

LES SYNDROMES SCAR MAJEURS

G.E. PIÉRARD (1, 2), M. LESUISSE (3), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (4)

RÉSUMÉ : Certaines toxidermies sont fréquentes et ont un décours indolent, alors que d'autres grèvent de manière sévère le pronostic vital. En revanche, les syndromes SCAR sont des toxidermies médicamenteuses graves qui sont rares, mais dont le pronostic vital est réservé. Ils concernent trois entités distinctes qui sont l'ancien syndrome de Lyell, actuellement identifié comme SJS-NET (syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique), le syndrome DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) et le syndrome AGEP (acute generalized exanthematous pustulosis).

MOTS-CLÉS : Syndrome SCAR - Nécrolyse épidermique toxique - Syndrome DRESS - Syndrome AGEP - Syndrome de Lyell - Toxidermie

THE MAJOR SCAR SYNDROMES

Summary : Some drug eruptions are frequent and follow an indolent course, while others prove to be life-threatening. By contrast, SCAR syndromes are serious skin drug reactions that are rare but their vital prognosis is affected. The three distinct entities of importance are the former Lyell's syndrome, now identified as SJS-TEN syndrome (Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis), the DRESS syndrome (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), and the AGEP syndrome (acute generalized exanthematous pustulosis).

KEYWORDS : SCAR syndrome - Toxic epidermal necrolysis - DRESS syndrome - AGEP syndrome - Lyell syndrome - Drug eruption

INTRODUCTION

Les éruptions muco-cutanées liées à des réactions médicamenteuses sont communes (1). Ces «maladies du progrès médical» touchent près de 2 % des patients sous traitement. Ces toxidermies diffèrent par leur aspect et leur sévérité, avec une majorité d'entre elles décrites comme des rashes maculeux, urticariens ou purpuriques (2). Certaines de ces réactions ont une origine immunitaire de nature allergique. D'une manière beaucoup plus exceptionnelle, les syndromes SCAR (severe cutaneous adverse reactions) regroupent des manifestations cutanées graves, parfois mortelles consécutives à une prise médicamenteuse (3). Parmi celles-ci, on distingue l'entité (SSJ-NET) syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique (4-7). Par ailleurs, on identifie le syndrome DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) et le syndrome AGEP (acute generalized exanthematous pustulosis) (1, 8). Compte tenu du risque vital qui peut être engagé et de la

capacité d'évolution de ces maladies, un diagnostic précoce et précis est requis (6). La distinction avec d'autres affections est également impérative, car confondre un de ces syndromes SCAR avec une autre dermatose à évolution moins dramatique est dommageable pour le patient qui peut alors se voir privé de traitements appropriés.

SYNDROME SJS-NET

Le SJS-NET est une maladie dermatologique aiguë très grave, majoritairement causée par la prise de médicaments et caractérisée par la destruction brutale de la couche superficielle de la peau et des muqueuses. La liste des médicaments impliqués est très longue, mais moins d'une dizaine de produits sont à l'origine de près de la moitié des cas en Europe. Ces médicaments à «haut risque» sont : l'allopurinol, les sulfamides anti-infectieux, la névirapine, la carbamazépine, la lamotrigine, le phénobarbital, la phénytoïne, les anti-inflammatoires non stéroïdiens dérivés de l'oxicam. Le SJS-NET est rare (environ 25 cas en Belgique par an), et relève d'une urgence vitale.

Le tableau du SJS-NET débute par des macules érythémateuses foncées qui progressent parfois jusqu'à atteindre près de 90 % de la surface corporelle. Par après, des bulles superficielles se forment suite au clivage de la partie haute de l'épiderme. Ce toit de bulles se détache, mettant à nu le derme. Habituellement, l'acmé de la sévérité du SJS-NET est atteinte en 4 à 6 jours (9). Ces constatations impliquent que le désordre

(1) Chargé de Cours honoraire, Laboratoire LABIC, Département des Sciences cliniques, Université de Liège et Service de Dermatopathologie, CHU de Liège, site du Sart Tilman, Liège, Belgique.

