

## ARTICLES THÉMATIQUES : ALLERGO-IMMUNOLOGIE

# Formes sévères d'hypersensibilité médicamenteuse retardée

Christa-Maria Maniu, Guillaume Buss, Laurence Feldmeyer, François Spertini, Camillo Ribl

## Résumé

Bien que les réactions d'hypersensibilité médicamenteuse retardée soient fréquemment peu symptomatiques et d'évolution rapidement favorable après l'arrêt du médicament causal, il existe des formes systémiques et cutanées sévères, potentiellement mortelles. Ces différentes entités sont abordées dans cet article, à savoir le syndrome DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), la pustulose exanthématique aiguë généralisée (*AGEP, pour Acute Generalised Exanthematous Pustulosis*), le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (ou syndrome de Lyell). Il s'agit d'en identifier rapidement les signes et symptômes d'alerte, afin que les mesures adéquates puissent être prises précocement.

## Introduction

Les réactions d'hypersensibilité font partie des effets secondaires les plus fréquents liés aux médicaments, avec une prévalence estimée à environ 10 cas pour 1000 introductions de traitement.<sup>1</sup> On peut grossièrement distinguer entre les réactions d'hypersensibilité immédiate (survenant dans les heures qui suivent l'exposition à un médicament) de celles retardées (survenant au bout de plusieurs heures, jours, voire semaines d'exposition). Cet article traite exclusivement de réactions d'hypersensibilité retardée. Tous les médicaments peuvent théoriquement être impliqués, mais certains plus fréquemment, comme les pénicillines, les sulfamides, l'allopurinol et les antiépileptiques (carbamazépine, lamotrigine et phénytoïne). Il s'agit le plus souvent d'exanthèmes généralisés (> 80% des cas) et d'urticaire (5 à 10% des cas),<sup>2</sup> manifestations qui peuvent parfois être difficiles à distinguer des dermatoses non médicamenteuses (exanthème viral en particulier). Les réactions d'hypersensibilité médicamenteuse sont le plus fréquemment d'intensité modérée et d'évolution rapidement favorable après l'arrêt du médicament causal. Toutefois, il existe des réactions médicamenteuses retardées sévères potentiellement mortelles. Dans cet article, nous abordons ces différentes entités, à savoir le syndrome DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), la pustulose exanthématique aiguë généralisée (*AGEP, pour Acute Generalised Exanthematous Pustulosis*), le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (ou syndrome de Lyell). Pour le clinicien, il s'agit de déceler rapidement les signes et symptômes d'alerte évocateurs d'une réaction médicamenteuse cutanée sévère (bulles, atteinte des muqueuses, œdème facial, état fébrile, lymphadénopathies), afin que des mesures adéquates puissent être prises précocement.

## Syndrome DRESS

Le syndrome DRESS est une réaction d'hypersensibilité sévère à un médicament, caractérisée par une éruption cutanée et un état fébrile, symptômes fréquemment associés à des lymphadénopathies, à des anomalies hématologiques et à l'atteinte d'au moins un organe interne (le plus souvent une hépatite).<sup>3</sup> Ce syndrome est déclenché par un nombre relativement restreint de médicaments (tableau 1). Sa fréquence est de 1 : 1000 à 1 : 10 000 lors de la prise d'un traitement antiépileptique, et sa mortalité est élevée, estimée à 10% environ (sur défaillance principalement).<sup>4</sup> Le syndrome DRESS est une entité qui a précédemment connu d'autres dénominations variées, ce qui peut prêter à confusion. Après l'introduction des premiers antiépileptiques dans les années 1940 (hydantoïne et ses dérivés), des cas de lymphadénopathies postulées induites par le traitement sont décrits, dont l'apparence anatomopathologique évoque une étiologie lymphomateuse.<sup>5</sup> En 1959, une série de sept cas similaires est publiée, et le terme de *pseudolymphome médicamenteux* est proposé.<sup>6</sup> Au vu de la multiplication de cas similaires liés à des traitements anticonvulsifs (carbamazépine en particulier), fréquemment associés à un rash cutané et à un état fébrile, l'appellation de *syndrome d'hypersensibilité aux antiépileptiques* (*AHS, Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome*) est ensuite adoptée.<sup>7</sup> Toutefois, il apparaît qu'un tableau clinique identique peut survenir avec d'autres classes de médicaments (sulfamides, allopurinol, antirétroviraux), raison pour laquelle le terme de *syndrome d'hypersensibilité induit par les médicaments* est proposé (*DIHS, Drug-induced Hypersensitivity Syndrome, ou plus simplement HSS, Hypersensitivity Syndrome*),<sup>8</sup> terminologie encore utilisée actuellement. L'acronyme DRESS – que nous utiliserons dans cet article – est finalement proposé en 1996,<sup>3</sup> afin de préciser la présence d'une éosinophilie en plus de l'atteinte cutanée et des symptômes systémiques. Toutefois, l'éosinophilie ne serait présente que dans 70% des cas et elle ne s'observerait pas avec certains médicaments (lamotrigine, abacavir),<sup>9</sup> raison pour laquelle ce terme peut également susciter la

controverse.

