

LES TOXIDERMIES PAROXYSTIQUES GRAVES

P. PAQUET (1), C. FLAGOTHIER (2), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (3, 4), E. JACOB (5),
P. DAMAS (6), O. HEYMANS (7), G.E. PIÉRARD (8)

RÉSUMÉ : Certaines réactions médicamenteuses à expression cutanée surviennent sur un mode paroxystique. Ce sont la nécrolyse épidermique toxique, le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse et la pustulose exanthématique aiguë généralisée. Ces maladies sont grevées d'un pronostic très réservé. Elles constituent des urgences nécessitant une prise en charge dans des unités hospitalières spécialisées.

"Cutaneous side-effects of drugs are the future of dermatology". Cette affirmation en 1996 (1) est presque devenue une réalité aujourd'hui. En fait, la prévalence des intolérances médicamenteuses à expression cutanée ne cesse de croître parallèlement à la consommation des médicaments, celle-ci étant en partie liée au vieillissement de la population (2). Certaines formes rares de toxidermies cutanées constituent des urgences dermatologiques mettant en jeu le pronostic vital et nécessitant une hospitalisation rapide dans une unité de soins intensifs rompue à leur traitement. Parmi ces toxidermies paroxystiques aiguës, les plus fréquentes et les plus significatives, exigeant un diagnostic et un traitement rapides, sont la nécrolyse épidermique toxique (NET ou syndrome de Lyell), le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (SHM) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG). Les aspects cliniques et histologiques, les mécanismes pathogéniques et les médicaments responsables de ces entités sont apparentés, rendant parfois difficile le diagnostic du clinicien. Pourtant, la reconnaissance de ces maladies est essentielle, car leurs pronostics, leurs complications et leurs traitements sont radicalement différents.

ASPECT CLINIQUE

NÉCROLYSE ÉPIDERMIQUE TOXIQUE

La NET survient en moyenne 10 à 20 jours après le début de la prise du médicament responsable, mais elle peut parfois se développer

(1) Chercheur qualifié, (3) Chargé de Cours associé, Chef de Laboratoire, (8) Chargé de Cours, Chef de Service, Service de Dermatopathologie, (5) Résident spécialiste, (6) Chargé de Cours, Chef de Service, Service des Soins intensifs (7) Chef de Service, Service de Chirurgie Plastique et Reconstructrice, CHU du Sart Tilman, Liège (2) Assistant clinique, (4) Chef de Service, CHR hutois, Service de Dermatologie, Huy

SEVERE PAROXYSMAL DRUG ERUPTIONS

SUMMARY : Some drug reactions showing cutaneous expression exhibit a paroxysmal course. These diseases encompass the toxic epidermal necrolysis, the drug hypersensitivity syndrome, and the acute generalized exanthematic pustulosis. These syndromes are associated with dismal outcome. They represent medical emergencies needing hospitalization in specialized care units.

KEYWORDS : *Acute generalized exanthematic pustulosis - Drug - Drug hypersensitivity syndrome - Side effects - Toxic epidermal necrolysis.*

dans un délai moindre (de quelques heures à 48 h) ou supérieur (> 1 mois) selon l'état immunologique du patient et la nature du médicament impliqué (3, 4).

La maladie débute par un syndrome grippal avec malaise, fièvre modérée, sensibilité cutanée et conjonctivite. Ces prodromes sont rapidement suivis par l'apparition de multiples macules rouge sombre, isolées, ayant secondairement tendance à la confluence. Parfois, il s'agit d'emblée de placards érythémateux diffus. Sur ces lésions, des bulles apparaissent, témoins de la nécrose aiguë et du décollement de l'épiderme donnant souvent un aspect de "linge mouillé" plaqué sur la peau (fig. 1a). Ces lésions peuvent toucher l'entièreté de la surface corporelle. Le décollement cutané est provoqué par le moindre frottement (signe de Nikolski), mettant à nu un derme rouge foncé et suintant (fig. 1b). Les érosions muqueuses sont constantes et se manifestent aux niveaux buccal, nasal, génital et surtout oculaire avec risque de kératite et d'ulcérations cornéennes. Les épithéliums digestifs et trachéo-bronchiques sont aussi régulièrement atteints.

