors de la dégression des doses des corticoïdes.

C-Syndrome de Stevens Johnson/Syndrome de Lyell :

Le Syndrome de Stevens Johnson (SJS) et le Syndrome de Lyell ou nécrolyse épidermique toxique (NET) sont les formes les plus graves des toxidermies et constituent des urgences dermatologiques pouvant compromettre le pronostic vital. [48]

a-Physiopathologie :

Le SJS et la NET sont caractérisés par une destruction étendue des cellules épidermiques, parfois associée à une destruction d'autres épithéliums (bronches, tubes digestif...). Il s'agit d'apoptose plutôt que de nécrose. [48]

Leur physiopathologie associe : des mécanismes immunologiques (de type cytotoxiques à médiation cellulaire) à une toxicité directe du médicament, favorisée par des anomalies du métabolisme médicamenteux d'origine génétique (déficit de détoxification de certains métabolites réactif, acétylation lente) ou virale (en particulier l'infection par le VIH). [34] [48, 49,50].

On connaît actuellement trois voies menant à l'apoptose

- **Les cellules T CD8 activées** sont présentes dans l'épiderme dès les premiers stades de la nécrolyse.

Ces lymphocytes expriment des marqueurs membranaires propres aux cellules « natural killer » et contiennent des perforines (translocation nucléaire et dégradation de l'ADN) et des granzymes (activation des enzymes protéolytiques : cascade des capsases) qui entraînent un élargissement des pores membranaires des kératinocytes.

- **L'activation des récepteurs** « death receptors » **transmembranaires** pouvant transmettre rapidement un signal de mort cellulaire par apoptose. Parmi ces « death receptors », le système « Fas et Fas-ligand qui va entraîner une modification de la perméabilité membranaire et une activation des enzymes protéolytiques (capsase 8) et donc une mort cellulaire.
- **Le TNF α** joue un rôle majeur dans l'apoptose de l'épiderme et les signes systémiques.

b-Les manifestations cliniques [48, 51, 52,53]:

1-Nécrolyse épidermique toxique ou Syndrome de Lyell :

✓ 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 oedémateux.

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 », le signe de Nikolsky est positif. 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

✓ L'atteinte muqueuse [54,55]: 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.

✓ **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 synéchiantes et un phimosis

✓ **Atteinte oculaire :**

Elle est marquée par l'adhérence des paupières, perte des cils, une conjonctivite bilatérale.

Les principales complications sont : le symbléphon, l'entropion, le trichiasis et le syndrome sec.

✓ **Atteinte extra dermatologiques :**

– **Les signes généraux :**

Elles se manifestent par la fièvre, 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%).

– **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.

c-Diagnostic différentiel:

– **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 :** dermatose acrale symétrique composée de lésions en cocarde typiques d'évolution centrifuge.
- **Dermatoses bulleuses autoimmunes notamment le pemphigus paranéoplasique :** l'immunofluorescence permet de redresser le diagnostic
- Varicelle et la primo-infection herpétique
- Pustulose exanthématique aiguë généralisée : confluence des pustules sur une érythrodermie, l'histologie montre un décollement sous-corné.

d-Histologie:

L'examen d'une lésion montre une nécrose de l'épiderme sur toute sa hauteur, se détachant d'un derme peu modifié (discret infiltrat lymphocytaire). L'immunofluorescence directe est négative.

f- Les médicaments les plus incriminés [18] [56, 57,58]:

Sulfamides antibactériens

-Anticomitiaux (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, acide valproïque), Allopurinol, Pyrazolés, Oxycams et les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, Ciprofloxacine.

- Le délai entre la prise médicamenteuse et l'apparition de la réaction est compris entre 7 et 21 jours.
- Les causes infectieuses du syndrome de Stevens-Johnson : Herpès simplex, Mycoplasma pneumoniae. [57]

g-Facteurs de risques et associations:

- L'infection par le virus de l'immunodépression humaine (HIV)
- La greffe de moelle allogénique: sur une série de 154 greffés, Villada et ces 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. [59,60]

– **Autres :**

-Polyarthrite rhumatoïde sous corticothérapie au long cours.

-Groupe human leukocyteantigen (HLA) B12

-Leucémies, lymphomes, rectocolite hémorragique et maladie de Crohn

h-Evolution et pronostic [61, 62,63]:

✓ **Evolution**

– Le risque de mortalité est élevé

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 : **troubles de la pigmentation et cicatrices muqueuses** en particulier **synéchies, larmoiement chronique par obstruction du canal lacrymal, un syndrome sec, kératite ponctuée et formation d'un « pannus » cornéen, responsable de photophobie, de brûlures oculaires.**

✓ **Pronostic**

Le SCORTEN :

C'est un score de gravité à l'admission permettant d'évaluer, à partir de 7 paramètres cliniques et biologiques, le risque vital.

Tableau I : Tableau de scorten et mortalité prédite

SCORTEN ET MORTALITE PREDITE				
Paramètre	SCORTEN (0à7)		Score	MORTALITE
	0	1		% décès
Age	<40ans	>40	0-1	3,2
Cancer évolutif	Non	Oui	2	12,1
Fréquence cardiaque	<120/mn	>120/mn	3	35,3
Surface décollée	<10%	>10%	4	58,3
Urée (mMol/L)	<10	>10	>5	>90%
Bicarbonate HCO3- (mMol/L)	>20	<20		
Glycémie (mMol/L)	<14	>14		

1.4.3-Formes particulières :

A-Le syndrome du Sweet médicamenteux :

a-Definition :

Le syndrome de sweet (SS) est une dermatose réactionnelle neutrophilique, secondaire à une activation du système immunitaire, survenant sur un terrain vraisemblablement génétiquement prédisposé.

b-Clinique [65]:

– Les SS médicamenteux se distinguent des SS « classiques » par leur aspect plus volontiers bulleux, l'atteinte plus fréquente des membres inférieurs, une fièvre constante, la précession plus rare d'un épisode infectieux, l'association plus fréquente à une anémie et à un chiffre anormal de plaquettes et l'absence de récurrence en l'absence de réintroduction du médicament ématopoïétique.

c-Les médicaments incriminés [66, 67,68]:

-Triméthoprimésulfaméthoxazole -Minocycline, Certains contraceptifs oestroprogestatifs, Acide rétinoïque AINS,Phénylbutazone.

d-Histologique : infiltrat neutrophilique du derme sans vascularite leucocytoclasique

B-Toxidermies lichénoïdes :

1-Clinique

Ces éruptions ne reproduisent pas parfaitement les aspects cliniques (papules ferme, polygonale, brillante, violacées, à surface plane parcourues de fines stries grisâtres, prurigineuses, associés à des lésions eczématiformes), et histologiques (présence de spongiose et parakératose avec infiltrat lymphohistiocytaire dense de la jonction dermo-épidermique séparé par les prolongements interpapillaires) du lichen plan idiopathique.

2– Les médicaments les plus incriminés :

Antipaludéens, Béta-bloquants, D-pénicillamine, Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, Isoniazide, Méthyl dopa , Phénothiazines, Pyritinol, Sels d'or.

1.5-Principe de la démarche diagnostic

Le diagnostic de toxidermie est en général un diagnostic de présomption qui s'appuie sur un ensemble d'arguments constituant la démarche de probabilité.

Celle-ci prend en compte :

1.5.1-Imputabilité médicamenteuse [66] [69]

a-Méthode Française

La recherche de la cause d'une toxidermie repose sur un faisceau d'arguments dont aucun n'a de valeur absolue

Tous les centres de pharmacovigilance français utilisent la méthode rapportée en 1985 par Bégaud et al pour estimer l'imputabilité d'un médicament [66].

Cette méthode sépare l'imputabilité extrinsèque, qui repose sur les connaissances bibliographiques de l'imputabilité intrinsèque correspondant aux

données de l'observation. L'imputabilité de chaque médicament est calculée séparément sans tenir compte du degré d'imputabilité des médicaments associés.

• **Imputabilité intrinsèque**

Liée aux caractéristiques du tableau clinique :

- ✓ L'aspect de l'accident cutané (imputabilité sémiologique)
- ✓ La chronologie de l'accident cutané (imputabilité chronologique) :
- ✓ Délai entre l'introduction du médicament soupçonné et le début de la dermatose,
- ✓ Évolution après l'arrêt du médicament,
- ✓ Éventuellement, délai entre une réintroduction et un nouvel accident.

La réintroduction peut être involontaire ; elle ne sera intentionnelle, éventuellement, que pour les toxidermies bénignes pour lesquelles on soupçonne un médicament indispensable ;

• **Imputabilité extrinsèque**

Tirée de la littérature :

- ✓ Bases de données (papier, Internet) ;
- ✓ Livres spécialisés ;
- ✓ Laboratoire pharmaceutique ;
- ✓ Centres régionaux de pharmacovigilance

Des scores peuvent être établis, indiquant le niveau de probabilité de la responsabilité d'un médicament donné.

• **Scores**

-Tableau II : Table de décision combinant les critères chronologiques (C)

	DELAI DE SURVENUE						Incompatible
	Très suggestif			Compatible			
Rechallenge EVOLUTION	R(+)	R(0)	R(-)	R(+)	R(0)	R(-)	
Suggestive	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
Non concluante	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
Non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C0	C0

C3 : Chronologie **vraisemblable**

C2 : Chronologie **plausible**

C1 : Chronologie **douteuse**

C0 : Chronologie **incompatible**

-Tableau III : Table de décision combinant les critères sémiologiques (S)

SEMILOGIE				Evocatrice du rôle du médicament ou facteurs favorisants			Autre Situations		
TEST SPECIFIQUE				L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)
CAUSE	NON	Absente		S3	S3	S1	S3	S3	S1
MEDICAMENTEUSE		Possible(ou recherchée)		S3	S2	S1	S3	S1	S1

S3 : Sémiologie vraisemblable

S2 : Sémiologie plausible

S1 : Sémiologie douteuse

Les résultats des deux tables de décision précédentes servent d'entrée à une troisième table finale qui donne l'imputabilité intrinsèque avec 5 scores possibles de 10 à 14.

