

Iatrogénie. Diagnostic et prévention

Toxidermies médicamenteuses*

J.-C. ROUJEAU (Créteil), J.-M. BONNETBLANC (Limoges), J.-L. SCHMUTZ (Nancy),
B. CRICKX (Paris, Bichat)

Objectifs

- Identifier le caractère iatrogène de manifestations pathologiques.

On désigne sous le nom de toxidermies médicamenteuses les effets indésirables cutanés des médicaments.

La iatrogénie médicamenteuse est par sa fréquence et sa sévérité potentielle un problème de santé publique. Environ 10 p. 100 des patients hospitalisés souffrent d'un effet secondaire médicamenteux, 1/4 à 1/3 de ces effets sont sévères. Les toxidermies sont parmi les plus fréquents.

Beaucoup de médicaments d'usage courant induisent des toxidermies chez 1 à 3 p. 100 des utilisateurs. La majorité sont des réactions idiosyncrasiques, aiguës, imprévisibles et survenant avec les doses thérapeutiques usuelles, mais il existe également des effets secondaires pharmacologiques ou toxiques (exemple : alopecies des antimitotiques...). Plus de 90 p. 100 des toxidermies sont bénignes (éruptions érythémateuses, urticaires, prurits, photosensibilités...).

Les formes qui mettent en jeu le pronostic vital (anaphylaxie, vasculites, Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée-PEAG, « syndrome d'hypersensibilité » et surtout syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique) sont très rares (1 cas pour 10 000 à 1 000 000 patients traités pour chacun de ces effets). Trop rares pour être détectés lors des essais précédant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un nouveau médicament ces toxidermies graves doivent être notifiées aux instances de Pharmacovigilance (Centres Régionaux de Pharmacovigilance, firmes pharmaceutiques) pour permettre une évaluation correcte du rapport bénéfices/risques.

PRINCIPAUX TABLEAUX CLINIQUES DES TOXIDERMIES

Seuls certains aspects cliniques rares sont spécifiques (érythème pigmenté fixe) ou quasi-spécifiques (nécrolyse

épidermique toxique, pustuloses exanthématisques) de réactions médicamenteuses. Dans leur très grande majorité les toxidermies se manifestent par des signes cutanés non spécifiques, difficiles à distinguer d'affections cutanées d'autres causes.

Les deux expressions les plus fréquentes des toxidermies sont les éruptions érythémateuses (ou exanthèmes maculo-papuleux (40 à 60 p. 100 des notifications de toxidermies) et les urticaires (20 à 30 p. 100 des notifications).

Toxidermies érythémateuses (exanthèmes maculo-papuleux)

FORMES HABITUELLES

L'éruption débute le plus souvent 4 à 14 jours après le début du traitement (« érythème du 9^e jour »), parfois 1 à 2 jours après son arrêt. Débutant sur le tronc ou la racine des membres l'éruption peut s'étendre pendant quelques jours. Chez un même malade les lésions sont polymorphes : macules isolées (morbilliformes) à certains endroits, confluent ailleurs en nappes scarlatiniformes, papules ou plaques oedémateuses avec parfois une disposition arciforme, purpura pétéchiial sur les jambes. Le prurit est fréquent, parfois sévère. Une fièvre modérée est notée dans environ un tiers des cas. Des lésions érythémateuses, parfois squameuses ou fissurées peuvent toucher le versant semi-muqueux des lèvres (chéilite) ou le scrotum, mais il n'y a pas d'atteinte des muqueuses buccales ou génitales. La biopsie cutanée montrerait une image histologique non spécifique : discret infiltrat lymphocytaire du derme superficiel autour des capillaires et à la jonction du derme et de l'épiderme, présence dans l'épiderme de rares kératinocytes nécrotiques.

L'éruption dure habituellement moins d'une semaine, laissant parfois place à une fine desquamation.