A ce stade, l'état général se dégrade sévèrement, notamment par un déséquilibre hydro-électrolytique. La perte d'eau transcutanée peut en effet atteindre plusieurs litres par jour en cas de décollement cutané excédant 50% de la surface corporelle. Les risques de septicémie, surtout bactérienne, deviennent également très importants suite à la disparition de la barrière épidermique (5).

SYNDROME D'HYPERSENSIBILITÉ MÉDICAMENTEUSE

Le SHM englobe une série de réactions décrites sous les acronymes de DRESS syndrome ("Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms"), de DIDMOHS ("Drug

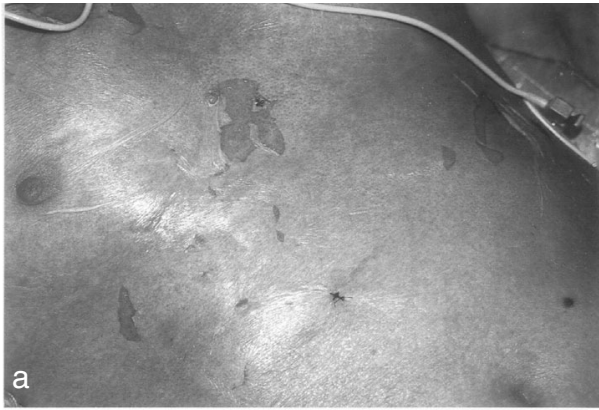


Fig. 1 a, b : Atteinte cutanée (a, b) au cours de la nécrolyse épidermique toxique. A noter le décollement épidermique au niveau d'une zone de friction (signe de Nikolski) sur la fig. 1b.



Fig. 2 : Aspect cutané du syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse.



Fig. 3 : Erythème pustuleux au cours de la pustulose exanthématique aiguë généralisée.

Induced Delayed Multi-Organ Hypersensitivity Syndrome") ou syndrome d'hypersensibilité aux anticonvulsivants ("anticonvulsant hypersensitivity syndrome") (6, 7).

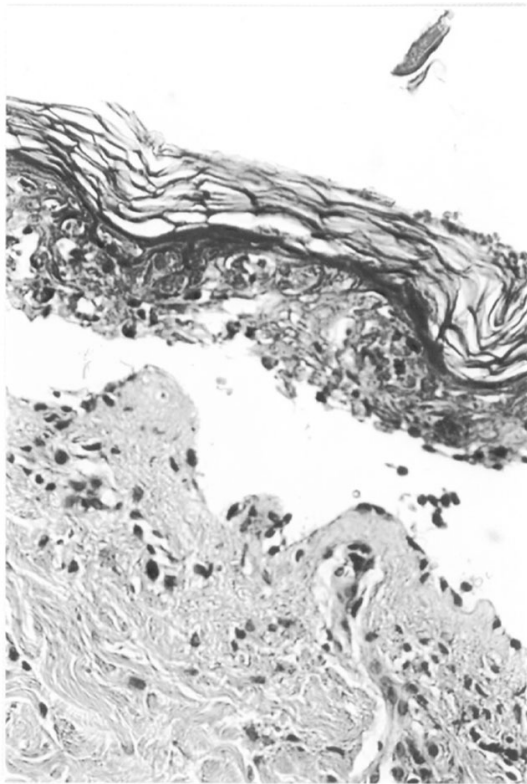
Le SHM est caractérisé par son début brutal, en moyenne 6 semaines après l'introduction du médicament responsable. Le patient présente une hyperthermie marquée avec altération de l'état général, une polyadénopathie et un rash morbilliforme réalisant une éruption maculopapuleuse étendue, voire même une érythrodermie, évoluant vers une dermatite exfoliative (fig. 2). L'extension aux muqueuses est très inconsistante.