Tableau IV : Table de décision de l'imputabilité intrinsèque(I)

		SEMILOGIE		
		S1	S2	S3
CHRONOLOGIE	C0	I0	I0	I0
	C1			
	C2	I1	I1	I3
	C3	I1	I2	I3
		I3	I3	I4

Imputabilité extrinsèque

- Le calcul de l'imputabilité extrinsèque est relativement facile, il repose sur la bibliographie (d'où le B) et il est coté en 4 groupes de B0 à B3.

B0 : effet indésirable jamais rapporté ;

B1 : effet non publié dans les traités usuels ;

B2 : effet rare, mais publié ;

B3 : effet connu et bien décrit (Vidal ou traités).

Imputabilité intrinsèque

- Le calcul de l'imputabilité intrinsèque est un peu plus difficile.

Ce calcul repose sur la réponse à 3 questions pour le calcul de l'imputabilité chronologique et à 4 questions pour l'imputabilité sémiologique.

- Les 3 questions chronologiques sont :

1. **Le délai entre l'administration du médicament et la survenue de**

l'événement indésirable : est-il très suggestif, compatible ou incompatible ?

2. **L'évolution de l'effet inattendu après arrêt du médicament** : est-elle

suggestive, non concluante ou non suggestive ?

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

• La réponse à ces 3 questions permet de calculer un score chronologique coté de 0 à 3

Les 4 questions sémiologiques sont :

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

2. Existe-t-il un facteur très favorisant et bien validé ? (Pour les toxidermies la réponse usuelle est non).

3. Existe-t-il une autre explication non médicamenteuse ?

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

• La réponse à ces 4 questions permet de calculer un score sémiologique côté de S1 à S3

Enfin, le calcul de l'imputabilité intrinsèque (I0 : exclue ; I1 : douteuse ; I2 : plausible ; I3 : vraisemblable ; I4 : très vraisemblable) s'obtient par la combinaison des scores chronologiques (C) et sémiologiques (S)

b-Méthode de l'OMS

• Utilisé par les centres nationaux collaborateurs de l'OMS depuis 1987

Avantage :

• Être internationalement acceptée

• Être Facile d'emploi

Cette méthode est en grande partie basée sur 3 considérations :

La relation chronologique entre l'administration du médicament et l'événement indésirable

La probabilité médicale ou pharmacologique (signes et symptômes, test de laboratoires, données pathologiques, mécanismes)

Présence ou absence d'autres causes

1.5.2-Diagnostics Paracliniques

a-Diagnostic allergologique :

Des publications récentes [67,68] ont souligné l'intérêt des tests épicutanés médicamenteux en plus des prick tests et tests intradermiques (IDR) pour déterminer la molécule en cause dans le déclenchement d'un accident cutané médicamenteux.

La sensibilité de ces tests médicamenteux dépend des caractéristiques cliniques, sémiologiques de la toxidermie. Ces tests sont intéressants dans le bilan des toxidermies de type eczéma généralisé, dermatose de contact systémique, exanthème maculo-papuleux, pustulose exanthématique aiguë généralisée ou érythème pigmenté fixe. La sensibilité de ces tests dépend aussi du médicament en cause.

✓ **Tests d'hypersensibilité retardée** : tests épicutanés (patch-tests)

Représentent une technique intéressante dans l'exploration étiologique d'une toxidermie. Leur sensibilité reste moyenne et surtout leur spécificité n'est pas déterminée.

Le principe de ces tests est de reproduire la lésion d'hypersensibilité retardée, c'est-à-dire érythème et vésiculation (eczéma), par une réintroduction de l'allergène sur la peau.

✓ **Le matériel utilise un patch-test**, c'est-à-dire un disque support de l'allergène, associé à une rondelle de protection isolante et occlusive et un adhésif non réactogène

- Les patch-tests utilisent les allergènes standardisés (batterie européenne) les plus fréquents ou des allergènes spécialisés en fonction de la profession.
- Le bilan est réalisé si possible, 6 semaines à 6 mois après la disparition de la toxidermie, après arrêt d'une corticothérapie générale ou locale et des antihistaminiques. Les tests sont posés sur le dos.

Ils peuvent être faits avec le médicament testé sous sa forme commercialisée et/ou le principe actif du médicament et ses excipients [66 67 ,68]

Ils sont lus à 20 minutes, 48 heures, 96 heures et si négatifs à 1 semaine

✓ **Les photos patch –tests**

Les photos patch-tests sont intéressantes pour explorer les photodermatoses médicamenteuses.

- **Premier jour** : Photopatchtests (PPT) en 3 séries identiques

- **2ème jour** : découverte et irradiation de 2 des 3 batteries de PPT :

- **3ème jour** :

- Première lecture (24 h) des batteries irradiées

- Décollage et lecture (48 h) de la batterie

✓ **Lecture** :

+ : érythème

++ : Érythème, papules

+++ : Érythème, papules, vésicules,

++++ : Bulles.

=> Photoallergie si cotation +, aggravation ou persistance au fil des jours.

=> Phototoxicité: érythème simple, atténuation avec le temps

✓ **Tests d'hypersensibilité immédiate** : les pricks-tests

Les pricks-tests démontrent la présence d'IgE spécifiques vis-à-vis d'un allergène porté par un mastocyte cutané. Lorsque l'allergène est présent, le mastocyte est activé et libère ses médiateurs vaso-actifs (histamine...) responsables **d'oedème, d'érythème et de prurit (triade de Lewis)**.

-Les intradermoréactions (IDR)

Elles sont réalisées sous surveillance hospitalière avec les médicaments existant sous forme stérile et/ou injectable, préparées avec des dilutions progressives 10-4, 10-3, 10-2, 10-1 et pures par rapport aux concentrations utilisées en thérapeutiques.

Les dilutions successives sont injectées progressivement toutes les 30 minutes.

Selon les centres, elles sont effectuées sur la face externe du bras, le dos ou l'avant-bras. Les lectures sont effectuées à 30 minutes, 24 heures et 1 semaine.

Les IDR ne sont pas effectuées en cas de SSJ, de syndrome de Lyell, de vasculite ou de DRESS.

1.6-Prise en charge thérapeutique :

Le traitement des toxidermies est en règle générale symptomatique :

En pratique, il est important de détecter les signes cliniques de sévérité et de référer les formes justifiant une hospitalisation ou une prise en charge en milieu spécialisé

a-Que faire en cas suspicion de toxidermie ?

Conduite à tenir immédiate [66] :

- Examiner le patient
 - Décrire la toxidermie, en déterminer le type sémiologique, l'extension et la prise de photo.
 - Rechercher des signes de gravité et mise en condition :
 - Faire un schéma chronologique de toutes les prises médicamenteuses.
- Sur ce schéma, tous les médicaments pris dans les semaines qui précèdent l'éruption sont strictement reportés avec leur date de début et d'arrêt de prescription en recherchant systématiquement les prises oubliées (antalgiques, traitements antigrippaux, hypnotiques)
- Interrompre tous les médicaments imputables, les remplacer par d'autres d'une classe chimique différente si le traitement est indispensable
 - Remettre au patient une lettre précisant toutes les classes médicamenteuses interdites jusqu'à un éventuel bilan ultérieur
 - Dire au patient de ne pas jeter les médicaments suspects mais de les conserver jusqu'au bilan ultérieur.
 - Programmer si possible et nécessaire un bilan dermato-allergologique dans un centre spécialisé dans les tests cutanés médicamenteux, dans les 6 mois qui suivent la réaction médicamenteuse.

b-Critères d'hospitalisation

✓ Signes de sévérité d'une toxidermie :

La gravité des toxidermies est caractérisée par une érythrodermie, une atteinte cutanée étendue avec fièvre une adénopathie, une altération de l'état général, un décollement cutané (signe de Nikolsky), une atteinte des muqueuses une dyspnée et des signes d'atteinte systémique.

✓ Formes cliniques justifiant une hospitalisation :

Certains formes cliniques de toxidermies necessite une hospitalisation à savoir : **l'angio-œdème avec choc anaphylactique, le purpura médicamenteux la pustulose exanthématique aiguë généralisée, le syndrome d'hypersensibilité, le syndrome de Stevens- Johnson et le syndrome de Lyell.**

c-Les moyens thérapeutiques :

✓ Les topiques émollients

On utilise de la vaseline, des produits à base d'urée ou de glycérine qui contribuent à diminuer le prurit en phase de desquamation.

✓ Les antihistaminiques anti-H1 :

L'intérêt des anti-H1 n'est pas prouvé que dans les urticaires médicamenteuses, en dehors de ce contexte, ils ont un effet symptomatique sur le prurit, d'autant plus marqué qu'ils sont sédatifs.

✓ Les corticoïdes :

Corticothérapie orale à dose modérée (0.5 à 1mg/Kg/j de prédnisone)

D'après ROUJEAU et al [7], la preuve de son efficacité n'a jamais été apportée et des toxidermies graves peuvent apparaître chez des patients traités par une corticothérapie générale, parfois à très fortes doses, ce qui suggère une efficacité faible ou nulle.

Ce sujet a fait l'objet de nombreuses polémiques qui ne seront probablement jamais réglées, faute d'un essai thérapeutique contrôlé, d'après Roujeau et al [7] :

- Les services de brûlés ont montrés par des études rétrospectives que dans les formes les plus sévères de toxidermie à savoir le Lyell avec une nécrose de l'épiderme dépassant 50% du revêtement cutané, la corticothérapie apparaît nuisible et apparaissait lors d'analyse statistiques multi variées comme un facteur de surmortalité.

A l'inverse, les équipes de dermatologie, dans des formes moins graves, ont utilisé en routine la corticothérapie générale et ont estimé que cela permettrait d'améliorer le pronostic vital.

✓ **La désensibilisation :**

Plusieurs protocoles de désensibilisation ont été utilisés en matière d'allergie à la pénicilline ou aux sulfamides anti-bactériens.

Ces protocoles reposent sur l'administration initiale, per os ou par voie intraveineuse à dose minimale, doublées à intervalles relativement rapprochés (15 à 20 min) pour aboutir à une dose thérapeutique en quelques heures.

Ces désensibilisations exposent à des réactions urticariennes ou anaphylactiques pendant leur réalisation et ne doivent être réalisées qu'en milieu hospitalier spécialisé.

Leur intérêt est indiscutable en cas d'allergie à la pénicilline où la situation est bien codifiée.

Au cours du sida, des désensibilisations aux sulfamides antibactériens ont été effectuées du fait de l'absence de solution de remplacement, à doses progressives et sous corticoïdes.