FORMES GRAVES : « SYNDROME D'HYPERSENSIBILITÉ MÉDICAMENTEUSE »

Il comporte des atteintes viscérales parfois graves, (hépatite, pneumopathie interstitielle, néphropathie interstitielle, myocardite...), une hyperéosinophilie (souvent > 1 500/mm³) et

* Le collège National des Enseignants de Dermatologie traite le sous-chapitre « Toxidermie médicamenteuse ».

souvent une lymphocytose avec syndrome mononucléosique. Il doit être suspecté devant :

- éruption très étendue (avec en particulier œdème du visage), voire érythrodermie ;
- prurit sévère ;
- fièvre élevée ;
- adénopathies.

Ces tableaux rares surviennent plus tardivement que les toxidermies banales (2 à 6 semaines après début d'un traitement) et ont une régression lente, l'éruption cutanée pouvant durer plusieurs semaines. Les sujets à peau noire semblent avoir un risque accru. Une hospitalisation s'impose.

Urticaires

URTICAIRE « BANALE »

L'urticaire aiguë « classique » (papules œdémateuses mobiles et fugaces) survient quelques minutes à quelques heures après l'administration d'un médicament. Cela signe le plus souvent une sensibilisation préalable avec production d'IgE et contre-indique formellement l'emploi ultérieur sans précaution du même médicament (risque de choc anaphylactique).

Une urticaire peut aussi survenir vers le 7^e jour de traitement. Les lésions cutanées sont souvent fixes. En cas d'arthralgies associées on évoque une maladie sérique (par complexes immuns produits en réaction à l'injection de protéines étrangères – sérums ou vaccins –, avec abaissement du C3 plasmatique par consommation), ou une « pseudo-maladie sérique » (même tableau clinique faisant le plus souvent suite à l'administration d'antibiotiques mais avec C3 normal et sans mise en évidence de complexes immuns).

FORMES GRAVES : ANGIOÈDÈME (œdème de QUINCKE) ET CHOC ANAPHYLACTIQUE

L'un et l'autre peuvent résulter soit d'une réaction IgE dépendante spécifique avec un risque de récurrence restreint au même médicament ou à des produits de formule chimique très proche (exemples : pénicillines et bêta-lactamines), soit d'un mécanisme d'activation pharmacologique des médiateurs de l'inflammation. On parle alors de réaction anaphylactoïde, qui risque de récidiver avec l'ensemble des produits de même effet pharmacologique, même s'ils ont des formules chimiques différentes (exemples : réactions aux produits de contraste iodés hyperosmolaires, angioedème aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou aux AINS). La sévérité potentielle des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes impose l'hospitalisation en urgence.

Erythème pigmenté fixe

L'érythème pigmenté fixe est la seule dermatose de cause exclusivement médicamenteuse. Il est rare en France. Les lésions apparaissent dans les heures (< 48 heures) suivant l'ingestion du médicament inducteur. Il s'agit de quelques (1

à 10) plaques érythémateuses arrondies de quelques centimètres de diamètre souvent douloureuses et infiltrées (érythème). Elles peuvent se recouvrir d'une bulle. Les lésions inflammatoires disparaissent en quelques jours en laissant des plages pigmentées brunes ou ardoisées. En cas de réintroduction du médicament inducteur les lésions récidivent au mêmes sites (fixe). Les organes génitaux ou les lèvres sont assez fréquemment touchés mais l'atteinte muqueuse est rarement multifocale.

Toxidermies pustuleuses (pustuloses) exanthématisques aiguës généralisées – PEAG

Il s'agit d'une éruption brutale et très fébrile, souvent prise à tort pour une infection grave. Elle débute en général 1 à 4 jours après l'administration du médicament inducteur (souvent un antibiotique), par de la fièvre et un érythème diffus, en nappe, scarlatiniforme, prédominant dans les grands plis (aisselles, aines...). En quelques heures l'érythème se recouvre de nombreuses pustules superficielles de petite taille (< 2 mm) à contenu lactescent. Par endroit la confluence des pustules peut entraîner un détachement partiel de la partie superficielle (sous-cornée) de l'épiderme. La positivité du signe de Nikolski sur ces zones peut faire craindre une nécrolyse épidermique toxique. Une altération de l'état général et une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles parfois considérable renforcent l'impression d'une maladie infectieuse mais les pustules sont amicrobiennes (stériles ou contaminées par des saprophytes de la peau).

La biopsie cutanée montre l'accumulation de polynucléaires neutrophiles dans la partie superficielle de l'épiderme, réalisant des pustules sous-cornées.