La sévérité de l'atteinte interne est souvent corrélée à celle des dégâts cutanés. Le foie est l'organe le plus fréquemment touché, l'hépatite cytolytique étant la première cause de décès des patients présentant un SHM (6, 7). Une pneumonie, une néphrite, une colite, une pancréatite, une myocardite, une méningite, une orchite, une parotidite ou une thyroïdite peuvent également

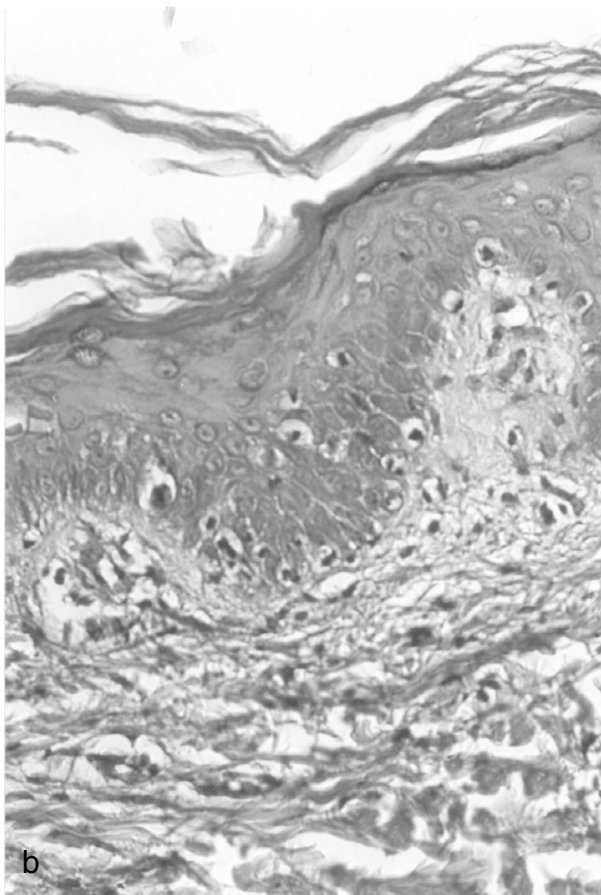
grever le pronostic (6, 7). Ces atteintes viscérales sont à mettre en relation avec une infiltration tissulaire par des polynucléaires éosinophiles. Une hyper-lymphocytose est de règle, avec hyper-éosinophilie et occasionnellement une anémie hémolytique, des troubles de la crase sanguine ou des variations des taux d'immunoglobulines (6, 7).

PUSTULOSE EXANTHÉMATIQUE AIGUË GÉNÉRALISÉE

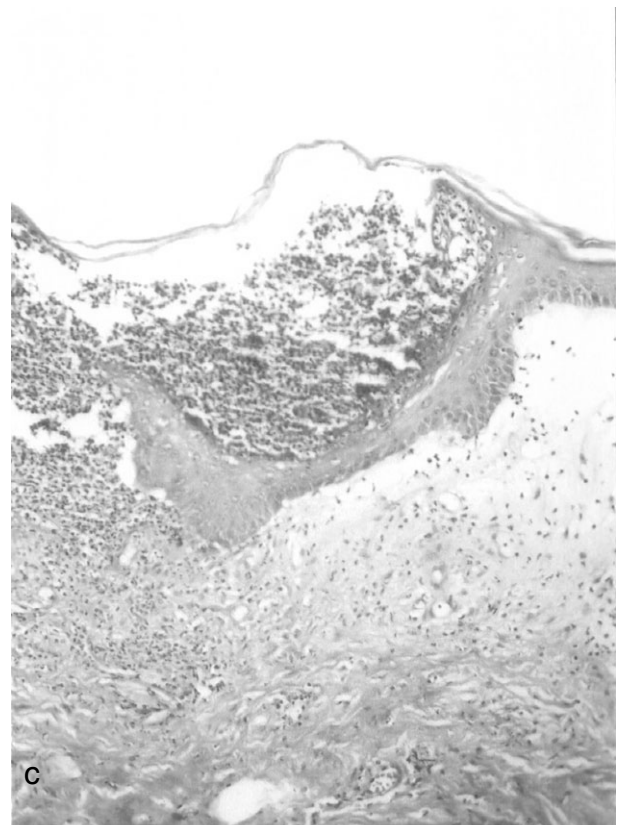
Le délai de survenue de la PEAG est souvent rapide après la prise médicamenteuse, allant de quelques heures à 48 h, mais peut également être retardé de 15 à 21 jours (8, 9). Elle se présente sous la forme d'un érythème rouge vif, parfois scarlatiniforme, œdémateux, de survenue brutale, entreprenant le tronc et plus particulièrement les plis axillaires et inguinaux. Cette éruption s'accompagne d'une hyperthermie majeure et d'une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles. Dans les jours qui suivent, voire en quelques heures, l'érythème est recou-