L'induction d'une tolérance est donc possible mais non dénuée de risque, offrant une éventuelle solution à une impasse thérapeutique. De telles réintroductions doivent rester exceptionnelles.

✓ **Stratégie thérapeutique :**

Il faut interrompre tous les médicaments qui peuvent être responsables dans le déclenchement de la toxidermie.

Le retard d'interruption du médicament responsable entraîne une gravité accrue de la toxidermie (extension des lésions et apparition des signes de gravité).

Il ne faut pas essayer de deviner quel médicament parmi plusieurs a déclenché l'éruption mais faire la liste de toutes les thérapeutiques prises, y compris les médicaments usuels ou supposés être sans effet secondaire.

Il ne faut pas éliminer la responsabilité d'un médicament parce qu'il avait été supporté antérieurement.

La sensibilisation survient lors d'une prise, mais la révélation de la sensibilisation, ici la toxidermie, se produit lors d'une prise ultérieure.

Dans les toxidermies graves l'arrêt précoce du médicament inducteur était un facteur d'amélioration du pronostic vital. Dans les formes banales et si le traitement responsable doit être poursuivi pour des raisons vitales, on voit pratiquement toujours disparaître la toxidermie dans des délais peu différents de son évolution habituelle, cette situation est fréquente chez des patients sida à risque important de réactions cutanées.

La poursuite du traitement se fait en milieu spécialisé. L'apparition de lésions muqueuses ou de décollement imposerait l'arrêt immédiat du ou des médicaments en cause.

✓ **Traitement des toxidermies graves [48]:**

Hospitalisation en milieu spécialisé Le traitement en est symptomatique :

a) Réchauffer le patient, éviter les traumatismes cutanés

b) Lutte contre les chocs thermiques : réchauffement, élévation de la température extérieure à 30-32 °C, bains chauds (de 35 à 38°C).

Le lit fluidisé possède un effet antiseptique asséchant, améliore le confort du malade et présente des propriétés sédatives.

Il est essentiellement indiqué dans les grands décollements du dos et du périnée

c) Poser une voie veineuse périphérique et débiter le remplissage macromoléculaire :

• **1ml/kg/% surface décollée** de macromolécules avec **0.7ml/kg/% surface décollée de soluté isotonique.**

d) Apports nutritionnels :

• Commencer par des apports de 1500 calories dans 1500ml dans les 24 premières heures puis augmenter progressivement de 500 calories par jour jusqu'à un total de 3500-4000 calories. Les apports nutritionnels, hypercaloriques et hyperprotidiques sont indispensables pour compenser les pertes protéiques et favoriser la cicatrisation (2 à 3 mg/kg/j de protides).

Ils reposent essentiellement sur l'alimentation entérale continue sous faible débit par sonde gastrique siliconée vérifiée radiologiquement.

En raison des risques d'inhalation bronchique, la surveillance du résidu gastrique est systématique par une mise en place d'une sonde gastrique.

e) Prévention des infections :

- Elle est assurée tout d'abord par les soins locaux
- Gants et chambres stériles
- Toutes les voies d'abord y compris les sondes urinaires et gastriques sont changées à intervalles réguliers et mises en culture.
- Les antiseptiques chlorhexidine à 0,05 % et solution aqueuse de nitrate d'argent à 0,5 %, sont largement utilisés (bains, applications directes)
- L'antibiothérapie prophylactique à large spectre est à proscrire afin d'éviter la sélection de germes multirésistants.

f-Autres mesures :

- L'héparinothérapie intraveineuse à dose efficace prévient les accidents thromboemboliques.
- Les antiacides et la kinésithérapie respiratoire sont indispensables.
- Les antalgiques majeurs et les anxiolytiques (si l'état respiratoire le permet) sont souvent nécessaires tant pour le confort du malade que pour 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).

Toutes ces tentatives thérapeutiques n'emportent pas la conviction à la fois en raison du nombre réduit de malades traités et de l'absence de prise en compte de la guérison spontanée des formes graves.

- L'intérêt possible des immunoglobulines humaines administrées précocement dans le NET et le SSJ.

Celles-ci pourraient empêcher le processus d'apoptose en bloquant le récepteur Fas avant que l'interaction Fas/Fas-ligand ne déclenche le processus d'apoptose.

Place des traitements médicaux :

Les anti-H1 et les émoullients peuvent aider en cas de prurit intense.

La corticothérapie par voie générale est réservée à des situations particulières : Erythrodermie surtout quand elle s'intègre dans le tableau du syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse.

Manifestation viscérale du DRESS, en leur absence on pourrait se contenter d'une corticothérapie locale.

Pemphigus induit : dans environ la moitié des cas le pemphigus induit ne régresse pas à l'arrêt du médicament responsable, et nécessite une corticothérapie générale souvent à doses aussi fortes qu'un pemphigus spontané

Eviction et ré administration :

Dans la plupart des cas, le médicament imputé peut être remplacé sans inconvénient pour le malade par un autre produit d'une classe chimique différente.

L'interdiction formelle et définitive du médicament et de ceux de sa famille chez le patient ayant fait une toxidermie est de rigueur.

En dehors des situations très particulières, la réintroduction des médicaments suspects doit être considérée comme éthiquement peu licite.

Prévention des réactions :

L'administration conjointe de corticoïde (50mg de prednisone per os, 13 heures, 7 heures puis 1 heure avant l'injection), d'antihistaminiques (diphénylamine 50mg per os, 1 heure avant l'injection) et d'alpha mimétique (éphédrine 25mg per os, 1 heure avant l'injection sauf dans l'angor instable, d'arythmie ou d'HTA) diminue les récurrences de réaction immédiates aux produits de contrastes iodés.

1.7-Déclaration :

- Tout accident médicamenteux doit être légalement rapporté au centre de pharmacovigilance
- 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.

IV-PATIENTS ET METHODE :

1- Cadre et lieu d'étude :

Notre étude s'est déroulée à l'Hôpital de Dermatologie de Bamako ex CNAM. Cet hôpital a été créé par l'ordonnance n°2019-010/P-RM du 27 Mars 2019 ratifiée par la loi n°2019-022 du 03 juillet 2019. Il résulte des récentes réformes du ministère de la sante qui ont conduit à la scission du centre national d'Appui à la lutte contre la Maladie (CNAM) et à la redistribution de ces différents services entre deux nouvelles structures : une a vocation santé publique, **l'Institut National de santé Publique (INSP)** et l'autre à vocation hospitalière, **l'Hôpital de Dermatologie de Bamako (HDB)**.

L'Hôpital de Dermatologie de Bamako (HDB) hérite de facto de tous les services restant en plus de l'ensemble des biens meubles et immobiliers du CNAM. Il s'agit des services et départements suivants : Dermatologie vénéréologie, Léprologie, Chirurgie, Unité de Soins d'Accompagnement et de Conseils pour les personnes vivant avec le VIH (PVVIH), Réhabilitation, Laboratoire d'analyses biologiques, Pharmacie, Appui aux programmes, Formation et enfin Administration et Ressources Humaines.

2-Type et période de l'étude :

Il s'agissait d'une étude transversale descriptive sur 12 mois allant du 1er janvier 2019 au 31 Décembre 2019.

3-Population d'étude :

Elle était représentée par l'ensemble des patients consultant pour affections cutanées à l'Hôpital de Dermatologie de Bamako durant la période d'étude.

4-Echantillonnage :

4.1-Définition de cas :

Le cas a été défini comme tout « patient quel que soit l'âge et le sexe consultant pour une éruption cutanée imputable à l'administration d'une molécule par voie orale ou par voie systémique.

Les critères d'imputabilité utilisés pour rechercher le médicament probablement en cause étaient basés sur les données cliniques et celle de la pharmacovigilance des molécules incriminées [12].

4.2-Taille de l'échantillon :

Il s'agissait d'un échantillonnage systématique dans le but d'inclure tous les cas de toxidermie sur une période d'un an à l'Hôpital de Dermatologie de Bamako.

4.3-Critère d'inclusion :

Ont été inclus tous les malades consultant à l'Hôpital ayant les caractéristiques suivantes :

- Répondant à la définition des cas
- Apparue dans les suites de l'administration d'un médicament et,
- Acceptant de participer à l'étude
- Vu durant la période d'étude.

4.4- Critère d'exclusion :

Ont pas été exclus

- Les malades non consentants
- Les dossiers incomplets

4.5- Critères de non inclusion :

N'ont pas été inclus

Les malades ne répondants pas à la définition des cas

5-Methode :

5.1-Déroulement de l'étude :

Les cas étaient recrutés durant la consultation et en salle d'hospitalisation.

L'imputabilité des médicaments reposait sur la méthode d'imputabilité française.

Tous les patients recrutés étaient examinés sur le plan général, et sur le plan dermatologique complet.

5.2-Matériels :

Les données ont été colligées sur une fiche d'enquête (voir annexe) saisie sur Microsoft Word et Excel puis analysées avec le logiciel Epi Info version 7.

11-Aspect éthique

- a. L'anonymat des patients étaient garanti,
- b. L'inclusion ne comporte pas de risque pour les patients,
- c. Le consentement éclairé a été obtenu avant toute inclusion.