La régression spontanée est rapide, les pustules disparaissent en quelques jours avec une desquamation diffuse.

Syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell (nécrolyse épidermique toxique-NET)

Ce sont les formes les plus graves de toxidermies.

Il persiste une certaine confusion dans la nomenclature de ces maladies, la dénomination de Sd de Stevens-Johnson ayant été utilisée pendant plusieurs décennies comme synonyme d'Erythème Polymorphe « Majeur » (c'est-à-dire avec lésions muqueuses plurifocales). Caractérisé par des lésions en « cocardes » prédominant aux membres l'érythème polymorphe est une maladie post-infectieuse, le plus souvent liée à des récurrences herpétiques.

Le Sd de Stevens-Johnson (SSJ) est caractérisé par des vésicules et bulles disséminées, prédominant sur le thorax et correspondant à des zones de nécrose de l'épiderme. Histologiquement et cliniquement il existe un continuum entre SSJ et syndrome de Lyell-NET qui ne sont actuellement distingués que par la surface d'épiderme nécrosé, facteur majeur de gravité (< 10 p. 100 du revêtement cutané = SSJ, > 30 p. 100 = Sd de Lyell-NET, entre 10 et 30 p. 100 transition SSJ-Sd de Lyell-NET). Les mêmes médicaments sont responsables de tous ces grades de sévérité et chez de nombreux

patients l'éruption s'étend en quelques jours, se transformant de SSJ en Sd de Lyell.

La réaction débute une dizaine de jours après le début du traitement inducteur, par des manifestations peu spécifiques (fièvre, brûlures oculaires, pharyngite, éruption érythémateuse). En quelques heures à quelques jours le tableau devient caractéristique par l'association d'érosions muqueuses multifocales et de bulles cutanées. Le signe de Nikolski est positif et des lambeaux d'épiderme se détachent à la moindre pression. Au cours du SSJ bulles et vésicules disséminées restent distinctes et de petite taille, les zones de décollement par confluence sont limitées. Dans le Sd de Lyell-NET de vastes lambeaux d'épiderme sont décollés mettant à nu le derme suintant rouge vif, ou « décollables » restant en place avec un aspect de linge fripé.

La fièvre est constante, l'état général gravement altéré. Une polypnée avec hypoxémie peut témoigner d'une nécrose de l'épithélium bronchique, de très mauvais pronostic. Les examens biologiques montrent une leucopénie, une anémie, l'élévation de multiples enzymes, parfois des troubles hydro-électrolytiques résultant des déperditions cutanées.

La biopsie cutanée montre un épiderme nécrosé sur toute son épaisseur, se détachant d'un derme peu modifié (discret infiltrat lymphocytaire). L'immunofluorescence directe est négative.

Le risque de mortalité est élevé (5 p. 100 dans le SSJ, 30 p. 100 dans le Sd de Lyell-NET) par sepsis et/ou défaillance multiviscérale (en particulier détresse respiratoire). La ré-épidermisation est rapide (10 à 30 jours) avec des séquelles assez fréquentes : troubles de la pigmentation et cicatrices muqueuses en particulier oculaires.

Autres tableaux

PURPURA

Quelques pétéchies des jambes peuvent se voir au cours d'une toxidermie érythémateuse « banale ». Un véritable purpura vasculaire, purement cutané ou accompagné d'autres signes de vasculite (arthralgies, signes abdominaux, glomérulonéphrite, neuropathies périphériques ...) peut avoir pour cause une réaction médicamenteuse. La survenue possible de ces lésions viscérales fait la gravité potentielle de ces vasculites médicamenteuses. Maladie sérique et « pseudo-maladie sérique » (dont les signes cutanés sont plus habituellement une urticaire fixe qu'un purpura) sont d'autres expressions possibles d'une vasculite des capillaires du derme.

La biopsie cutanée montre une vasculite leucocytoclasique (dépôts fibrinoïdes dans les capillaires et infiltrat perivascularaire par des polynucléaires à noyaux pycnotiques) ou lymphocytaire.