a



b



c

vert d'un semis de pustulettes stériles non folliculaires (fig. 3). Par leur coalescence, celles-ci peuvent donner naissance à un décollement superficiel évoquant le signe de Nikolski (10). L'atteinte buccale ou génitale est possible, mais peu fréquente.

Les atteintes viscérales graves sont rares, même si des altérations hépatiques, biologiques et des adénopathies périphériques sont souvent retrouvées. Une septicémie à départ cutané ou une insuffisance rénale liée à la déshydratation par perte de la barrière cutanée sont cependant toujours à craindre, en particulier chez les sujets âgés (8, 11).

Après l'arrêt du médicament responsable, la guérison est rapide, en une à deux semaines, accompagnée d'une desquamation superficielle.

ASPECTS DERMATOPATHOLOGIQUES

La biopsie cutanée et son examen dans un laboratoire de dermatopathologie sont essentiels pour éclairer le diagnostic différentiel de ces toxidermies paroxystiques.

Dans les stades bulleux de la NET, l'image histopathologique est caractérisée par une nécrose totale de l'épiderme avec décollement

Fig. 4 a, b, c : Aspect dermatopathologique de (a) la nécrolyse épidermique toxique, (b) du syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse et (c) de la pustulose exanthématique aiguë généralisée.

au niveau de la membrane basale. La sévérité de la destruction épithéliale contraste avec la discrétion de l'infiltrat inflammatoire dermique lympho-monocytaire. Dans la phase plus précoce, des foyers isolés de kératinocytes nécrotiques associés à une exocytose lymphocytaire limitée et à une vacuolisation des couches basales de l'épiderme, sont souvent retrouvés (fig. 4a) (3, 4).

En cas de SHM, la biopsie cutanée montre un infiltrat périvasculaire superficiel, lymphocytaire dense évoquant une dermite lichénoïde ou spongiotique, et, selon les lésions biopsiées, un degré variable d'œdème dermo-épidermique (fig. 4b) (6, 7).

Dans la PEAG, l'examen dermatopathologique identifie des pustules intra-épidermiques ou sous-cornées infiltrées de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles accompagnées d'un œdème dermique, d'une vasculite, d'un infiltrat éosinophile périvasculaire ou de foyers de nécrose kératinocytaire (fig. 4c) (8, 9).

ETIOLOGIE

Plus de 100 médicaments sont à l'origine du développement de la NET (11). Cependant, une minorité d'entre eux sont responsables de la majorité des cas. Parmi les médicaments les plus souvent en cause, on retrouve les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les sulfamidés, les antibiotiques des classes des aminopénicillines et céphalosporines, l'allopurinol et les anticonvulsivants de type phénytoïne et phénobarbital (12). L'incidence annuelle de la NET est estimée à environ 2 cas par million d'habitants dans les principaux pays industrialisés (3, 4).