(2) Professeur honoraire, Université de Franche-Comté, Besançon, France.

(3) Chef de Service, CHR Citadelle, Service de Dermatologie, Liège, Belgique.

(4) Chargé de cours adjoind, Université de Liège. Collaborateur clinique, Service de Dermatopathologie et Consultant Service de Dermatologie, CHU de Liège, site du Sart Tilman, Liège, Belgique.

métabolique initial, s'il atteint d'abord les kératinocytes (10), devrait initier le mécanisme de l'apoptose au cours des jours précédant la formation clinique des bulles. Si un traitement devait cibler cette phase initiale d'origine médicamenteuse de la maladie, il n'existe apparemment pas de signe clinique annonciateur (7, 11-13). En d'autres termes, la phase clinique des premières bulles cutanées est, en réalité, une phase d'état de la pathologie. A cette phase bulleuse du syndrome SJS-NET, les lésions des muqueuses sont habituelles et très douloureuses (7, 14). Les pertes hydriques par les plaies, la déperdition calorique, les septicémies sont fréquentes et s'accompagnent parfois d'une pneumonie, d'une décompensation cardiaque et d'une insuffisance rénale (15, 16). La mortalité pour le SJS avoisine 10 %, alors qu'elle atteint 30 % dans la NET (6, 7). Les patients SJS-NET développent parfois des complications à long terme, en particulier des lésions oculaires.

De manière schématique, le SJS-NET évolue en deux phases principales. La phase aiguë, brutale, met en jeu le pronostic vital en fonction de la gravité des lésions cutanées et muqueuses. Aucun traitement d'efficacité prouvée n'est connu. Malgré une prise en charge symptomatique lourde, proche de celle des brûlures étendues, la mortalité s'aggrave de près de 10 % dans les semaines qui suivent par décompensation de maladies chroniques pré-existantes. La phase chronique où surviennent différentes séquelles, quasi constantes, touche la grande majorité des patients ayant échappé à la phase aiguë. Ces séquelles affectent le plus souvent la peau (xérose, altérations de la pigmentation et de la sudation), la bouche (sècheresse, altérations dentaires, anomalies de croissance de la deuxième dentition chez l'enfant), les organes génitaux, plus rarement le tube digestif et les bronches. Les yeux sont souvent atteints et porteurs des séquelles les plus graves par leur retentissement fonctionnel. Les séquelles de stress post-traumatique sont fréquentes.

Seules les molécules jugées responsables et les molécules chimiquement similaires doivent être contre-indiquées. Il n'y a aucune justification à contre-indiquer de principe tous les autres médicaments, même ceux réputés capables d'induire des réactions semblables, quand ils appartiennent à des catégories chimiques différentes.

En pratique, il faut suspecter un SJS-NET :

- devant un tableau d'éruption cutanée et/ou d'érosions des muqueuses;
- lors d'une altération importante de l'état général (hyperthermie supérieure à 39°C et asthénie);
- en présence de douleurs majeures, érosions post-bulleuses d'une ou de plusieurs muqueuses, vésicules et/ou bulles cutanées, décollement cutané au frottement (signe de Nikolsky);
- quand l'anamnèse témoigne d'une progression rapide.

Si les éléments mentionnés ci-dessus évoquent le diagnostic, il faut retenir les points suivants :

- il n'y a pas d'examen biologique ou d'imagerie permettant formellement le diagnostic;
- une biopsie cutanée avec examen histopathologique et immunopathologique est indispensable pour confirmer le diagnostic et pour écarter avec certitude d'autres maladies bulleuses dont la présentation clinique peut être voisine. Il faut cependant souligner certaines ressemblances avec une altération cutanée faisant suite à des prises de cytostatiques (17) ou une GVHR (Graft-Versus-Host Reaction) (18);
- le traitement est essentiellement symptomatique, aucun traitement à visée étiologique n'ayant fait preuve d'une efficacité démontrée.