**Tableau 1**  
**Substances fréquemment impliquées dans les réactions d'hypersensibilité médicamenteuse retardée**

Liste non exhaustive.

Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) <sup>75</sup>	Pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP) <sup>23</sup>	Syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique <sup>41</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abacavir</li> <li>• Allopurinol</li> <li>• Antiépileptiques:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Carbamazépine</li> <li>– Lamotrigine</li> <li>– Phénobarbital</li> <li>– Phénytoïne</li> </ul> </li> <li>• Dapsone</li> <li>• Mexilétine</li> <li>• Minocycline</li> <li>• Névirapine</li> <li>• Sulfaméthoxazole</li> <li>• Sulfasalazine</li> <li>• Vancomycine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aminopénicillines</li> <li>• Antiépileptiques</li> <li>• AINS</li> <li>• Corticostéroïdes</li> <li>• Diltiazem</li> <li>• Hydroxychloroquine</li> <li>• Macrolides</li> <li>• Pristinamycine</li> <li>• Quinolones</li> <li>• Sulfamides</li> <li>• Terbinafine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Allopurinol</li> <li>• Antibiotiques sulfamidés (par exemple, co-trimoxazole)</li> <li>• Antiépileptiques:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Carbamazépine</li> <li>– Lamotrigine</li> <li>– Phénobarbital</li> <li>– Phénytoïne</li> </ul> </li> <li>• AINS de type oxicam (par exemple, piroxicam) et de type dérivé arylacétique (par exemple, diclofénac)</li> <li>• Névirapine</li> <li>• Céphalosporines</li> <li>• Macrolides</li> <li>• Quinolones</li> <li>• Tétracyclines</li> </ul>

## Manifestations cliniques

### Atteinte cutanée

Il s'agit le plus souvent d'un exanthème maculeux très inflammatoire impliquant > 50% de la surface corporelle, touchant plus volontiers les membres inférieurs et le tronc (figure 1). Plus rarement, il peut se présenter avec une érythrodermie, des vésicules, des bulles, des pustules ou un purpura.<sup>4</sup> Un œdème facial est souvent associé. L'atteinte cutanée survient typiquement plus de deux semaines après la première prise médicamenteuse lorsqu'il s'agit d'un antiépileptique, et de quatre à vingt et un jours après la première prise en ce qui concerne la plupart des autres médicaments.<sup>1</sup> Des périodes de latence pouvant atteindre six à douze semaines ont été décrites.

**Figure 1**  
**Exanthème maculo-papuleux dans le cadre d'un syndrome DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)**



### Atteinte systémique

Les patients sont typiquement en état général diminué, avec un état fébrile  $> 38,5^{\circ}$ , des lymphadénopathies et l'atteinte d'au moins un organe interne : il s'agit le plus souvent d'une hépatite ( $> 80\%$  des cas), mais d'autres atteintes sont possibles (néphrite interstitielle, pneumopathie interstitielle, myocardite, sérosite, colite, pancréatite, méningite aseptique, encéphalite). Dans des cas sévères, des hépatites fulminantes peuvent survenir, nécessitant une transplantation hépatique.

### Altérations biologiques

Une éosinophilie marquée  $> 1 \text{ G/l}$  est le plus souvent retrouvée, associée à des lymphocytes activés (virocytes), dans le cadre d'une lymphocytose ou d'une lymphopénie. Une thrombopénie peut également être observée. Une réactivation de HHV-6 (Human Herpes Virus-6) est fréquemment constatée deux à trois semaines après le début de la maladie.<sup>10</sup> Une élévation des paramètres inflammatoires (VS, CRP) est fréquemment observée, bien qu'il ne s'agisse pas d'une caractéristique constante.