Dans le SHM, les anticonvulsivants aromatiques tels que la phénytoïne, le phénobarbital et la carbamazépine, et, dans une moindre mesure, les sulfamidés, sont principalement incriminés. Pour la phénytoïne et la carbamazépine, le SHM n'est pas rare puisque son incidence varie entre 0,1 et 1 pour 1000 habitants (13). De nombreux autres médicaments ont aussi été mis en cause occasionnellement. Parmi eux, citons la lamotrigine, l'acide valproïque, l'allopurinol, les AINS et la terbinafine (6, 7).

La PEAG est le plus souvent induite par les antibiotiques de type bêta-lactame et les macrolides. D'autres médicaments sont beaucoup moins souvent impliqués, notamment les inhibiteurs calciques de type diltiazem, les cyclines, la carbamazépine, les quinolones, les sulfamidés, les quinidiques et les antipaludéens de synthèse (8, 9). Dans moins de 10% des cas, aucun médicament n'a été administré par voie générale

avant la survenue de la PEAG. Dans ces rares cas, l'exposition à un topique mercuriel, l'ingestion d'allergènes alimentaires de type urushiol ou une infection virale (entérovirus) ont été incriminés (8). La PEAG a une incidence annuelle estimée entre 1 à 5 par million d'habitants.

PRONOSTIC ET COMPLICATIONS

Le pronostic et l'évolution à long terme de ces trois toxidermies est radicalement différent, ce qui impose la nécessité d'établir leur diagnostic avec précision.

La mortalité globale de la NET est proche de 25% (3, 4). Le grand âge, la présence de tares préalables (diabète, insuffisance rénale), ainsi qu'une grande étendue de décollement cutané ou l'apparition d'une neutropénie constituent des facteurs de mauvais pronostic (3, 4). Une atteinte spécifique grave des organes internes liée à la NET est rare. Des perturbations hématologiques (anémie, leucopénie, thrombopénie), une cytolyse hépatique, une pancréatite avec troubles de la régulation glycémique sont possibles, mais leurs répercussions sont en général limitées (3, 4). Dans la majorité des cas, la réépidermisation des zones cutanées mises à nu se fait complètement dans un délai de 2 à 3 semaines. Néanmoins, chez certains patients, des séquelles cutanées, unguéales et muqueuses peuvent persister à très long terme, sous la forme de macules dyschromiques hyper- ou hypo-pigmentées, de naevus éruptifs (14), de cicatrices hypertrophiques, d'onchodystrophies, et de synéchies vaginales douloureuses (3, 4). Une sténose œsophagienne ou des complications broncho-pulmonaires ne sont pas rares. Les principales complications sont cependant oculaires avec l'apparition de synéchies ou de perforations cornéennes pouvant conduire à la cécité (15).

L'atteinte hépatique au cours de la SHM constitue la principale cause de décès. En cas de nécrose hépatique, la mortalité globale avoisine 20% (6, 7). L'importance de l'atteinte hépatique est en relation directe avec l'intervalle entre l'apparition du syndrome et l'arrêt de la prise médicamenteuse responsable (6, 7). C'est pourquoi un diagnostic rapide est impératif. Une résolution complète de l'hépatite peut nécessiter quelques mois à un an (6, 7). L'atteinte cutanée peut persister également plusieurs semaines après l'arrêt du médicament responsable, mais se résout sans séquelle importante (6, 7).

La guérison de la PEAG est en général rapide, en une à deux semaines, se terminant par une

desquamation superficielle ne laissant pas de séquelle (8). Les atteintes internes, en particulier hépatiques, sont également réversibles (11). Le pronostic global est bon, même si la fièvre élevée ou une surinfection des lésions cutanées peut parfois amener des situations critiques chez des patients âgés ou en mauvaise condition générale (9). Dans ces cas, la mortalité est d'environ 1 %.