SYNDROME DRESS

Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse DRESS est une toxidermie grave (2, 8, 19-21). Il débute souvent brutalement dans un contexte de fièvre élevée, par un exanthème et un œdème du visage et du cou. L'ensemble s'étend en une érythrodermie occasionnellement parsemée de pustules. L'atteinte des muqueuses est fréquente. L'éruption du DRESS est typiquement associée à des adénopathies, des perturbations de la formule sanguine caractérisées par une éosinophilie souvent considérable, une hyperlymphocytose, et un syndrome d'allure mononucléosique avec lymphocytes T atypiques. Il s'y ajoute des atteintes viscérales à type d'hépatite (cytolyse ou cholestase), de néphrite interstitielle, pancréatite, et de neuropathies. L'examen histopathologique peut parfois évoquer un lymphome cutané par la présence d'un épidermotropisme lymphoïde

et la présence d'atypies cellulaires. Le délai d'incubation est souvent plus long que pour d'autres toxidermies puisqu'il dépasse parfois plus de trois semaines. Les médicaments en cause sont principalement les anticomitiaux, les sulfamidés, l'allopurinol et la minocycline. Une prédisposition génétique et des influences virales (réactivation de HHV6, EBV, CMV) ont été évoquées dans la survenue du DRESS. L'évolution peut s'avérer fatale suite à l'hépatite. La guérison est lente à s'établir et nécessite souvent des mois.

Un examen histopathologique des lésions cutanées devrait pouvoir confirmer le diagnostic. Parfois, cependant, cet examen aboutit à un diagnostic erroné. Un lymphome ou une pemphigoïde bulleuse sont parfois proposés de manière erronée, avec des conséquences fâcheuses au plan thérapeutique. Il est impératif d'organiser un transfert rapide du patient vers un service hospitalier spécialisé. Le médecin doit, de plus, veiller à informer le patient et son entourage (2).

SYNDROME AGEP

La pustulose exanthématique aiguë AGEP se caractérise par l'installation brutale d'un érythème sur la face ou les grands plis. Ensuite, celui-ci se généralise dans un contexte fébrile en un érythème parsemé de centaines de micropustules non folliculaires. Un purpura est parfois associé; une hyperleucocytose à polynucléaires est presque constante (2, 22). Les pustules sont intra-épidermiques ou sous-cornées; elles sont accompagnées d'un infiltrat neutrophilique ou éosinophilique à disposition périvasculaire. Parfois, de petits foyers de nécrose des kératinocytes sont présents. Le principal diagnostic différentiel à évoquer est le psoriasis pustuleux. Le syndrome AGEP apparaît réactionnel à une prise médicamenteuse, fréquemment un antibiotique (ampicilline ou macrolide), dans un délai souvent court, inférieur à 48 heures, ce qui pourrait témoigner d'une sensibilisation préalable. D'autres médicaments tels que le diltiazem, la chloroquine et la terbinafine ont été imputés. L'érythème mercuriel, appelé le «baboon syndrome» est une forme d'AGEP particulière. Contrairement à un psoriasis pustuleux, l'évolution est rapidement résolutive, endéans 2 semaines, et est suivie d'une desquamation.

CONCLUSION

Les SCAR ont un pronostic réservé, mais restent heureusement rares. Le délai d'apparition d'une toxidermie SCAR est variable selon chaque syndrome, faisant suite à la prise du médicament incriminé. Le diagnostic doit être affûté et la responsabilité de la prise en charge thérapeutique doit être réservée à des collègues spécialisés, en milieu hospitalier.