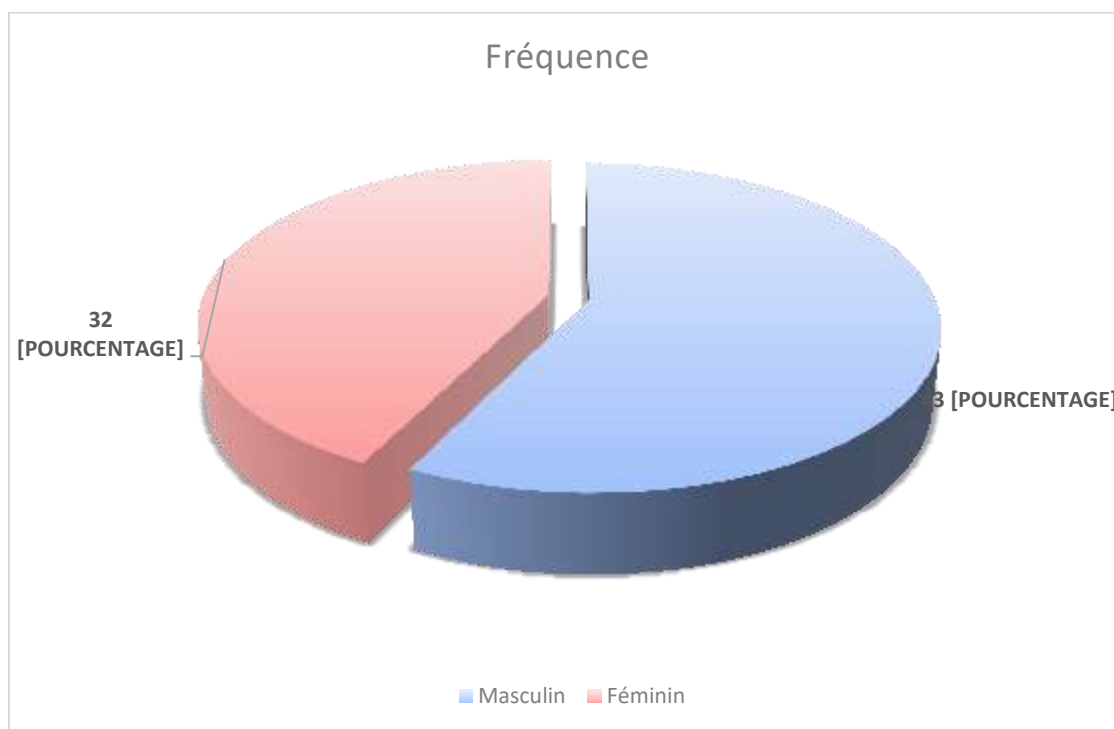
V-RESULTATS :

Sur un total de 26000 patients nous avons inclus 112 cas de toxidermie soit une fréquence de 0,43% dont 75 cas ont été retenus pour l'étude.

La population d'étude avait une fréquence de 66,96% parmi les cas recrutés et 33,04% non inclus pour des raisons diverses.

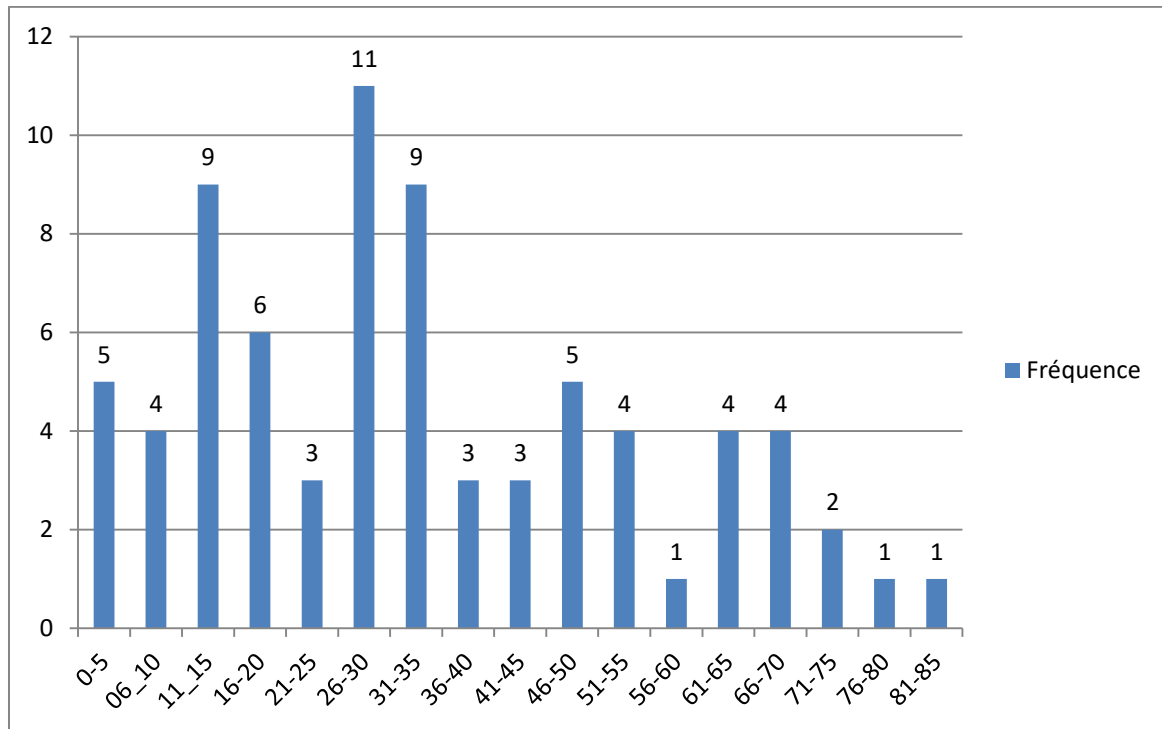
1-données sociodémographiques :

Figure 2 : Répartition des patients en fonction du sexe



Les patients de sexe masculin représentaient 57,33% (43/75). Le sex-ratio était de 1,32.

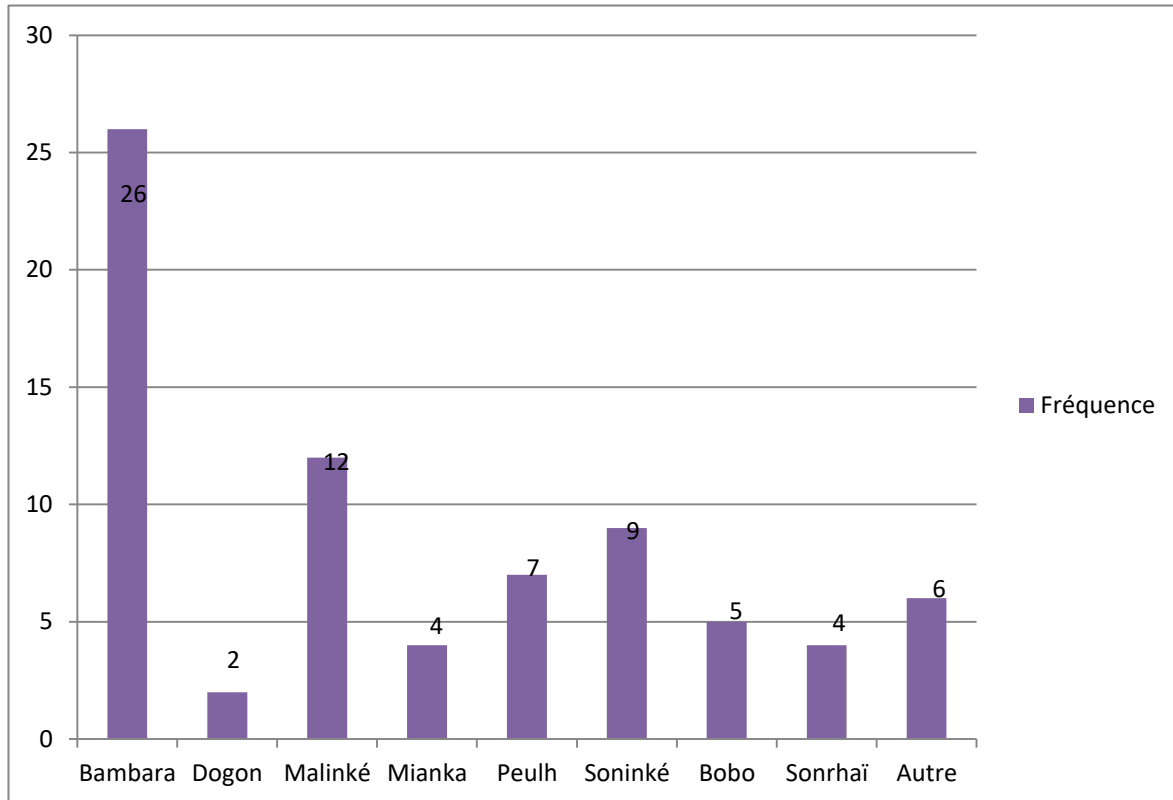
Figure 3: Répartition des patients en fonction de la tranche d'âge



L'âge des malades variait de 1 à 85 ans pour une moyenne de 33 ans \pm 5,74.

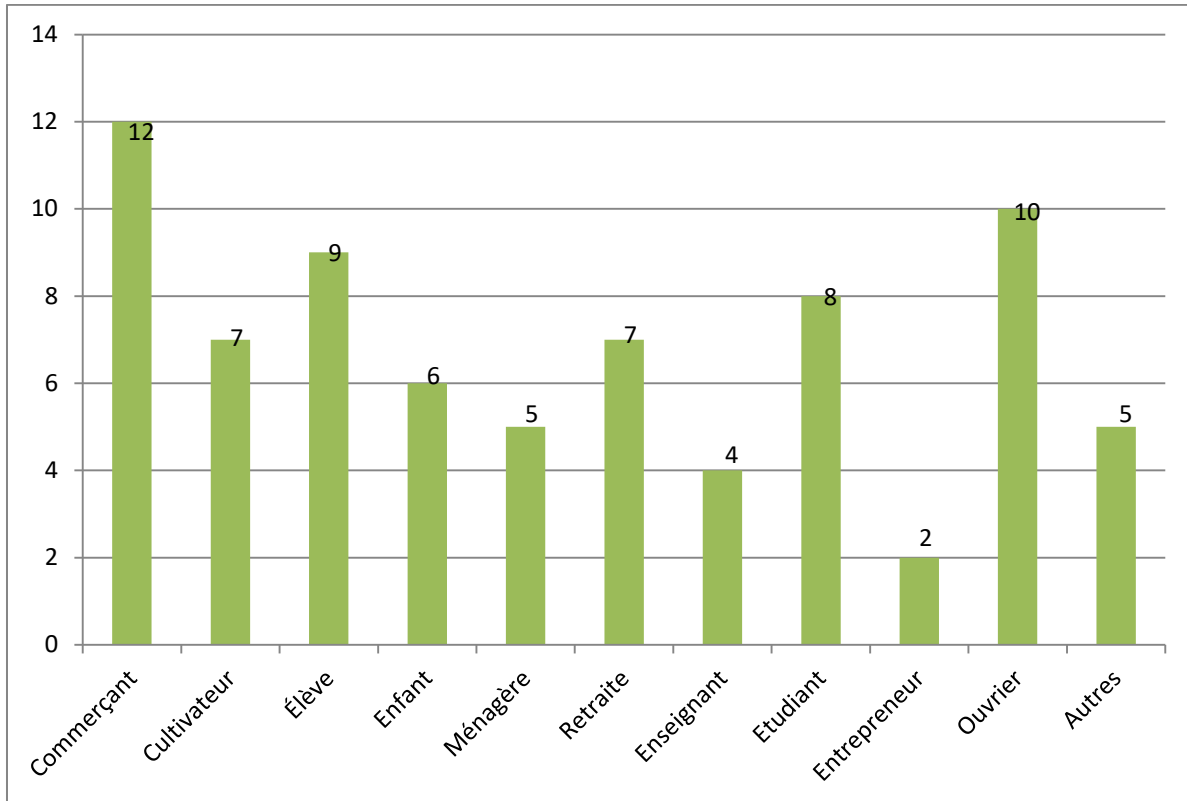
Les patients de moins de 30 ans représentaient 45,33% (34/75) de l'échantillon.