TRAITEMENT

MESURES GÉNÉRALES

Dans les trois syndromes iatrogènes décrits, une élimination rapide du médicament responsable améliore le pronostic vital et doit être une mesure prioritaire. En outre, les médicaments présentant une ressemblance de structure moléculaire avec le médicament responsable doivent être rigoureusement évités sous peine d'allergie croisée, potentiellement mortelle (16). Un traitement dans une unité spécialisée de soins intensifs, type "grands brûlés", s'impose dans la NET afin d'améliorer le pronostic vital (3-5). Ces mesures incluent une protection soigneuse des surfaces érodées, un contrôle de la balance hydro-électrolytique, des apports nutritionnels adéquats et un monitoring continu à la recherche de signes précoces d'infection systémique. Les traitements d'appoint et les antiseptiques utilisés pour les brûlés sont d'application. Les antibiotiques ne sont administrés qu'en cas d'infection bactérienne. Ils ne le sont pas à titre préventif.

TRAITEMENTS SPÉCIFIQUES

Il n'existe pas de traitement spécifique et standardisé de la NET (3, 4, 17). L'administration de glucocorticoïdes systémiques à haute dose reste controversé. Certaines études leur attribuent un effet bénéfique en freinant la progression de la nécrose épidermique avec amélioration subséquente de la survie (18-20). Toutefois, des patients traités préalablement par hautes doses de glucocorticoïdes pour diverses maladies primitives peuvent néanmoins développer ce syndrome (21, 22). De plus, une étude comparative a montré une amélioration de la survie globale chez les patients ne recevant pas de glucocorticoïdes par rapport à ceux qui en reçoivent (23). Dans le premier groupe, l'incidence des ulcérations gastro-intestinales et des septicémies à *Candida* étaient moindres et surtout le taux de survie après complications septiques était nettement meilleur. Enfin, dans une étude rétrospective, une analyse des facteurs pronostics a montré que le traitement par gluco-

corticoïdes était un facteur essentiel dans l'augmentation de la mortalité (24). L'administration de glucocorticoïdes systémiques pendant plus de 48 h était associée à un plus haut taux d'infection (x 5), à une plus longue période d'hospitalisation (x 2) et à un taux de mortalité global plus élevé (x 12,5). Quand plus de 20% de la surface corporelle est atteinte par le décollement cutané, les glucocorticoïdes semblent en tout cas strictement contre-indiqués, car le risque de septicémie s'accroît alors considérablement. Suite à ces diverses données, la plupart des centres experts dans le traitement de la NET n'utilisent plus de glucocorticoïdes systémiques.

Récemment, les immunoglobulines administrées par voie intraveineuse à hautes doses (1 g/kg/jour pendant 2 à 3 jours) ont été proposées pour le traitement de la NET. Leur activité anti-Fas-R permettrait le blocage du système Fas-R-Fas-L incriminé dans l'apoptose des kératinocytes (25). Les résultats cliniques initialement prometteurs ont cependant été remis récemment en question (26-31). Si les immunoglobulines semblent bien avoir un effet biologique *in vivo* sur le système CD95R-CD95L, cet effet est cependant insuffisant pour contrôler la morbidité et la mortalité lorsque des facteurs de risque majeur, tels que le grand âge ou une insuffisance rénale sont présents. Les immunoglobulines ont peu d'effets secondaires et pourraient, dans certains cas, améliorer le pronostic. Il vaut donc la peine de les utiliser assez largement. Leur coût est cependant très élevé pour le patient, car l'assurance maladie-invalidité n'intervient pas dans leur remboursement pour cette indication.

D'autres médicaments ont été proposés sur base de rapports isolés ou de petites séries de patients (17). Leur utilisation ne peut pas être recommandée actuellement sans études contrôlées plus approfondies. Il s'agit de la cyclosporine (effet inhibiteur sur les lymphocytes T), de la N-acétylcystéine (inhibition de la production de TNF- α et augmentation de la clairance des médicaments), de la pentoxyfylline (inhibiteur de la production de TNF- α et de l'activation lymphocytaire T), du cyclophosphamide (inhibition de la cytotoxicité à médiation cellulaire) et des anticorps monoclonaux chimériques anti-TNF- α (infliximab). Le thalidomide, utilisé aussi comme puissant inhibiteur du métabolisme du TNF- α , a dans la NET une action paradoxale aggravant la mortalité. Il est donc abandonné dans cette indication.