### Pathogenèse supposée

Certains médicaments – ou leurs métabolites – peuvent devenir immunogènes en se liant de manière covalente à certaines protéines (à la surface des cellules ou dans le plasma). Le complexe «haptène-protéine» ainsi formé est capable d'induire une réponse humorale ou cellulaire T spécifique au médicament.<sup>11</sup> Un autre mécanisme proposé est celui du «p-i concept» (pour «pharmacological interaction of drugs with immune receptors»), où il est postulé qu'une réponse lymphocytaire T peut résulter de l'interaction directe entre le médicament et le récepteur de la cellule T.<sup>12</sup> Par ces deux mécanismes, des lymphocytes T activés spécifiques au médicament ou à ses métabolites peuvent être générés, exprimant un phénotype cytotoxique (altération des kératinocytes et des hépatocytes) et sécrétant des quantités élevées de cytokines (interféron-gamma, interleukine-5, interleukine-2). Une prédisposition génétique semble également importante, avec des variantes HLA (*Human Leucocyte Antigen*) qui semblent clairement majorer le risque de syndrome DRESS chez des individus donnés. Par exemple, les sujets caucasiens porteurs de l'allèle HLA-A\*3101 sont à risque de développer un syndrome DRESS après l'administration de carbamazépine.<sup>13</sup> De même, l'allèle HLA-B\*5701 est fortement associé au syndrome d'hypersensibilité induit par l'abacavir,<sup>14</sup> raison pour laquelle un dépistage de ces allèles doit systématiquement être effectué avant d'initier le traitement. Comme déjà mentionné, des réactivations de virus herpétiques (HHV-6, mais également CMV (cytomégalovirus) et EBV (Epstein-Barr virus)) sont fréquemment observées deux à trois semaines après le début des symptômes. Celles-ci peuvent occasionner une exacerbation de l'hépatite alors que le médicament causal a déjà été stoppé depuis plusieurs semaines.<sup>9</sup> Il n'est pas encore clairement défini si cette réactivation virale fait partie de la pathogenèse du syndrome DRESS, ou s'il s'agit d'un phénomène secondaire qui complique l'évolution de la maladie.

### Diagnostic

La variabilité des présentations cliniques et des atteintes d'organes dans le syndrome DRESS a motivé l'élaboration de critères diagnostiques facilement applicables dans la pratique clinique. Le groupe RegiSCAR (groupe international d'experts dédié à l'étude des réactions médicamenteuses cutanées sévères) propose des critères diagnostiques pour des patients hospitalisés présentant un exanthème d'origine médicamenteuse postulé (tableau 2).<sup>15</sup> Un groupe japonais propose une autre série de critères diagnostiques, incluant la réactivation de HHV-6 (tableau 3),<sup>10</sup> bien que le rôle de ce virus dans la pathogenèse du DRESS soit sujet à des controverses. Afin d'identifier formellement le médicament causal, il est possible de procéder à des tests cutanés

(intradermoréactions) ou épicutanés (patch-tests), tests dont la sensibilité est jugée bonne. Toutefois, la pratique de ces tests n'est pas recommandée, le risque de provoquer une nouvelle réaction (exanthème généralisé le plus souvent) n'étant pas négligeable. Nous privilégions la pratique de tests de transformation lymphocytaire (LTT), dont la sensibilité et la spécificité sont jugées bonnes, en particulier pour les antiépileptiques.<sup>16</sup>

**Tableau 2**

**Critères diagnostiques pour le syndrome de DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) publiés par RegiSCAR<sup>15</sup>**

\* Trois des quatre derniers critères sont requis pour le diagnostic.

1. Hospitalisation
2. Réaction postulée d'origine médicamenteuse
3. Exanthème
4. Etat fébrile ( $> 38^{\circ} \text{C}$ )\*
5. Lymphadénopathies dans deux sites différents (au minimum)\*
6. Atteinte d'au moins un organe interne\*
7. Anomalies hématologiques\* :
  - Lymphocytes en valeur anormale (au-dessus ou au-dessous des normes)
  - Eosinophilie
  - Thrombopénie

**Tableau 3**

**Critères diagnostiques pour le DiHS**

(Publié par réf.<sup>19</sup>).

DiHS : drug-induced hypersensitivity syndrome.

1. Rash maculo-papuleux se développant  $> 3$  semaines après l'initiation du médicament suspecté
2. Prolongation des symptômes cliniques deux semaines après l'arrêt du médicament incriminé
3. Etat fébrile ( $> 38^{\circ} \text{C}$ )
4. Perturbations des tests hépatiques (ALAT  $> 100 \text{ U/l}$ ) \*
5. Anomalies leucocytaires :
  - Leucocytose ( $> 11 \text{ G/l}$ )
  - Lymphocytose atypique ( $> 5\%$ )
  - Eosinophilie ( $> 1,5 \text{ G/l}$ )
6. Lymphadénopathie
7. Réactivation du virus herpétique 6 (HHV-6)

Le diagnostic est confirmé en présence des sept critères (DiHS typique) ou des cinq premiers critères (DiHS atypique).

\* Critère pouvant être remplacé par toute autre atteinte d'organe (néphrite interstitielle, par exemple).