Figure 4 : Répartition des patients en fonction de l'ethnie



L'ethnie bambara représentait 35% de l'échantillon et les autres ethnies dominantes étaient les malinkés (16%), les soninkés (12%) et les peuls (9%).

Figure 5 : Répartition des patients en fonction de la profession



Autres :(Infirmier, Policier, Militaire etc...).

Dans notre étude les commerçants représentaient 16%(12), les ouvriers 13%, les élèves 12%, les étudiants 9,33%.

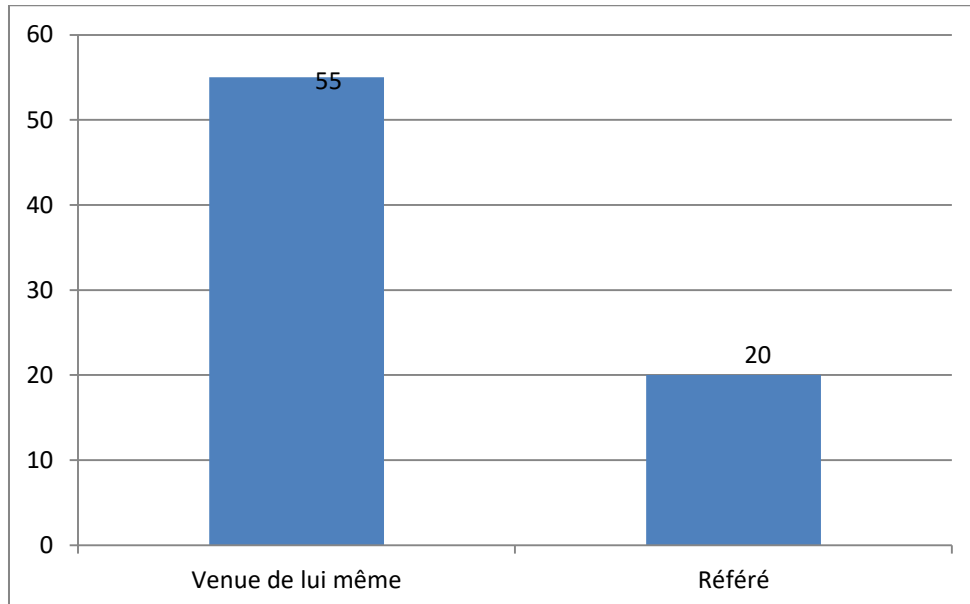
Tableau V : Répartition des patients en fonction de la provenance

Pays	Villes	Nombre
Mali	District de Bamako	28
	Kayes	10
	Koulikoro	11
	Sikasso	08
	Ségou	06
	Mopti	05
	Tombouctou	03
	Gao	02
Guinée Conakry	Conakry	01
	Kankan	01
TOTAL		75

Nos malades provenaient essentiellement de la ville de Bamako (37%), de Koulikoro (14,66%), et de Kayes (13,33%). A noté que deux malades étaient originaires de la Guinée Conakry.

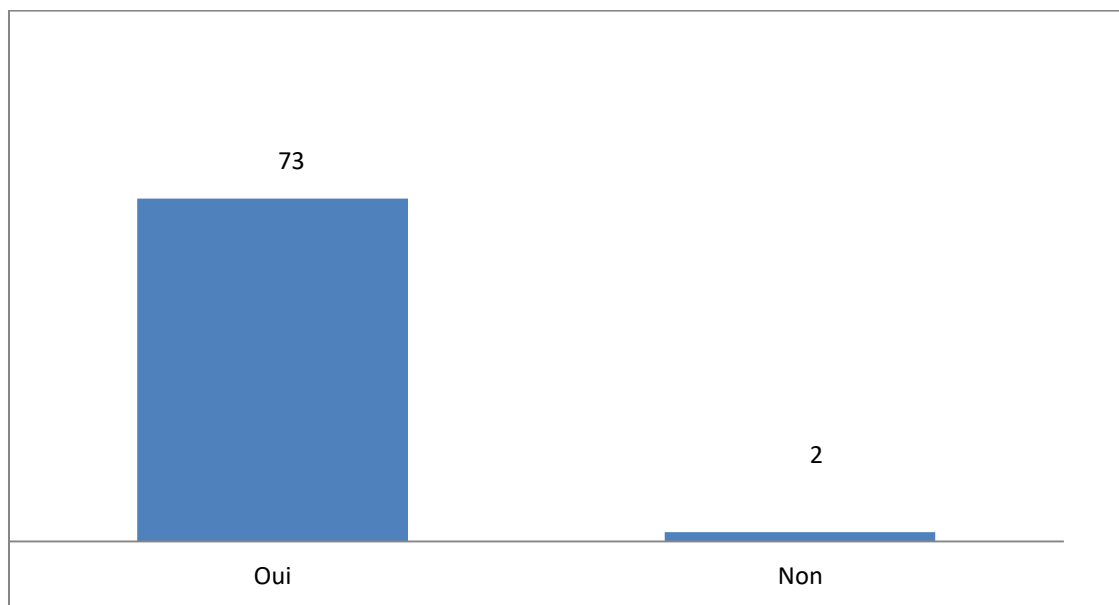
2-Données cliniques :

Figure 6 : Répartition des patients selon le mode d'admission à l'hôpital



Dans notre série 73% (55) des patients ont consulté directement à l'hôpital tandis que 27% (20) autres ont été référés par d'autres structures sanitaires.

Figure 7 : Répartition des patients selon les antécédents de prise médicamenteuse



Dans notre étude 97% de nos patients avait une notion de prise médicamenteuse avant l'éruption

Tableau VI : Répartition des Patients selon le Type d'antécédents d'allergie

Maladies	Fréquence	Pourcentage%
Asthme	13	17,33
Sinusite	12	16
Rhinite Allergique	23	30,66
Conjonctivite allergique	07	9,33
Dermatite Atopique	20	26,66
TOTAL	75	100%

Les principaux antécédents d'allergies retrouvés chez nos malades étaient : la rhinite allergique 30,66%, la dermatite atopique 26,66%, l'asthme 17,33%, et la sinusite 16%.

Tableau VII : Répartition des patients selon les antécédents médicaux

Antécédents Médicaux	Fréquence	Pourcentage%
HTA	13	17,33
Epilepsie	04	5,33
Diabète	10	13,33
Hyperurecémie	03	4
Sans Antécédents	40	53,33
Total	75	100

Les pathologies retrouvées chez nos malades étaient surtout l'hypertension artérielle 17,33%, le diabète 13,33%, et l'épilepsie dans 5,33% des cas.

Tableau VIII : Les médicaments incriminés selon le type de toxidermie

Diagnostic retenu	AIN S	Antibiotiques	Barbituriques	Antalgiques	AR V	Hypotenseurs	Inconnu	Total
EPF	00	27	01	01	00	00	04	33
DRESS syndrome	00	00	03	00	00	00	00	03
Exanthème maculo-papuleux	02	05	00	00	00	00	05	12
SJS/LYELL	00	00	00	00	00	00	02	02
Syndrome de Lyell	02	05	02	00	03	02	00	14
SJS	02	03	00	00	00	00	01	06
PEAG	00	01	01	00	00	00	00	02
Urticaire	01	00	00	02	00	00	00	03
Medicamentuseuse								
Total	07	41	07	03	03	02	12	75

EPF : Erythème Pigmenté Fixe, **SJS** : Syndrome de Steven Johnson,

PEAG : Pustulose Exanthématique Aigue Généralisée,

DRESS : Drug Réaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms.

Les sulfamides anti-infectieux étaient incriminés chez nos malades 31 **fois**, l'AINS **07 fois**.

Dans **12 cas**, on n'a pas retrouvé la notion de prise médicamenteuse.

Tableau IX : Répartition des Patients selon leur mode de prise en charge

Mode de prise en charge	Fréquence	Pourcentage%
Hospitalisés	26	34,66
Ambulatoires	49	65,33
Total	75	100

Parmi nos patients 65, 33%(49) étaient suivie en ambulatoire et 34,66%(26) ont été hospitalisés.

Tableau X : Répartition des patients selon les médicaments incriminés

Médicaments Incriminés	Fréquence	Pourcentage%
Antibiotiques	39	52
Barbituriques	06	08
Anti inflammatoire non steroïdien	09	12
Antalgiques(Paracetamol, Novalgin)	04	5,33
Anti retroviraux	03	04
Allopurinol	03	04
Inconnu	11	14,66
TOTAL	75	100

Les antibiotiques étaient les médicaments les plus incriminés plus particulièrement les sulfamides anti-infectieux 25 cas soit 33, 33% des cas (sulfadoxine piryméthamine 13 cas, cotrimoxazole 10 cas, sulfadiazine 2 cas).

Tableau XI : Répartition des ulcérations selon le siège de l'atteinte muqueuses en fonction des pathologies.

Siège	Nasale	Buccale	Oculaire	Génitale	Anale	Total
Pathologies						
LYELL	3,77%	18,86%	11,32%	9,43%	5,66%	49%
SSJ	00%	9,43%	5,66%	5,66%	00%	20,75%
DRESS	00%	3,77%	00%	1,88%	00%	5,66%
EPF	00%	7,54%	00%	9,43%	00%	16,98%
LYELL/SSJ	00%	3,77%	00%	3,77%	00%	7,54%
Total	3,77%	43,39%	16,98%	30,18%	5,66%	100%

Parmi nos malades 53 soit 70, 66% de la population d'étude avaient une atteinte muqueuse, dont l'atteinte buccale était le plus fréquent (43,39%) dans le Syndrome LYELL, puis l'atteinte génitale 16% dans les pathologies respectives (le Syndrome de LYELL, l'EPF, et le SSJ).