Dans le SHM, une amélioration notable de la symptomatologie clinique a été observée après corticothérapie orale ou intraveineuse à haute

dose. Une récurrence de la maladie peut néanmoins survenir après l'arrêt de ce traitement (6, 7, 32). Les effets bénéfiques porteraient aussi bien sur les manifestations cutanées du syndrome que sur l'atteinte des organes internes. En fait, les glucocorticoïdes peuvent inhiber l'effet de l'IL-5 sur les éosinophiles, principalement incriminés dans l'atteinte des organes internes. Toutefois, il n'existe pas actuellement d'étude clinique contrôlée apportant la preuve que les glucocorticoïdes systémiques raccourcissent la durée du SHM, diminuent la morbidité et augmentent la survie. Les glucocorticoïdes systémiques peuvent aussi promouvoir une activation virale, en particulier le HSV-6, amenant une augmentation de l'activité lymphocytaire vis-à-vis des métabolites toxiques (32). La corticothérapie a ainsi été rendue responsable de cas de SHM de durée prolongée et cortico-dépendants (32). Au total, l'usage des glucocorticoïdes systémiques à hautes doses, mais pendant de brèves périodes, semble souhaitable en cas de SHM cutané et/ou interne sévère. En cas d'atteinte cutanée prédominante dans la SHM, les dermocorticoïdes topiques puissants ont certainement leur place dans le traitement.

La N-acétylcystéine (NAC) à haute dose par voie intraveineuse a également été proposée pour son action inhibitrice sur la production de cytokines inflammatoires et l'expression d'ICAM-1 par les kératinocytes. La NAC augmente aussi la clairance des médicaments et, en tant que précurseur du glutathion, essentiel dans les phénomènes de détoxification, des métabolites médicamenteux (32). Les effets bénéfiques de la NAC dans le SHM doivent cependant encore être confirmés avant de recommander son utilisation.

En cas de PEAG, la corticothérapie topique ou générale peut atténuer les signes inflammatoires locaux ou généraux. Il n'y a cependant pas de consensus, et les effets secondaires des glucocorticoïdes, surtout par voie générale, doivent être mis en balance avec le bénéfice éventuel car la PEAG guérit spontanément assez vite (8).