## Traitement

Il importe en premier lieu de stopper le médicament responsable. Une régression lente des symptômes (pouvant s'étaler sur plusieurs semaines) est caractéristique, même en cas d'arrêt précoce du médicament incriminé. Les corticoïdes systémiques restent le traitement de choix, en général à une posologie de  $1 \text{ mg/kg}$ ,<sup>4</sup> puis selon un schéma dégressif. Dans des maladies résistant aux corticoïdes, l'administration d'immunoglobulines intraveineuses (IVIg) peut représenter une option thérapeutique.<sup>17</sup> La ciclosporine s'est également montrée efficace dans certains rapports de cas.<sup>18</sup> L'introduction d'un nouveau médicament durant un syndrome DRESS peut induire une

exacerbation des symptômes, par exemple, une aggravation de l'atteinte cutanée, de l'état fébrile et/ou des tests hépatiques (réaction de «flare up»<sup>19</sup>). Ainsi, les compresses devraient être préférées au paracétamol ou aux AINS pour faire baisser la fièvre, et si une antibiothérapie est nécessaire, les bêtalactames doivent être privilégiées (car elles ne semblent pas être associées au syndrome DRESS)<sup>9</sup>.

### ***Pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP)***

Il s'agit d'une réaction médicamenteuse rare, dont l'incidence estimée est d'un à cinq patients par million d'habitants/année.<sup>20</sup> L'étiologie de l'AGEP est médicamenteuse dans > 90% des cas.<sup>21,22</sup> Les substances les plus souvent incriminées sont les antibiotiques (environ 80% des cas), en particulier la pristinamycine, les aminopénicillines, les quinolones, les sulfamides et les macrolides. La terbinafine, l'hydroxychloroquine, le diltiazem, les AINS, les corticostéroïdes et les antiépileptiques ont également été mis en cause.<sup>23</sup> Des réactions de contacts au mercure<sup>24</sup> et au bufexamac<sup>25</sup> auraient été impliquées dans la genèse de l'AGEP. Finalement, une étiologie infectieuse (Coxsackie virus, CMV, Parvovirus B19, *Chlamydia pneumoniae*, *Escherichia coli*) a été évoquée dans des rapports de cas où aucune cause médicamenteuse n'a pu être identifiée.<sup>21</sup> L'atteinte cutanée de l'AGEP est caractérisée par le développement de pustules stériles, typiquement intra-épidermiques et sous-cornéales. Des séries de tests épicutanés (patch-tests) positifs (reproduisant l'atteinte cutanée typique de l'AGEP après réexposition au médicament) et des études immunohistochimiques récentes suggèrent le rôle des lymphocytes T (CD4+ et CD8+) spécifiques au médicament causal dans la pathogenèse de l'AGEP.<sup>21</sup> Ces lymphocytes T produiraient de grandes quantités d'interleukine-8 (IL-8), activant et recrutant un grand nombre de granulocytes neutrophiles. Une importante réaction inflammatoire cutanée serait ainsi générée, via la production d'importantes quantités de cytokines et de chemokines (interféron-gamma, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, IL-5).<sup>22</sup> Les cellules Th17 et la cytokine IL-22 semblent également être particulièrement impliquées dans la pathogenèse de l'AGEP.<sup>26</sup>

### **Manifestations cliniques**

La période de latence est typiquement courte, avec des symptômes apparaissant généralement un à cinq jours après l'introduction du médicament suspecté, bien qu'un délai allant jusqu'à trois semaines ait été observé.<sup>27</sup> L'éruption cutanée est caractérisée par un érythème rouge vif, œdémateux, associé à de multiples pustules stériles non folliculaires dont la localisation intéresse principalement le tronc et les grands plis (figure 2). Des lésions muqueuses non érosives peuvent survenir dans 20% des cas. Un état fébrile est fréquemment associé, de même qu'une leucocytose avec neutrophilie (souvent > 7 G/l), et plus rarement une éosinophilie.<sup>28</sup> Il n'y a en général pas d'atteinte d'organes internes.

**Figure 2**  
**Pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP)**



## Diagnostic

L'aspect histopathologique est caractérisé par des pustules sous-cornéales ou intra-épidermiques (spongiformes, non spongiformes ou les deux), un œdème du derme papillaire, un infiltrat périvasculaire composé de granulocytes neutrophiles et de quelques éosinophiles, ainsi que, focalement, une nécrose kératinocytaire. Typiquement, il n'y a pas d'acanthose ou de papillomatose, ce qui permet de différencier l'AGEP du psoriasis pustuleux généralisé, qui reste le diagnostic différentiel principal. Afin de déterminer le médicament causal, des tests épicutanés (patch-tests) peuvent être effectués, avec une sensibilité de l'ordre de 50%.<sup>29</sup> Le risque d'induire une nouvelle AGEP en posant les tests épicutanés est jugé faible, mais il n'est pas négligeable.<sup>30</sup> Finalement, la valeur diagnostique du test de transformation lymphocytaire (LTT) reste mal définie dans l'AGEP, autant des tests positifs que négatifs ayant été décrits.<sup>31,32</sup>