Tableau XII : Répartition des patients selon le mode de prise du médicament incriminé.

Mode de Prise	Fréquence	Pourcentage%
Médicamenteux		
Automédication	31	41
Prescription	44	59
TOTAL	75	100

Le médicament incriminé avait été prescrit par un médecin 44 fois. Dans 31 cas il s'agissait d'une automédication avec des médicaments comme (les antibiotiques (13 cas), les AINS (10 cas) et les antalgiques (5 cas).

Le médicament en cause n'a pas été retrouvé dans 3 cas.

Tableau XIII : Répartition des patients selon les complications observées

Complications	Fréquence	Pourcentage%
Choc Hypovolémique	02	2,66
Erythrodermie	03	04
Insuffisance rénale aigue	01	1,33
Trouble hydro-électrolytique	02	2,66
Septicémie	01	1,33
Oculaire	01	1,33
Décès	03	04
Aucun	61	81,33
Total	75	100

Les types de complications au cours de notre étude étaient respectivement : l'érythrodermie 4%, le choc hypovolémie 2,66%, le trouble hydro électrolytique 2,66%, l'insuffisance rénale aigue(IRA) 1,33%, et la septicémie 1,33%.

85% n'ont pas développés de complications.

Tableau XIV : Répartition des patients selon l'issu de la toxidermie.

Evolution	Fréquence	Pourcentage%
Guéri	72	96
Décédé	03	04
Total	75	100

L'issu de la toxidermie était favorable chez 72 malades (96%, 72/75).

Trois malades sont décédés (04%).

Tableau XV : Répartition des patients selon les séquelles

Séquelles	Fréquence	Pourcentage%
Cutanée	40	53,33
Onychodystrophie	03	04
Alopécie cicatricielle	02	2,66
Ulcération cornéenne (cécité)	02	2,66
Kératite	01	1,33
Aucun	27	36
Total	75	100

Durant notre étude 64% de nos patients ont présenté des séquelles à type cutanées (52,33%) ; Cécité (2,66%) et de Kératite (1,33%).

Tableau XVI : Répartition des séquelles selon les types de toxidermie

Diagnostic retenu	Séquelles							Total
	Cicatrices inesthétiques	Pigmentation résiduelle	Ulcération cornéenne	Kératite	Onychodystrophie	Alopécie cicatricielle	Aucune	
DRESS syndrome	00	00	00	00	00	01	02	03
Erythème pigmenté fixe	00	33	00	00	00	00	00	33
Syndrome de chevauchement	00	00	00	00	00	00	02	02
Syndrome de LYELL	04	00	02	01	03	01	03	14
Syndrome de Steven Johnson	03	00	00	00	00	00	03	06
Autres	00	00	00	00	00	00	17	17
Total	07	33	02	01	03	02	27	75

Dans notre étude sur les **33** patients soit ayant un EPF **44%** ont développé des séquelles pigmentaires, **11** patients sur **75** soit **14,66%** atteints du syndrome de LYELL ont développés des séquelles à type de (cicatrice inesthétique, d'ulcération cornéenne, de kératite, et d'onychodystrophie).



Figure 1 : Erythème Pigmenté Fixe
(Image Dr Cissé .L.)



Figure 2 : Syndrome de Steven Johnson
(Image Dr Diakité .M.)



Figure 3 : Syndrome de LYELL
(Image Dr Sylla.O)



Figure 4 :EPFBulleuse(Image Traoré .B.)

VI-COMMENTAIRES ET DISCUSSION

1- Méthodologie :

Nous avons réalisé une étude descriptive de 12 mois sur les aspects étiologiques et évolutifs des toxidermies en milieu dermatologique.

L'étude a été réalisée à l'hôpital de Dermatologie de Bamako (HDB) centre de référence de 5eme niveau au Mali. Cet hôpital reçoit la majorité des pathologies graves. Cependant, il est possible que certains malades, en particulier les moins sévères, ou consulté dans d'autres structures sanitaires.

Le diagnostic était basé sur la clinique compte tenu du coût et l'absence de disponibilité de certains des examens complémentaires.

L'imputabilité des médicaments reste difficile en raison des prises médicamenteuses multiples et du retard de consultation.

Toutefois ce travail nous a permis de décrire les aspects étiologiques et évolutifs des toxidermies à l'hôpital de Dermatologie de Bamako.

2-Discussions des données :

Au total, 75 cas de toxidermies ont été recensés dans cette structure sur une période d'un an. Il y avait, parmi ces malades, plus d'hommes que de femmes avec un sexe ratio de 1,32.

Epidémiologie :

- Selon la fréquence :

a-Age :

La tranche d'âge de 26 à 35 ans était la plus représentée. Ces tranches d'âges correspondent à la population la plus active. Cette prédominance de toxidermie chez les sujets jeunes a déjà été décrite par d'autres auteurs [2, 70,71].

En revanche la littérature européenne rapporte une prédominance de cas chez les personnes âgées, [7 ; 72].

Les disparités entre ces travaux au Mali et en Europe peuvent s'expliquer par la structure des populations respectives. La population malienne telle que décrite par les enquêtes démographiques est majoritairement constituée de jeunes [73].

En revanche la population en Europe est beaucoup plus vieille due à la baisse de la natalité et à l'espérance de vie plus élevée. Toutefois elle peut concerner aussi le sujet âgé, leur fréquence augmente avec l'âge. L'incidence du syndrome du Lyell est multipliée par trois chez le sujet de plus de 75 ans.

b-Sexe :

Dans notre série le sex ratio était de 1,32 Les hommes étaient prédominants 57,33%.

Ce résultat est similaire avec celui de TALL en 1990 à l'Institut Marchoux (Bamako) qui a trouvé une sex-ratio de 2 hommes pour une femme sur 90 cas de toxidermies médicamenteuses [74].

La tranche d'âge la plus touchée était des sujets de 26 et 30 ans des cas, cette constatation est retrouvée également dans la littérature, elles correspondent à celles des sujets jeunes, actifs et grands consommateurs de médicaments. Pitché et al, ont trouvé des résultats similaires au Togo en 1997[74].

c-Les signes cliniques :

L'atteinte buccale a été retrouvée chez 27% de nos cas. L'atteinte génitale chez 30% des cas.

Ces lésions des muqueuses ont été retrouvées chez les necrolyses épidermiques toxiques. Il s'agit d'atteinte classique dans ces formes cliniques. Plusieurs auteurs décrivent des atteintes muqueuses associés aux necrolyses épidermiques toxiques [4] [21].

d- Le motif de la prise médicamenteuse :

Les produits incriminés étaient issus de prescription médicale dans 59% des cas. Dans l'étude de Kouassi [75] 44% des médicaments à l'origine de la toxidermie provenant de la vente illicite de produits pharmaceutique.

La forte prévalence des prescriptions médicales dans la survenue des toxidermies dans notre étude pourrait s'expliquer par la grande fréquence des pathologies chroniques comme l'HTA le diabète et le VIH dont les prévalences ne cessent d'augmentées et la prise en charge le plus réguliers dans notre pays.

Les cas d'automédication (41% des cas) témoignent de la fréquence pratique demeure fréquente et non négligeable pourrait s'expliquée par la faible revenue de la population les empêchant d'accéder aux soins de base ; d'autre part l'accès à moindre frais des médicaments de la rue.

Il s'agit d'un aspect important de la problématique de l'étiologie des toxidermies. Il revient difficile d'identifier les molécules contenant dans ces médicaments. En raison du fait que ces molécules ne répondent pas à la réglementation.

g-Formes Cliniques :

Dans notre série, l'érythème pigmentée fixe a été retrouvé chez 44% des cas, un syndrome de Lyell 18% et l'exanthème maculo-papuleux chez 16% des cas. En 2006 Konaré (2) rapporte également une prédominance de l'érythème pigmenté fixe. La prédominance des toxidermies bulleuses peut s'expliquer par le fait que ces lésions sont assez symptomatiques. Le décollement cutané, l'inflammation inquiète le malade et motive la consultation. Toutefois dans les séries occidentales, les exanthèmes maculo-papuleux sont responsables de 40% des toxidermies [10].

Il reste toutefois difficile d'attribuer les exanthèmes aux causes médicamenteuses dans notre contexte. Les causes virales représentant une part importante. L'érythème pigmenté fixe est une affection reconnue comme d'origine médicamenteuse. C'est également une affection de diagnostic aisé dont les cicatrices ardoisées peuvent persister pendant des mois. Ces différents peuvent expliquer la prédominance de cette affection.

h-Etiologie :

L'imputabilité reposait sur la méthode de l'OMS [7]. Il s'agit d'une procédure plus simple par rapport à la méthode française. Cependant malgré l'usage de cette méthode l'imputabilité dans les toxidermies reste difficile. Les principaux facteurs sont, la difficulté de rapporter la chronologie des prises médicamenteuses. La difficulté d'identifier les médicaments pris, l'impossibilité de réintroduire le médicament suspect.

Dans notre série, les médicaments incriminés les sulfamides anti infectieux étaient incriminées chez 33% des cas, suivi des betalactamines 6 % de la carbamazepine 5%, et de l'allopurinol 4%. Les antibiotiques sont fréquemment utilisés dans notre pays du fait de la prédominance des maladies infectieuses. Une part importante est représentée par les sulfamides anti paludiques du faite que le Mali est un Pays d'endémie palustre ainsi que l'utilisation fréquente des sulfamides anti paludique dans la prise en charge de cette endémie. Plusieurs auteurs décrivent une prédominance des sulfamides dans la survenue des toxidermies [5 ; 7].

VII -CONCLUSION :

Les causes décrites dans notre série sont en rapport avec les données de la littérature. L'imputabilité reste difficile du fait de l'automédication et surtout de la consommation de médicaments illicite.

Cependant notre étude relève que les toxidermies demeurent un problème de santé publique au Mali. Elles sont dominées par les EPF dont l'étiologie est due à des sulfamides anti-infectieux.

Une étude à l'échelle nationale reste nécessaire pour mieux décrire les étiologies des toxidermies au Mali.