RÉFÉRENCES

1. Revuz J.— Introduction to severe drug reactions. *Sem Cut Med Surg*, 1996, **15**, 215-216.
2. Fumal I, Sriha B, Paquet P, et al.— Les toxidermies iatrogènes, une rançon de la quête de la santé. *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 583-591.
3. Fritsch PO, Sidoroff A.— Drug-induced Stevens-Johnson syndrome / Toxic epidermal necrolysis. *Am J Clin Dermatol* 2000, **1**, 349-360.
4. Paquet P.— La nécrolyse épidermique toxique : du diagnostic au traitement. *Rev Med Liège* 1992, **47**, 145-153.
5. Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— La nécrolyse épidermique toxique et la fasciite nécrosante : deux urgences graves à présentation dermatologique. *Rev Med Liège*, 1997, **52**, 593-597.
6. Vittorio C, Muglia J.— Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Arch Intern Med* 1995, **155**, 2285-2290.
7. Carroll M, Yueng-Yuc C, Esterly N, et al.— Drug-induced hypersensitivity syndrome in pediatric patients. *Pediatrics* 2001, **108**, 485-493.
8. Machet L, Martin L, Vaillant L.— Pustulose exanthématique aiguë généralisée. *Ann Dermatol Venerol* 2001, **128**, 73-79.
9. Sidoroff A, Halevy S, Bouwes JN, et al.— Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP). A clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol* 2001, **28**, 113-119.
10. Cohen A, Cagnano E, Halevy S.— Acute generalized exanthematous pustulosis mimicking toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol* 2001, **40**, 458-461.
11. Brandenburg V, Kurts C, Eitner F, et al.— Acute reversible renal failure in acute generalized exanthematous pustulosis. *Nephrol Dial Transplant* 2002, **17**, 1857-1858.
12. Paquet P.— Les médicaments responsables de la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell). *Thérapie* 1993, **48**, 133-139.
13. Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH.— Anticonvulsant hypersensitivity syndrome : incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1999, **21**, 489-501.
14. Paquet P, Arrese JE, Greimers R, et al.— Eruptive speckled melanocytic naevi following drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Eur J Dermatol* 1995, **5**, 379-382.
15. Haus C, Paquet P, Maréchal-Courtois C.— Le traitement ophtalmologique du syndrome de Lyell. *Rev Med Liège* 1993, **48**, 395-400.
16. Paquet P, Jacob E, Damas P, et al.— Recurrent fatal drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) after putative b-lactam cross-reactivity : case report and scrutiny of antibiotic imputability. *Crit Care Med* 2002, **30**, 2580-2583.
17. Paquet P, Piérard GE, Quatresooz P.— Novel treatments for drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Curr Pharm Design*, sous presse.
18. Criton S, Devi K, Sridevi PK, et al.— Toxic epidermal necrolysis – a retrospective study. *Int J Dermatol* 1997, **36**, 923-925.
19. Stables GI, Lever RS.— Toxic epidermal necrolysis and systemic corticosteroids. *Br J Dermatol* 1993, **128**, 357.
20. Tegelberg-Stassen MJAM, Van Iotem WA, Baart de Faillie H.— Management of non-staphylococcal toxic epidermal necrolysis : follow-up study of 16 case histories. *Dermatologica* 1990, **180**, 124-129.
21. Rzany B, Schmitt H, Schöpf E.— Toxic epidermal necrolysis in patients receiving glucocorticoids. *Acta Dermatol Venerol* 1991, **71**, 171-172.
22. Guibal F, Bastuji-Garin S, Chosidow O, et al.— Characteristics of toxic epidermal necrolysis in patients undergoing long-term glucocorticoid therapy. *Arch Dermatol* 1995, **131**, 669-672.
23. Halebian P, Corder V, Madden M, et al.— Improved burn center survival of patients with toxic epidermal

- necrolysis managed without corticosteroids. *Ann Surg* 1986, **204**, 503-512.
24. Kelemen JJ, Cioffi W, McManus w, et al.— Burn center care for patients with toxic epidermal necrolysis. *J Am Coll Surg* 1995, **180**, 273-278.
 25. Viard I, Wehrli P, Bullani R, et al.— Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998, **282**, 490-493.
 26. Stella M, Cassano P, Bollero D, et al.— Toxic epidermal necrolysis treated with intravenous high-dose immunoglobulins : our experience. *Dermatology* 2001, **203**, 45-49.
 27. Paquet P, Jacob E, Damas P, Piérard GE.— Treatment of drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) with intravenous human immunoglobulins. *Burns* 2001, **27**, 652-655.
 28. Tristani-Firouzi P, Ptersen M, Saffle JR, et al.— Treatment of toxic epidermal necrolysis with intravenous immunoglobulin in children. *J Am Acad Dermatol* 2002, **47**, 548-552.
 29. Prins C, Kerdel FA, Padilla RS, et al.— Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulin. *Arch Dermatol* 2003, **139**, 26-32.
 30. Bachot N, Revuz J, Roujeau JC.— Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 2003, **139**, 33-36.
 31. Trent JT, Kirsner RS, Romanelli P, et al.— Analysis of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis using SCORTEN. *Arch Dermatol* 2003, **139**, 39-43.
 32. Tas S, Simonart T.— Management of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome) : an update. *Dermatology* 2003, **206**, 353-356.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. Philippe Paquet, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, 4000 Liège.