## Traitement

L'AGEP est habituellement une maladie se résolvant spontanément en deux semaines environ, après que le médicament causal ait été stoppé. Dans la phase pustuleuse de la maladie, il s'agit surtout d'utiliser des solutions asséchantes et désinfectantes, afin d'éviter une surinfection. Lorsque les pustules disparaissent, une phase de desquamation intervient, durant laquelle les émoullissants sont utiles pour préserver la fonction de barrière cutanée. Il n'a pas été démontré que l'usage de corticoïdes topiques ou systémiques permettait d'accélérer la résolution de l'atteinte cutanée. Un corticoïde topique semble toutefois pouvoir occasionnellement être envisagé à but symptomatique, de même que des corticoïdes systémiques chez des patients présentant une atteinte cutanée particulièrement inflammatoire et étendue.<sup>21</sup>

### *Syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique*

Le syndrome de Stevens-Johnson (*Stevens-Johnson Syndrome, SJS*) et la nécrolyse épidermique toxique (*Toxic Epidermal Necrolysis, TEN*), aussi appelée syndrome de Lyell, font partie de la même entité de réaction médicamenteuse avec atteinte sévère de la peau, et dans la grande majorité des cas, aussi des muqueuses. Le SJS et la TEN se distinguent uniquement par l'extension de l'atteinte cutanée et peuvent survenir à tout âge. Leur incidence est estimée à un à deux cas par un million/habitants/année.<sup>33</sup> avec une discrète prédominance de femmes. La mortalité est de 1 à 5% pour le SJS, et de 25 à 35% pour la TEN.<sup>34,35</sup>

Environ 5% des patients avec un SJS ou une TEN sont infectés par le VIH.<sup>36</sup> Dans ce groupe à risque, les facteurs prédisposants discutés sont la dysfonction immunitaire, une acétylation ralentie, l'exposition à des médicaments à risque (antibiotiques sulfamidés, antiviraux) et des infections concomitantes.<sup>37,38</sup>

Le SJS et la TEN sont principalement induits par des médicaments, mais des infections à *Herpes simplex* et à *Mycoplasma pneumoniae* ont également été reportées comme facteurs déclencheurs.<sup>39,40</sup> Les manifestations cutanées apparaissent typiquement 4 à 28 jours après l'introduction d'un médicament.<sup>41</sup> En cas de réexposition, les symptômes cutanés peuvent apparaître déjà dans les 48 heures.<sup>42</sup> Le risque de SJS/TEN semble diminuer de façon significative pour tous les médicaments après huit semaines de prise sans réaction cutanée observée<sup>43</sup> et une augmentation lente des doses d'allopurinol et de lamotrigine peut diminuer le risque de SJS/TEN.<sup>44,45</sup> L'étude EuroSCAR,<sup>41</sup> publiée en 2008, a permis de stratifier le risque de SJS/TEN pour différents médicaments. Un risque élevé existe pour les antibiotiques sulfamidés (en particulier pour le co-trimoxazole), l'allopurinol, la carbamazépine, la phénytoïne, la lamotrigine, le phénobarbital et les AINS de type oxicam (par exemple, piroxicam). Un risque modéré a été observé pour les céphalosporines, les aminopénicillines, les macrolides, les quinolones, les tétracyclines et les AINS de type dérivé arylacétique (par exemple, diclofénac). La névirapine, la sertraline, le pantoprazole et le paracétamol ont également été identifiés comme déclencheurs de SJS/TEN. Pour les corticoïdes, souvent administrés avec d'autres médicaments à risque, une association claire n'a pas encore pu être démontrée. Selon le registre EuroSCAR, les pénicillines, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les anticalciques, les diurétiques – et les sulfamidés non antibiotiques (diurétiques et antidiabétiques oraux), les insulines et les AINS de type acide propionique (par exemple, ibuprofène) ne semblent pas être associés à un risque élevé de SJS/TEN.

## Manifestations cliniques

Les manifestations cutanées sont souvent précédées ou accompagnées d'une baisse de l'état général et d'un état fébrile. La peau peut initialement être diffusément douloureuse. Des macules érythémateuses ou violacées étendues, avec bulles et érosions, s'installent progressivement de manière confluente (figure 3). La partie supérieure du tronc, le visage, les paumes des mains et les plantes des pieds sont les régions habituellement atteintes en premier. Les lésions cutanées ressemblent à des cocardes atypiques avec deux zones concentriques, des contours flous et des vésicules ou bulles centrales. Un phénomène de Nikolsky peut être déclenché sur les érythèmes. Ce phénomène décrit le décollement de la peau en exerçant une discrète pression tangentielle.<sup>46</sup> Des érosions, le plus souvent des muqueuses oculaire et orale (figure 3) mais aussi génitale ou anale et des voies

urinaires, sont présentes dans la majorité des cas. L'atteinte des muqueuses trachéale et bronchique est une des plus graves complications. Moins de 10% de la surface corporelle sont atteints dans le SJS et plus de 30% dans la TEN. Une atteinte entre 10-30% de la surface corporelle correspond à une forme de transition entre SJS et TEN (tableau 4).<sup>47</sup>

**Figure 3**  
**Atteinte cutanée et muqueuse dans le cadre d'une nécrolyse épidermique toxique**

(Syndrome de Lyell).