PHOTOSENSIBILITÉ

L'anamnèse (survenue des lésions dans les heures suivant une exposition solaire) et la localisation des lésions aux zones découvertes font évoquer facilement l'hypothèse de photosensibilité.

Il s'agit le plus souvent de phototoxicité, dépendant à la fois des doses de médicament et des doses d'UVA, dont la présentation clinique habituelle est celle d'un « super coup de soleil ». Des bulles tendues des mains ou des jambes (« pseudo-porphyrisme »), un décollement distal douloureux de la tablette des ongles (onycholyse) sont également évocateurs de phototoxicité médicamenteuse.

Les réactions photoallergiques se présentent comme des lésions d'eczéma débutant aux zones exposées mais pouvant s'étendre aux zones couvertes et parfois déclenchées par des expositions solaires minimales. Exceptionnellement ces réactions photoallergiques peuvent persister malgré l'arrêt du médicament inducteur (on parle alors de photosensibilité persistante).

DERMATOSES CHRONIQUES INDUITES OU AGGRAVÉES

Psoriasis, lupus érythémateux systémique, pemphigus, acné peuvent être induits ou aggravés par des médicaments (voir questions correspondantes). Toute atypie clinique ou évolutive doit faire évoquer l'éventualité d'une cause médicamenteuse.

DIAGNOSTIC DE GRAVITÉ

Le plus souvent les formes graves ont une séméiologie qui permet de les reconnaître d'emblée : angioedème, anaphylaxie, PEAG, purpura vasculaire, SSJ et Sd de Lyell-NET avec érosions muqueuses et bulles cutanées.

Parfois cependant une toxidermie d'aspect initial bénin (éruption érythémateuse) peut progresser en quelques jours vers un tableau grave.

Diffusion de l'érythème, infiltration des lésions en particulier œdème du visage, fièvre élevée, polyadénopathies doivent faire craindre un « syndrome d'hypersensibilité ».

Douleurs cutanées ou muqueuses intenses, érosions muqueuses, apparition d'un signe de Nikolski évoquent la progression vers un syndrome de Stevens-Johnson ou un Sd de Lyell-NET.

L'apparition de l'un ou l'autre de ces marqueurs de gravité impose l'arrêt du/des médicament(s) suspect(s) et une hospitalisation. L'utilisation ultérieure du(es) médicament(s) suspect(s) et des médicaments apparentés sera contre-indiquée, par écrit sur un document remis au patient ou sur le carnet de santé.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Toxidermie érythémateuse

Les éruptions des maladies infectieuses (virales ou toxiques) sont difficiles à différencier des toxidermies. Contage,

syndrome infectieux, énanthème, monomorphisme de l'exanthème sont les principaux arguments en faveur d'une éruption d'origine infectieuse. Chez l'enfant la plupart des éruptions ont une cause infectieuse (70-80 p. 100), les toxidermies sont majoritaires chez l'adulte.

Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse

Les autres causes d'érythrodermies : psoriasis, dermites de contact, lymphomes T épidermotropes (mycosis fongoïde et syndrome de Sézary), sont écartées par l'anamnèse, l'histologie cutanée et la NFS. Les syndromes hyperéosinophiliques primitifs ou secondaires ont habituellement un début moins aigu.

Urticaire

Les diagnostics d'urticaire ou d'angioedème ne prêtent pas à confusion. Il faut ici se garder d'attribuer trop facilement ce tableau à un médicament. Moins de 10 p. 100 des urticaires aiguës ont une cause médicamenteuse.

Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée

Une variante éruptive rare de psoriasis pustuleux disséminé peut être cliniquement très proche de la PEAG. Un début moins brutal, une évolution plus prolongée, des aspects un peu différents à la biopsie cutanée permettent de reconnaître le psoriasis pustuleux.

Syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell-NET

Le syndrome de Stevens-Johnson doit être distingué de l'érythème polymorphe majeur, caractérisé par des cocardes typiques à disposition acrale, une forte tendance à la récurrence (1/3 des cas) et une origine post-infectieuse, en particulier post-herpétique.

La nécrolyse épidermique toxique peut être confondue avec :

- épidermolyse staphylococcique (nourrisson, pas d'érosions muqueuses, décollements sous-cornés à l'histologie) ;
- dermatose bulleuse auto-immune (pas de nécrose de l'épiderme, dépôts d'anticorps en immunofluorescence directe) ;
- brûlures (absence de lésions muqueuses, nécrose épidermique de profondeur variable).