VIII-RECOMMANDATIONS

1-Aux Autorités :

- La lutte contre la vente des médicaments illicites.
- Le développement de la pharmacovigilance

2-Aux agents de santé :

- la recherche systématique d'une notion d'allergie médicamenteuse avant toute prescription.
- La délivrance d'une carte d'allergie aux patients ayant une allergie médicamenteuse connue.

3-A la population :

- L'éviction de l'automédication.
- L'éviction de la consommation de médicaments contre faits.

IX-REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE :

1. Kourouma S, Sangaré A, Kaloga M, Kouassi I, Ecra E, Gbery I, Ahogo C, Kouassi A, Kassi K, Camara B, Syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell. étude de 185 cas au CHU de Treichville (Abidjan, Côte d'Ivoire). *Medecine et Sante Tropicales* 2014 ; 24 : 94-982.
2. Konaré H, Cissé I, Oumar A, Idrissa S, Maiga S, Dao S, et al. Toxidermie Medicamenteuse En Milieu Hospitalier A Bamako. *Mali Medical* 2012; (xxvii):57-61
3. Gassama A. Etude épidémio-clinique et étiologique des toxidermies au CNAM. 2014; Thèse de Médecine 14M55
4. Saka B, Barro-Traoré F, Atadokpédé FA, Kobangue L, Niamba PA, Adégbidi H, Yedomon HG, Traoré A, Pitché VP. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in sub-Saharan Africa: a multicentric study in four countries. *Int J Dermatol* 2013; 52(5):575-9
5. Pitche P, Ategbo S, Gbadoe A, Bassuka-Parent A, Mouzou B, Tchangai-Walla K. Bullous toxidermatosis and HIV infection in hospital environment in Lomé (Togo). *Bull Soc Pathol Exot* 1997;90(3):186-8.
6. Safiatou I. Reactions cutano-muqueuses d'origine medicamenteuse dans le service de dermatologie du CHU de Gabriel Toure [Bamako] : USTTB; 2007. Thèse de Medecine Fmpos 197M07
7. Roujeau J.C WP. Réactions cutanées aux médicaments. In: *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles* 4ème Edition Masson Paris 2000: 385-92
8. Naisbitt DJ. Drug hypersensitivity reactions in skin: understanding mechanisms and the development of diagnostic and predictive tests. *Toxicology* 2004;194(3):179-96.
9. Chosidow O. Drug-induced exanthemas. *Rev Prat* 2000;50(12):1310-3.

10. Toxidermies médicamenteuses : Iatrogénie. Diagnostic et prévention. Vol. Ann Dermatol Venereol. 2003. Document disponible en ligne consulté le 10 Février 2021 sur www.campus.cerimes.fr
11. Djien V, Bocquet H, Dupuy A, Revuz J, Roujeau J. Symptomatology and markers of the severity of erythematous drug eruptions. Ann Dermatol Venereol. 1999 Mar;126(3):247-50.
- 12 Loïc VAILLANT. Mécanisme des réactions cutanées aux médicaments. Rev Prat 2000; (50):1294-8.
13. Grattan CE, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. J Am Acad Dermatol 2002;46(5):645-60.
14. F. BÉRARD PS-M, F. COUSIN SM, J.-F. NICOLAS. Mécanismes immunologiques et non immunologiques des urticaires Ann Dermatol Venereol 2003; vol. 130:1S10–5
15. Shipley D, Ormerod AD. Drug-induced urticaria. Am J Clin Dermatol 2001;2(3):151-8.
16. Marguery M. La réaction photoallergique: mécanisme d'apparition et technique d'exploration. Rev Française Allergol Immunol Clin 1998;38(4):394-400.
17. Beani J. Les photoallergies graves. Rev Fr Allergol Immunol Clin 2008; 48(4):325-30.
18. Collèges d'Auteurs. Listes des médicaments responsables de toxidermies 2003; Ann Dermatol Venereol; vol. 130:941–4
19. Bansal A, Kumari R, Ramam M. Fixed drug eruption due to cross reaction between two azoles used for different indications. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2008;74(1):81.
20. Zaouk et al. Loeb I. Erythème pigmenté fixe bulleux : une série hospitalière . <https://doi.org/10.1016/j.reval.2018.02.074>

21. Teraki Y, Shiohara T. Fixed drug eruption as a localized and mildform of toxic epidermal necrolysis. *Ann Dermatol Vénéréol* 2002;129:1s35.
22. D. Defo, L. Martin, E. Esteve, F. Padonou. Pustulose exanthématique aiguë généralisée : étude sur 22 cas. *Ann Dermatol Venereol* 2007; 134:1S30-1S62.
23. Naisbitt DJ. Drug hypersensitivity reactions in skin: understanding mechanisms and the development of diagnostic and predictive tests. *Toxicology* 2004;194(3):179-96.
24. Britschgi M, Steiner UC, Schmid S, Depta JP, Senti G, Bircher A, et al. T-cell involvement in drug-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *J Clin Invest* 2001;107(11):1433-41.
25. Schmid S, Kuechler PC, Britschgi M, Steiner UC, Yawalkar N, Limat A, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: role of cytotoxic T cells in pustule formation. *Am J Pathol* 2002;161(6):2079-86.
26. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JNB, Vaillant L, Roujeau J. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)—a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol* 2001;28(3):113-9.
27. L. MACHET, L. MARTIN, L. VAILLANT. Pustulose exanthématique aiguë généralisée. *Ann Dermatol Venereol* 2001; 128:739.
28. Mohamed, Hédi Ouselati, Mohamed Ferjani, Amel Ben Osman Dhahri. Pustulose, Meriem Amouri, Dalenda El Euch, Bouraoui El Ouni, Omar Daoued. Exanthématique aiguë généralisée à la terbinafine. *Presse Médicale* 2008;37(Issue 3):Pages 547-548.
29. Guilpain P, Chansaoud Y, Tamby MC, Mahr A, Servettaz L, Guillevin L, Mouthon L. Pathogénie des vascularites systémiques primitives : vascularites ANCA-positives. *Presse Med* 2005;34: 1013-22.

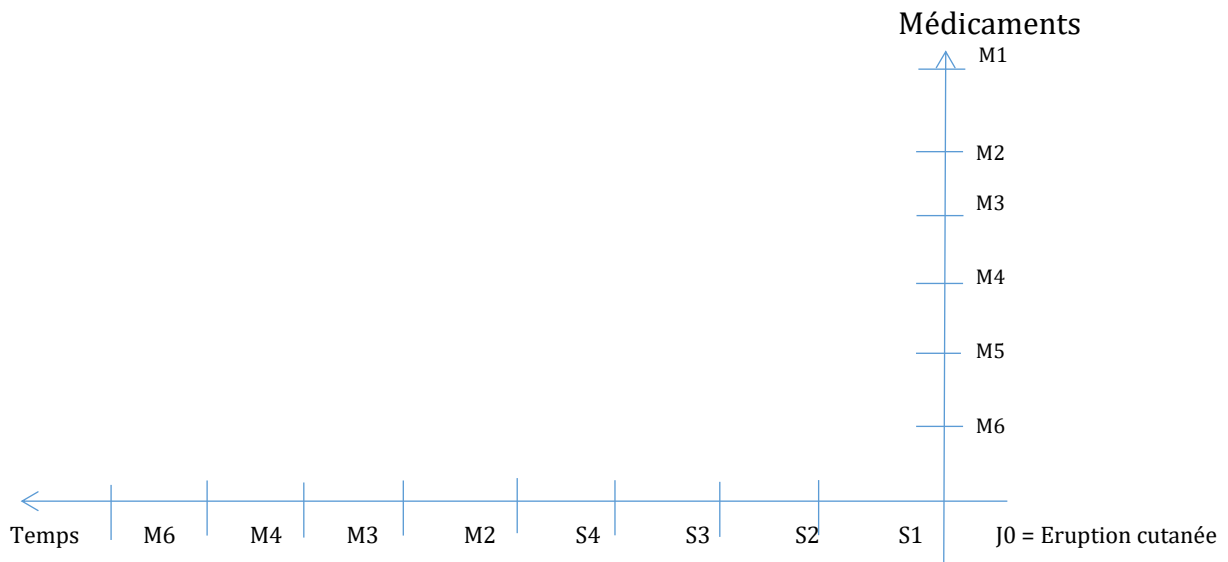
30. Jean-Jacques Dubost, Anne Tournadre, Bernard Sauvezie. Vascularites médicamenteuses. *Revue du Rhumatisme* 2002;69 : 370-5.
31. Bonnetblanc J, Nouaille Y. Cutaneous drug reactions: diagnosis and etiology. *Rev Prat* 2000;50(12):1300-4.
32. BEGON E, ROUJEAU JC. Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). *Ann Dermatol Venereol* 2004; 131:293-7
33. Cordel N, Lenormand B, Courville P, Joly P. Étude de la clonalité des lymphocytes cutanés et sanguins au cours du syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse chez six malades. *Ann Dermatol Venereol* 2004; 131:1059-61
34. Wolf R, Orion E, Marcos B, Matz H. Life-threatening acute adverse cutaneous drug reactions. *Clin Dermatol* 2005;23(2):171-81.
35. Suzuki Y, Inagi R, Aono T, Yamanishi K, Shiohara T. Human herpesvirus 6 infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 1998;134(9):1108-12.
36. Descamps V, Valance A, Edlinger C, Fillet A-M, Grossin M, Lebrun-Vignes B, et al. Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol*. 2001;137(3):301-4.
37. Tohyama M, Hashimoto K. Drug hypersensitivity syndrome and human herpesvirus 6 reactivation. *Arch Dermatol* 2002;138(2):268-9.
38. Descamps V, Mahe E, Houhou N, Abramowitz L, Rozenberg F, Ranger-Rogez S, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome associated with Epstein-Barr virus infection. *Br J Dermatol*. 2003;148(5):1032-4.