**Tableau 4**  
**Classification des réactions d'hypersensibilité sévères cutanée avec épidermolyse selon l'extension des lésions cutanées**

	<b>Syndrome de Stevens-Johnson (SJS)</b>	<b>Forme de transition du Syndrome de Stevens-Johnson à la nécrolyse épidermique toxique</b>	<b>Nécrolyse épidermique toxique (TEN)</b>
<b>Surface corporelle atteinte</b>	Jusqu'à 10%	10-30%	Plus de 30%

Suite à l'épidermolyse, la peau se régénère habituellement sans laisser de cicatrices. Des hypo ou hyperpigmentations sont cependant fréquentes et peuvent s'atténuer avec le temps. Un prurit, une hyperhidrose ainsi qu'une xérose cutanée peuvent être observés à la suite d'un SJS ou d'une TEN. Une alopecie diffuse transitoire est également décrite. Une atteinte de la matrice unguéale peut conduire à une onycholyse et, plus tard, à une dystrophie unguéale qui peut persister pendant des années. Au niveau des muqueuses, des séquelles sont possibles. L'atteinte de la muqueuse orale peut entraîner une perte des papilles gustatives responsable d'une dysgueusie et des synéchies. Des sténoses œsophagiennes, de l'urètre et de l'anus, ainsi que des adhérences vaginales ont également été décrites.<sup>48</sup> Les séquelles oculaires sont les plus fréquentes et peuvent apparaître plusieurs années après le SJS/la TEN. Il s'agit en particulier de sécheresse et d'infections chroniques, de lagophthalmie, d'entropion, de trichiasse, de symblépharon et d'ulcérations de la cornée.<sup>49</sup>

Les principaux diagnostics différentiels du SJS et de la TEN sont le *Staphylococcal Scalded Skin Syndrome (SSSS)*, qui est rare chez l'adulte, l'AGEP, l'érythème pigmenté fixe généralisé, l'érythème polymorphe et les dermatoses bulleuses auto-immunes, comme le pemphigus vulgaire et la pemphigoïde bulleuse.

### Pathogénèse et aspects génétiques

Il est présumé que le SJS et la TEN sont des maladies principalement médiées par des lymphocytes T CD8<sup>±</sup>

présents en grande quantité dans le liquide des bulles cutanées.<sup>50</sup> Deux hypothèses sont proposées pour expliquer l'apoptose des kératinocytes suite au contact avec un médicament non toléré. La première présume que les lymphocytes T CD8<sup>+</sup> sont activés par le médicament incriminé, ce qui entraîne une libération de granzyme B et de perforine. Ces derniers vont activer la caspase et donc induire l'apoptose des kératinocytes.<sup>51</sup> La deuxième hypothèse postule que l'apoptose des kératinocytes résulte d'un engagement de Fas-ligand avec le récepteur Fas et l'activation de la caspase 8.<sup>52</sup> Les immunoglobulines intraveineuses (IVIg) bloquent la cascade Fas et sont pour cette raison proposées dans le traitement du SJS/de la TEN.

La protéine cytolytique granulyne a pu être déterminée comme un des principaux facteurs de destruction épidermale. Elle est exprimée par les lymphocytes NK et des lymphocytes CD8<sup>+</sup> activés. Une épidermolyse analogue au SJS/à la TEN a pu être induite chez des souris après l'injection intradermique de granulyne recombinante. La concentration de granulyne dans le liquide des vésicules cutanées est deux à quatre fois supérieure à celle de granzyme B, perforine ou FAS-ligand soluble et elle est corrélée à la sévérité de l'atteinte cutanée.<sup>53</sup>

Une prédisposition génétique pour développer un SJS ou une TEN semble exister dans certaines ethnies. Chez des Chinois Han, 100% des cas de SJS ou de TEN observés sur prise de carbamazépine ont pu être associés à la présence du HLA-B\*1502.<sup>54</sup> Dans la même population, 100% des cas de SJS/TEN sur prise d'allopurinol ont été associés à la présence du HLA-B\*5801.<sup>55</sup> Chez les Européens, les cas de SJS ou de TEN sur allopurinol ne sont associés que dans 55% des cas à l'allèle HLA-B\*5801.<sup>55,56</sup> Un dépistage de l'allèle HLA-A\*3101 est par contre recommandé dans les populations européennes avant un traitement par carbamazépine,<sup>13</sup> de même, comme déjà mentionné, le dépistage de l'allèle HLA-B\*5701 avant l'introduction d'abacavir.<sup>14</sup>

## Diagnostic

Le diagnostic du SJS et de la TEN est principalement clinique. Une biopsie cutanée permet d'écartier des diagnostics différentiels comme le SSSS et des maladies bulleuses auto-immunes. L'image histopathologique montre une nécrose transépidermique. Le décollement cutané survient au niveau sous-épidermique.