Purpura

Il faut éviter d'attribuer trop facilement un purpura vasculaire à une cause médicamenteuse (qui n'explique pas plus de 10 p. 100 des purpuras vasculaires).

Photosensibilité

Les causes possibles de photosensibilités sont très nombreuses :

– photosensibilités « endogènes » : métaboliques (porphyries), lupus érythémateux, idiopathiques (« allergies solaires ») ;

– photosensibilités de contact (plantes, parfums, topiques médicamenteux...).

L'absence d'antécédent de réaction de photosensibilité est un argument de poids pour une cause « exogène », médicamenteuse ou de contact.

DIAGNOSTIC DE CAUSE : « IMPUTABILITÉ »

La recherche de la cause d'une toxidermie repose sur un faisceau d'arguments dont aucun n'a de valeur absolue. Cette recherche est formalisée dans la démarche d'imputabilité suivie en pharmacovigilance. Le degré d'imputabilité de chaque médicament pris par le patient est mesuré par un score qui intègre des données chronologiques et des données sémiologiques.

Il existe de nombreux pièges dans l'interrogatoire médicamenteux :

– les patients omettent de signaler ce qu'ils ne considèrent pas comme un médicament (analgésiques ou somnifères pris occasionnellement, édulcorants de synthèse, produits de « médecines » parallèles...) ;

– il faut se garder d'attribuer par excès tout événement à la prise de médicament(s). Plus de 50 p. 100 de la population Française adulte a pris un ou plusieurs médicaments dans la semaine précédant un jour pris au hasard. Le risque d'une coïncidence est donc élevé.

Imputabilité chronologique

DÉLAIS ÉVOCATEURS

Les délais évocateurs différents selon le type de réaction (*tableau I* pour les toxidermies aiguës), ils sont de plusieurs semaines ou mois pour psoriasis, lupus, pemphigus.

ÉVOLUTION

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

RÉINTRODUCTION

La reproduction de la toxidermie après réintroduction volontaire du médicament suspect est rarement réalisée pour des raisons éthiques. Une récurrence après réintroduction accidentelle, ou moins rarement un antécédent d'effet analogue lors d'une prise antérieure ont la même valeur, rendant l'imputabilité très vraisemblable.

Imputabilité sémiologique

La clinique est-elle caractéristique d'un accident médicamenteux ? Strictement exact pour le seul érythème pigmenté fixe

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

Aspect clinique	Part des causes médicamenteuses	Délai caractéristique	Risque vital	Médicaments inducteurs
Éruption érythémateuse (maculo-papuleuse)	enfant : 10-20 p. 100 adulte : 50-70 p. 100	4-14 jours	0	aminopénicillines, b-lactamines, sulfamides, antituberculeux, sels d'ors, anticomitiaux
« Sd d'hypersensibilité »	70-90 p. 100	2-6 semaines	5-10 p. 100	anticomitiaux, sulfamides, IEC, minocycline, allopurinol
Urticaire	< 10 p. 100	Minutes, heures	0	pénicillines, produits de contraste iodé
Anaphylaxie	30 p. 100		5 p. 100	curarisants, AINS, IEC, sérums et vaccins
Photosensibilité	majoritaire (?)	Tous délais pour médic. quelques heures à jours après exposition solaire	< 1 p. 100	cyclines, quinolones, phénothiazines, amiodarone, méladinine
EPF	100 p. 100	< 48 heures	0	phénacétine, paracétamol, cyclines barbituriques, sulfamides AB
Eruptions pustuleuses (PEAG)	70-90 p. 100	< 4 jours	1-2 p. 100	aminopénicillines, macrolides, inhibiteurs calciques
Purpura vasculaire	10 p. 100	7-21 jours	< 5 p. 100	produits de contraste iodés sulfamides, propylthiouracile, sérums et vaccins, fibrinolytiques
Sd de Stevens-Johnson	70-90 p. 100	7-21 jours	5 p. 100	sulfamides AB, anticomitiaux
Sd de Lyell-NET	70-90 p. 100	7-21 jours	30 p. 100	AINS oxycams, allopurinol

ceci peut être considéré comme acceptable pour SSJ, Sd de Lyell-NET et PEAG.