39. Arakawa M, Kakuto Y, Ichikawa K, CHIBA J, TABATA N, SASAKI Y. Allopurinol hypersensitivity syndrome associated with systemic cytomegalovirus infection and systemic bacteremia. *Intern Med* 2001;40(4):331-5.
40. Aihara M, Sugita Y, Takahashi S, Nagatani T, Arata S, Takeuchi K, et al. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome associated with reactivation of cytomegalovirus. *Br J Dermatol* 2001;144(6):1231-4.
41. Regnier S, Descamps V, Boui M, Lebrun-Vignes B, Descamps D, Grossin M, et al. Primo-infection à Parvovirus B19 mimant un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse 2000; *Ann Dermatol Venereol* 127:505-6
42. Ly K, Le Brun V, Sparsa A, Rogez S, Cendras J, Rhaim K, et al. DRESS syndrome induit par venlafaxine (Effexor) associé à une réactivation du virus varicelle-zona. *Ann Dermatol Venereol* 2004; 131:1s248
43. 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. *Arch Pédiatrie*. 2007;14(12):1439-41.
44. Bernez A, et al. Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) avec atteinte pulmonaire grave survenant après prise d'un médicament homéopathique, *Annales de dermatologie et de vénéréologie* 2008;135: 140-142
45. LE NOUAIL P, VISEUX V, CHABY G, BILLET A, DENOEUX JP, LOK C. DRESS (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) après traitement par imatinib (Glivec). *Ann Dermatol Venereol* 2006; 133:686-8

46. Sparsa A, Loustaud-Ratti V, Mousset-Hovaere M, De PV, Le VB, Liozon E, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome in internal medicine: diagnostic and therapeutic traps, Eight observations. *Rev Med Interne* 2000;21(12):1052-9.
47. Favrolt N, Bonniaud P, Collet E, Fayard M, Rabec C, Camus C, et al. Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec manifestations systémiques sévères après traitement par minocycline. *Rev Mal Respir.* 2007;24(7):892-5.
48. Pereira FA, Mudgil AV, Rosmarin DM. Toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(2):181-200.
49. J-C. Roujeau. Nécrolyse épidermique: les avancés physiopathogéniques. *Ann Dermatol Venereol.* 2000; 127: 546-7.
50. Derreure O. L'apoptose en dermatologie. *Ann Dermatol Venereol* 2000;127: 112-135. Doi : AD-05-2000-127-4-0151-9638-101019-ART61
51. Ghislain P-D, Roujeau J-C. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. *Dermatol Online J.* 2002;8(1):5-5.
52. Sehgal VN, Srivastava G. Toxic epidermal necrolysis (TEN) Lyell's syndrome. *J Dermatol Treat* 2005;16(5-6):278-86.
53. Iatrogénie. Diagnostic et prévention: toxidermies médicamenteuses. *Ann Dermatol Venereol* 2005; 132:60 – 164
54. BONNETBLANC JM. Pathologie de la muqueuse génitale:Toxidermie. 2005;132:924-5.
55. SIBAUD V, FRICAIN JC , LÉAUTÉ-LABRÈZE, CAMPANA F, TAIEB A. Ulcérations muqueuses persistantes Une complication rare de nécrolyse épidermique toxique *Ann Dermatol Venereol* 2005; [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(05\)79417-5](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(05)79417-5)

56. Neff P, Meuli-Simmen C, Kempf W, Gaspert T, Meyer V, Künzi W. Lyell syndrome revisited: analysis of 18 cases of severe bullous skin disease in a burns unit. *Br J Plast Surg* 2005;58(1):73-80.
57. P. Pitché, C.-S. Padonou, K. Kombate, T. Mouzou, K. Tchangai-Walla. Syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique à Lomé (Togo): Profil évolutif et étiologique de 40 cas. *Ann Dermatol Venereol*; 2005 132:531-4.
58. Stevens-Johnson syndrome associated with ciprofloxacin. A review of adverse cutaneous events reported in Sweden as associated with this drug. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:S267-9.
59. Mandelcorn R, Shear NH. Lupus-associated toxic epidermal necrolysis: a novel manifestation of lupus. *J Am Acad Dermatol* 2003;48(4):525-9.
60. Terrab Z, El TO, Zouhair K, El HK, Lakhdar H. Terbinafine-induced Stevens-Johnson syndrome and aggravation of systemic lupus erythematosus. *Ann Dermatol Venereol* 2006;133(5 Pt 1):463-6 In 2006. p. 463-6.
61. Aguèmon A-R, Houngré F, Yaméogo T-M, Tchaou B, Madougou S, Lokossou T, et al. Nécrolyse épidermique toxique. Revue des cas observés dans le service de réanimation du centre national hospitalier et universitaire de Cotonou. *Ann Fr Anesth Réa* 2006;25:505-9.
62. Revuz J, Penso D, Roujeau J-C, Guillaume J-C, Payne CR, Wechsler J, et al. Toxic epidermal necrolysis: clinical findings and prognosis factors in 87 patients. *Arch Dermatol* 1987;123(9):1160-5.
63. Tristani-Firouzi P, Petersena MJ, Saffle JR, Morris SE, Zone JJ. Treatment of toxic epidermal necrolysis with intravenous immunoglobulin in children. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(4):548-52.
64. Jo DS, Yang J-W, Hwang PH, Lee D-Y. Stevens-Johnson syndrome in a boy with nephrotic syndrome during prednisolone therapy. *Pediatr Nephrol*. 2003;18(9):959-61.

65. Boulinguez S, Cornée-Leplat I, Bouyssou- Gauthier ML et al. Aptides induits par les médicaments : analyse de la littérature Ann Derm Venereol 2000; 127: 155-8
66. Barbaud A. Prise en charge globale des toxidermies. Ann dermatol Veneréol 2007; 134: 391-401.
67. Collège d'auteurs. Tests allergologiques cutanés : immédiats et retardés. Ann Dermatol Venereol 2005; 132:8S89-104.
68. Lammintausta K, Kortekangas-Savolainen O. The usefulness of skin tests to prove drug hypersensitivity. Br J Dermatol 2005;152(5):968-74.
69. Collèges d'auteurs. Toxidermies, matérieo-vigilance. Ann Dermatol Venereol 2003;130:936–9.
70. Diop M Toxidermie médicamenteuse.Thèse,Méd , Bamako, 1996 ; 55.
71. Chantachaeng W, Chularojanamontri L, Kulthanan K, Jongarearnprasert K, Dhana N. Cutaneous adverse reactions to sulfonamide antibiotics. Asian Pac J Allergy Immunol 2011;29(3):284.
72. Barbaud A, Trechot P, Reichert-Penetrat S, Commun N, Schmutz J. Relevance of skin tests with drugs in investigating cutaneous adverse drug reactions. Contact Dermatitis 2001;45(5):265-8.
73. Enquête démographique et de santé V, Mali 2012-2016, Ministère de la santé. Document disponible en ligne, consulté le 14 Fevrier 2021 sur www.dshprogram.com
74. TALL D. Etude clinique des toxidermies à propos de 90 cas à l'Institut Marchoux. [These]. [Bamako]: USTTB, Pharmacie; 1990.
75. Isidore KY, Kourouma HS, Kouassi KA, Allou AS, AHOGO KC, Ecra EJ, Kassi K, Gbery IP, Kaloga M, Kanga K, Sangaré A. Automédication et toxidermies bulleuse à Abidjan : Aspects épidémiologiques, cliniques et évolutifs. Rev Cames Santé 2017 (5): 49-53



Molécules retenues :

IV - Examen dermatologique à l'admission :

1- Signes cutanés :

- Types de lésions :
- Surface décollée en %
- Signe de Nikolsky :

2- Signes muqueux : Erosion.

- Cavité buccale :
- Nasopharynx :
- Oropharynx :
- Yeux :
- Génito-anales :<

3- Signes phanériens :

Onycholyse

Chute des cheveux

4- Autres signes :

Hépatomégalies

Adénopathies

Œdèmes

IV- Examens paracliniques :

1 - Biologie :

NFS :

VS :

VIH :

Ag HBs

AgBe

AC anti Hbc

Glycémie :

Uricémie :

Transaminases :

Bicarbonates :

2- Radiologique :

3- Histologique :

V- Hypothèses diagnostic :

VI- Diagnostic retenu

VII- Prise en charge

VIII- Evolution :

Scorten :

1re semaine

2em semaine

3em semaine

4em semaine

IX- Complications et séquelles

Décès :

Fiche Signalétique

Prénom : Balla

Nom : TRAORE

Année universitaire : 2020-2021

Pays d'origine : Mali

Ville de soutenance : Bamako

Titre de la Thèse : Aspects Etiologiques et Evolutive des Toxidermies à l'Hôpital de Dermatologie de Bamako.

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine et D'odontostomatologie

Résumé :

Les toxidermies regroupent un nombre varié des maladies ; tel que les exanthèmes maculopapuleux, l'érythème pigmenté fixe, les necrolyses épidermiques toxiques. Certaines de ces affections ne sont pas exclusivement dues aux médicaments et peuvent avoir d'autres causes.

Nous avons réalisé une étude de 12 mois sur les aspects étiologiques et évolutive des toxidermies à l'Hôpital de Dermatologie de Bamako. Il s'agissait d'une étude transversale descriptive.

L'inclusion reposait sur les critères cliniques, les cas présentant des lésions suspects mais dont le diagnostic n'est pas tranché ont été exclus de l'étude.

Sur un total de 26000 patients nous avons inclus 112 cas de toxidermie soit une fréquence de 0,43% dont 75 cas ont été retenus pour l'étude.

Le sexe masculin représentait 57% de cas, l'âge moyen était de 33ans les extremes de 26 à 30 ans. L'ethnie bambara représentait 35% de l'échantillon.

Les principaux antécédents d'allergies retrouvés chez nos malades étaient : la rhinite allergique 30,66%, la dermatite atopique 26,66%, l'asthme 17,33%, et la sinusite 16%.

Les comorbidités retrouvées chez nos malades étaient surtout l'hypertension artérielle 17,33%, le diabète 13,33%, et l'épilepsie 5,33% des cas.

Les sulfamides anti-infectieux étaient les médicaments les plus incriminés chez nos malades. Parmi nos malades 44 avaient eu leurs médicaments à travers une prescription médicale et 31 personnes suite à l'automédication.

Dans notre étude sur les 33 patients soit **44%** ont développé des séquelles pigmentaires, 02 patients ont développé une cécité.

Une étude à l'échelle nationale reste nécessaire pour mieux décrire les étiologies des toxidermies au Mali.

Mots clés : Toxidermie, Médicament, Bamako.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, 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, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

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

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de race, de patrie ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes Connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant 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 couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

Je Le Jure !