La détermination de l'agent causal se base sur le délai temporaire entre l'introduction d'un médicament et l'apparition des premiers symptômes. Les tests cutanés (prick, intradermique, patch) sont peu sensibles<sup>29</sup> et ne sont souvent pas effectués par peur de déclencher une nouvelle épidermolyse. Le test de transformation lymphocytaire est également peu sensible.<sup>57</sup> Une provocation orale n'est pas recommandée en raison du risque potentiel de récurrence. Il est recommandé d'éviter la réadministration de médicaments structurellement similaires après un SJS ou une TEN. Des réactions croisées ont été reportées, par exemple pour des antibiotiques de type bêta-lactame (pénicillines, céphalosporines et carbapénèmes) et des antiépileptiques (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital).<sup>58</sup> Il est moins clair s'il existe des réactions croisées entre des médicaments de la même classe qui sont structurellement différents (par exemple, AINS de type dérivé arylacétique et AINS de type acide propionique). La mesure la plus sûre dans ce cas semble l'éviction de toute la classe médicamenteuse.

## Traitement

L'arrêt de tout médicament à risque de déclencher un SJS ou une TEN (tableau 1 et introduction de ce chapitre) est la première mesure à entreprendre. Plus le médicament est arrêté tôt, meilleur est le pronostic. Les lésions cutanées peuvent continuer à apparaître jusqu'à quatre semaines après le début des symptômes selon la demi-vie du médicament et de ses métabolites actifs. Les médicaments à longue demi-vie sont associés à une mortalité élevée.<sup>59</sup> Le pronostic peut être évalué à l'aide d'un score portant le nom SCORTEN (tableau 5)<sup>60</sup> calculé le premier et troisième jour de la prise en charge médicale. Des valeurs croissantes indiquent une mortalité élevée.<sup>60,61</sup> En cas de TEN, une prise en charge dans un centre des brûlés est recommandée.<sup>62</sup>

### Tableau 5

#### Score pronostique SCORTEN (Severity of illness score for toxic epidermal necrolysis)<sup>60</sup>

Paramètres	Points
Age $\geq$ 40 ans	1
Maladie néoplasique maligne (tumeur solide ou hémopathie maligne)	1
Epidermolyse de $\geq$ 10% de la surface corporelle à l'évaluation initiale	1
Tachycardie $\geq$ 120/min	1
Urée $\geq$ 10 mmol/l	1
Glycémie sanguine $\geq$ 14 mmol/l	1
Bicarbonate $<$ 20 mmol/l	1
<p>Score maximal: 7 points. La mortalité augmente avec un score croissant. Elle est de 90% si le score dépasse 5 points.</p>	

#### Traitement de soutien

Une hydratation intraveineuse avec compensation de déséquilibres électrolytiques fait partie des mesures thérapeutiques de base. La température ambiante doit être élevée à 30-32° et un lit à air est proposé.

L'alimentation par sonde nasogastrique est souvent nécessaire.<sup>63</sup>

#### Traitement local

La prise en charge optimale des lésions cutanées n'a pas encore pu être déterminée. Un débridement cutané est effectué dans certains centres<sup>64</sup> mais peut être responsable de cicatrices et n'est donc pas recommandé.<sup>65</sup> D'autres préfèrent maintenir l'épiderme comme couche protectrice.<sup>66</sup> Des pansements non adhérents contenant de l'argent<sup>67</sup> et des pansements biosynthétiques fonctionnant comme un substitut de peau peuvent être employés.<sup>68</sup> Une prophylaxie antibiotique n'est pas recommandée.<sup>69</sup> Par contre, des frottis cutanés microbiologiques à la recherche d'une surinfection doivent être effectués régulièrement.

Un diagnostic rapide et une prise en charge interdisciplinaire des lésions muqueuses sont indispensables. En particulier, l'atteinte oculaire doit rapidement être évaluée par des ophtalmologues. De nouvelles options thérapeutiques, comme la mise en place de membranes amniotiques et d'anneaux de symlépharon, peuvent limiter les séquelles en cas d'atteinte sévère avec une prise en charge rapide.<sup>70</sup>

#### Traitement immunomodulateur

Le traitement immunomodulateur inclut principalement des corticoïdes et des IVIG. Aucune étude contrôlée n'a pu clairement démontrer leur efficacité et leur emploi est controversé. Une grande étude rétrospective européenne a pu démontrer que les corticoïdes n'avaient aucun impact sur la mortalité comparés à un traitement de soutien seul.<sup>71</sup> Sur la base de quelques séries de cas récentes ayant montré une possible baisse de la mortalité sans retard de la réépithélialisation, une corticothérapie à hautes doses (méthylprednisolone 100-500 mg/jour pendant trois à maximum sept jours ou dexaméthasone 100 mg/jour pendant trois jours) peut être envisagée dès les premiers symptômes cutanés.<sup>48</sup>

Plusieurs petites études avec des SJS et des TEN ont démontré une diminution de la mortalité et un arrêt de l'épidermolyse après deux à trois jours d'IVIG à hautes doses (2-3 g/kg administrés sur trois à quatre jours) débutées en moyenne sept jours après les premiers symptômes.<sup>72,73</sup>

Des études contrôlées plus homogènes avec un plus grand nombre de patients sont nécessaires pour mieux déterminer l'efficacité des IVIG et des corticoïdes. En l'absence d'autre alternative thérapeutique, nous recommandons leur administration.