FACTEURS FAVORISANTS

L'atopie n'est pas un facteur de risque de toxidermies. Le lupus érythémateux systémique et les affections virales sont les facteurs favorisants les mieux documentés. Au cours d'une mononucléose infectieuse un traitement par aminopénicilline entraîne presque toujours une éruption érythémateuse. Après guérison de la mononucléose le risque d'éruption aux aminopénicillines redevient le même que dans la population générale.

L'infection par le VIH est le facteur qui augmente le plus le risque de toxidermies. Les traitements par sulfamides de la pneumocystose pulmonaire ou de la toxoplasmose cérébrale se compliquent d'éruptions érythémateuses dans 30 à 50 p. 100 des cas. Le risque de SSJ et Sd de Lyell-NET est également augmenté chez ces patients. Les raisons de ce risque accru ne sont pas connues.

ÉLIMINATION DES AUTRES CAUSES

Exceptionnellement la démarche d'imputabilité peut justifier des investigations exhaustives, quand on suspecte un médi-

cament absolument indispensable au patient. Dans les autres cas on se limitera à rechercher les seules causes qui nécessiteraient un traitement spécifique.

TESTS

De nombreux tests in vitro ou in vivo ont été proposés pour confirmer un diagnostic de toxidermie. Les situations, où la valeur de ces tests a été validée, sont rares (prick-tests pour les réactions immédiates à la pénicilline ou aux curarisants).

Imputabilité extrinsèque : notoriété

La connaissance des médicaments qui sont les inducteurs les plus fréquents d'un type donné de toxidermie est en pratique un argument fort de la démarche d'imputabilité chez un patient prenant plusieurs médicaments. Il ne s'agit bien entendu que d'un argument de probabilité. La liste des médicaments le plus souvent en cause pour chaque variété de toxidermie est indiquée dans le *tableau I*.

Points clés

1. Fréquence des toxidermies.
2. L'infection par le VIH est un facteur de risque majeur de toxidermies.
3. Le diagnostic de toxidermie est un diagnostic de présomption, fondé sur un faisceau d'arguments, la certitude est exceptionnelle.
4. L'aspect histologique est rarement spécifique.
5. Ne pas confondre éruption polymorphe (association chez un même patient de lésions de sémiologie différente) avec erythème polymorphe (chaque lésion a une morphologie complexe « polymorphe » mais toutes les lésions sont semblables).
6. En cas de toxidermie érythémateuse, lésions très étendues, fièvre, adénopathies, œdème du visage doivent faire redouter une forme grave (« syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ») et faire pratiquer NFS et bilan hépatique.
7. Érosions muqueuses, lésions cutanées vésiculeuses ou bulleuses font suspecter une nécrolyse épidermique toxique et imposent l'hospitalisation.
8. L'administration du(des) médicament(s) suspect(s) doit être arrêtée d'urgence en cas de toxidermie grave.
9. L'administration du(des) médicament(s) suspect(s) NE peut être poursuivie sous surveillance qu'en cas de toxidermie érythémateuse bénigne, et si le bénéfice attendu du traitement le justifie.
10. Une réintroduction à visée diagnostique n'est pas justifiée.
11. En cas de réaction sévère et d'urticaire l'utilisation du(des) médicament(s) suspect(s) doit être contre-indiquée par écrit.
12. Toute réaction grave ou inattendue doit être notifiée.



Fig. 1. Toxidermie érythémateuse : éruption morbilliforme.



Fig. 2. Toxidermie érythémateuse : éruption scarlatiniforme.



Fig. 3. Erythrodermie ; syndrome d'hypersensibilité.



Fig. 6. Photosensibilité : limitation des lésions aux zones exposées au soleil.



Fig. 4. Erythème pigmenté fixe bulleux.



Fig. 7. Syndrome de Stevens Johnson.



Fig. 5. Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG).



Fig. 8. Syndrome de Lyell : ici la quasi totalité de l'épiderme est nécrosé, décollable avec aspect en linge mouillé.