BIBLIOGRAPHIE

1. Mockenhaupt M.— Epidemiology of cutaneous adverse drug reactions. *Chem Immunol Allergy*, 2012, **97**, 1-17.
2. Hermanns-Lê T, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Le spectre des toxidermies. *Rev Med Liege*, 2013, **68**, 44-50.
3. Hagen JW, Magro CM, Crowson AN.— Emerging adverse cutaneous drug reactions. *Dermatol Clin*, 2012, **30**, 695-730.
4. Paquet P, Piérard GE.— New insights in toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) : clinical considerations, pathobiology and targeted treatments revisited. *Drug Saf*, 2010, **33**, 189-212.
5. Piérard GE.— Toxic epidermal necrolysis. *Curr Drug Saf*, 2012, **7**, 331.
6. Piérard GE, Paquet P, Jennes S, Franchimont C.— The conundrum of toxic epidermal necrolysis. *Nova Science Publ., Inc., NY*, 2015, 1-162.
7. Piérard GE, Jennes S, Piérard-Franchimont C.— La nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), une urgence dramatique d'origine médicamenteuse. *Rev Med Liege*, 2016, **10**, 435-439.
8. Bouvresse S, Valeyrie-Allanore L, Ortonne N, et al.— Toxic epidermal necrolysis, DRESS, AGEP : do overlap cases exist? *Orphanet J Rare Dis*, 2012, **7**, 72.
9. Pereira FA, Mudgil AV, Rosmarin DM.— Toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol*, 2007, **56**, 181-200.
10. Paquet P, Delvenne P, Piérard GE.— Drug interactions with normal and TEN epidermal keratinocytes. *Curr Drug Saf*, 2012, **7**, 352-356.
11. Paquet P, Piérard GE.— Toxic epidermal necrolysis: revisiting the tentative link between early apoptosis and late necrosis. *Int J Mol Med*, 2007, **19**, 3-10.
12. Piérard-Franchimont C, Quatresooz P, Reginster MA, et al.— Imputabilité médicamenteuse dans les iatrogénies cutanées. *Rev Med Liege*, 2011, **66**, 474-477.
13. Wei C-Y, Ko T-M, Shen C-Y, et al.— A recent update of pharmacogenomics in drug-induced severe skin reactions. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2012, **27**, 132-141.
14. Harr T, French LE.— Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Chem Immunol Allergy*, 2012, **97**, 149-166.

15. Piérard GE, Paquet P.— Facing up to toxic epidermal necrolysis. *Expert Opin Pharmacother*, 2010, **11**, 2443-2446.
16. Jennes S, Piérard GE, Paquet P.— Deciphering supportive treatment strategies for toxic epidermal necrolysis. *Curr Drug Saf*, 2012, **7**, 361-366.
17. Piérard-Franchimont C, Lesuisse M, Humbert P, et al.— Toxic epidermal necrolysis and antifolate drugs in cancer chemotherapy. *Curr Drug Saf*, 2012, **7**, 357-360.
18. Piérard GE, Hermanns-Lê T, Paquet P, et al.— Toxic epidermal necrolysis and graft-versus-host reaction: revisiting a puzzling similarity. *ISRN Dermatol*, 2013, **2013**, 651590.
19. Bourguignon R, Piérard-Franchimont C, Paquet P, et al.— Syndrome DRESS à la sulfasalazine. *Rev Med Liege*, 2006, **61**, 643-648.
20. Miller Quidley A, Bookstaver PB, Gainey AB, et al.— Fatal clindamycin-induced drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. *Pharmacotherapy*, 2012, **32**, e387-392.
21. Walsh S, Diaz-Cano S, Higgins E, et al.— Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: is cutaneous phenotype a prognostic marker for outcome? A review of clinicopathological features of 27 cases. *Br J Dermatol*, 2013, **168**, 391-401.
22. Paquet P, Vandenbossche G, Nikkels A, et al.— Pustulose exanthématique aiguë généralisée due à un agent de contraste iodé pour radiodiagnostic. *Rev Med Liege*, 2009, **64**, 601-605.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr. G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège, Site Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
Email : gerald.pierard@ulg.ac.be