Une étude récente de phase II a pu démontrer une tendance vers une baisse de la mortalité sous traitement de ciclosporine (3 mg/kg/jour pendant dix jours) chez 26 patients avec un SJS, une TEN ou la forme de transition SJS/TEN.<sup>74</sup> L'efficacité de la ciclosporine reste à être confirmée par une étude contrôlée.

Des rapports et séries de cas ont également reporté une efficacité des anti-TNF $\alpha$  (influximab et étanercept), du cyclophosphamide et de la plasmaphérèse.

### **Conclusion**

Les réactions d'hypersensibilité médicamenteuse retardée sévères sont des maladies rares souvent précédées d'une altération de l'état général, d'un état fébrile, d'adénopathies en cas de DRESS, ainsi que d'une conjonctivite et de douleurs cutanées en cas de SJS/TEN. Elles doivent être reconnues rapidement et nécessitent une prise en charge hospitalière. L'arrêt de tout médicament suspect est la première mesure à entreprendre, basé sur le délai temporaire entre son introduction et l'apparition des manifestations cliniques. En cas de DRESS, les corticoïdes systémiques représentent le traitement de choix. L'AGEP est habituellement de résolution spontanée, elle peut toutefois nécessiter des corticoïdes systémiques en cas d'atteinte cutanée très inflammatoire et étendue. Lors de SJS/TEN, en absence d'étude contrôlée, nous recommandons l'administration de corticoïdes ou d'IVIIG. Finalement, des associations génétiques ont été reportées pour toutes les réactions d'intolérance médicamenteuse cutanées sévères. Toutefois, dans les populations européennes, seul un dépistage de l'allèle HLA-A\*3101 avant l'introduction de la carbamazépine et de l'allèle HLA-B\*5701 avant l'introduction d'abacavir est actuellement recommandé.

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.

### **Implications pratiques**

- > Les réactions d'hypersensibilité médicamenteuse retardée sont des maladies rares, liées à une importante mortalité, estimée à 10% pour le DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), 1-5% pour le SJS (*Stevens-Johnson Syndrome*) et 25-35% pour la TEN (*Toxic Epidermal Necrolysis*)
- > L'arrêt de tout médicament suspect est la première mesure à entreprendre dans les réactions d'intolérances médicamenteuses, basé sur le délai temporaire entre son introduction et l'apparition des manifestations cliniques
- > Le syndrome DRESS est une réaction d'hypersensibilité sévère à un médicament, caractérisée par une éruption cutanée et un état fébrile, symptômes fréquemment associés à des lymphadénopathies, à des anomalies hématologiques et à l'atteinte d'au moins un organe interne (le plus souvent une hépatite)
- > La pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP) est d'origine médicamenteuse dans > 90% des cas et le plus fréquemment spontanément résolutive en deux semaines, après que le médicament causal ait été stoppé
- > Jusqu'à présent, aucun traitement immunomodulateur ne s'est avéré formellement efficace pour stopper l'épidermolyse en cas de SJS/TEN
- > Des associations génétiques ont été rapportées pour toutes les réactions d'intolérances médicamenteuses cutanées sévères. Dans les populations européennes, un dépistage de l'allèle HLA-B\*5701 est actuellement recommandé avant l'introduction d'abacavir, de même qu'un dépistage de l'allèle HLA-A\*3101 avant un traitement par carbamazépine

### **Auteurs**

#### **Christa-Maria Maniu**

Service de dermatologie et vénéréologie, CHUV  
1011 Lausanne  
christa-maria.maniu@chuv.ch

#### **Guillaume Buss**

Service d'immunologie et allergie  
CHUV, 1011 Lausanne  
guillaume.buss@chuv.ch

### **Laurence Feldmeyer**

Service de dermatologie et vénéréologie  
Hôpital de Beaumont CHUV  
1011 Lausanne  
lfeldmeyer@gmail.com

### **François Spertini**

Médecin-associé, ME Division d'immunologie et d'allergie Département de médecine  
CHUV 1011 Lausanne

### **Camillo Ribi**

Service d'immunologie et allergie, Département de médecine, Centre hospitalier universitaire vaudois  
1011 Lausanne  
camillo.ribi@chuv.ch