

Les réactions cutanées sévères induites par les médicaments

H. BOCQUET, J.C. ROUJEAU

RÉSUMÉ

Le syndrome de Lyell et le syndrome de Stevens-Johnson sont caractérisés par une nécrose de toute la hauteur de l'épiderme. Ils se manifestent par une éruption cutanée fébrile avec des macules purpuriques, des bulles flasques et un signe de nikolski associée à une atteinte muqueuse (oropharyngée, oculaire et anogénitale). Le syndrome de Stevens-Johnson correspond à la forme mineure de la maladie avec une surface décollée inférieure à 10 p. cent de la surface corporelle et une mortalité de 5 p. cent. La mortalité dans les syndromes de Lyell est de 30 p. cent. Le traitement est symptomatique. Les principaux médicaments responsables sont les antibiotiques avec les sulfamides antibactériens, les anticonvulsivants et les AINS de la famille des oxicams. Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) est une toxidermie d'individualisation plus récente qui comporte une éruption cutanée associée à une atteinte viscérale (adénopathie, hépatite, pneumopathie interstitielle, myocardite, néphrite...) et à des anomalies hématologiques (hyperéosinophilie supérieure à $1\ 500/\text{mm}^3$ et/ou présence de lymphocytes hyperbasophiles). En cas d'atteinte viscérale grave, les corticostéroïdes peuvent être utiles. La mortalité estimée est d'environ 10 p. cent. Les principaux médicaments responsables sont les anticonvulsivants, les sulfamides et la minocycline. Les vascularites induites par les médicaments sont rares, représentant 10 p. cent des vascularites. Leur diagnostic est un diagnostic d'exclusion. Les pustuloses exanthématisques aiguës généralisées sont caractérisées par la survenue brutale d'une érythème en nappe diffus recouvert d'un semis de pustules superficielles débutant le plus souvent sur le visage et dans les plis. Biologiquement, il existe une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles.

MOTS-CLÉS : Toxidermie – Syndrome Lyell – Syndrome de Stevens-Johnson – Pustulose exanthématique aiguë généralisée – Vascularite médicamenteuse.

SUMMARY

Severe drug-induced skin reactions. – Lyell and Stevens-Johnson syndromes are characterized by a necrosis of the full thickness of the epidermis. They present in the form of a febrile skin rash with spots, flaccid blisters and Nikolski's sign, associated with mucosal involvement (oropharyngeal, ocular and anogenital). Stevens-Johnson syndrome corresponds to a minor form of the disease with a detached surface representing less than 10 per cent of the total body surface and a mortality of 5 per cent. The mortality in Lyell syndromes is 30 per cent. Treatment is symptomatic. The main drugs responsible are antibiotics and antibacterial sulphonamides, anticonvulsants and the oxicam family of NSAIDs. The drug hypersensitivity syndrome or DRESS syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) is a more recently described toxidermia which comprises a skin rash associated with visceral involvement (lymphadenopathy, hepatitis, interstitial pneumonia, myocarditis, nephritis) and haematological abnormalities (eosinophilia greater than $1\ 500/\text{mm}^3$ and/or presence of hyperbasophilic lymphocytes). Corticosteroids can be useful in the case of serious visceral involvement. The mortality is approximately 10 per cent. The main drugs responsible are anticonvulsants, sulphonamides and minocycline. Drug-induced vasculitis is rare, representing 10 per cent of all forms of vasculitis. This is a diagnosis of exclusion. The acute generalized exanthematous pustulosis is characterized by sudden onset of diffuse erythema, covered by disseminated superficial pustules, generally starting on the face and skinfolds. The blood count reveals neutrophil polymorphonuclear leukocytosis.

KEY-WORDS : Drugrash – Lyell syndrome – Stevens-Johnson syndrome – Hypersensitivity syndrome – Acute generalized exanthematous pustulosis – Drug induced vasculitis.

Service de Dermatologie, Hôpital Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 CRÉTÉIL.

Tirés à part : Dr H. Bocquet.

Reçu le 28 janvier 1997.

BOCQUET H., ROUJEAU J.C. – Les réactions cutanées sévères induites par les médicaments. *Rev. fr. Allergol.*, 1997, **37** (5), 651-659.

L'incidence des effets secondaires médicamenteux est importante, en particulier celle des réactions cutanées (toxidermies). Chez 22 227 patients hospitalisés, l'incidence des toxidermies était de 2,2 p. cent [4]. Les réactions cutanées graves mettant potentiellement la vie en danger sont heureusement plus rares, estimées à 1 tous les 1000 patients hospitalisés [13]. Cette revue des toxidermies sévères se limite à celles ayant un tableau clinique cutané particulier à l'exclusion de l'angioœdème et de l'anaphylaxie qui sont bien connus des allergologues.

SYNDROME DE STEVENS-JOHNSON ET SYNDROME DE LYEYLL

Le syndrome de Lyell ou nécrolyse épidermique toxique (NET) et le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) sont des toxidermies rares mais graves, mettant en jeu le pronostic vital. Ces deux toxidermies font parties d'un même spectre. Le syndrome de Stevens-Johnson est caractérisé par un décollement cutané inférieur à 10 p. cent de la surface corporelle alors que dans le syndrome de Lyell, le décollement est supérieur à 30 p. cent. Entre 10 et 30 p. cent, le terme de syndrome de chevauchement SJS-NET est proposé [1].

Épidémiologie

L'incidence du syndrome de Lyell est estimée à 0,4 à 1,2 cas par millions de personnes et par an et celle du syndrome de Stevens-Johnson de 1 à 6 cas par millions de personnes et par an. Le rôle d'une infection jouant comme cofacteur a été postulé, mais il n'existe pas de donnée concluante en dehors de très rares cas liés à *Mycoplasma pneumoniae*. L'incidence plus importante de ces 2 toxidermies chez les patients séropositifs pour le VIH, estimée à 1 pour 1 000 personnes-années [14] fait poser à nouveau le problème d'interactions entre médicament, virus et peau. Le syndrome de Lyell est plus fréquent chez les patients greffés de moelle où sa prévalence est de 3 p. cent. S'il peut être la manifestation cutanée la plus sévère d'une réaction du greffon contre l'hôte aiguë (GVHa), dans 50 p. cent des cas les médicaments sont suspectés en l'absence d'autres signes de GVH associés. Plusieurs cas de syndrome de Lyell ont été rapportés chez des patients ayant un lupus érythémateux systémique, leur simultanéité semble trop fréquente pour être le fruit du hasard. Une grande proportion de syndromes de Lyell liés aux anti-convulsivants survenant chez des patients traités par radiothérapie ou neurochirurgie pour une lésion cérébrale amène à se demander s'il n'existe pas une augmentation du risque propre à certaines maladies [11].

Présentation clinique et évolution

Le délai d'apparition des symptômes par rapport au début du médicament est de 7 à 21 jours, plus court en cas de réintroduction. Ces deux affections débutent le plus souvent par un syndrome pseudogrippal fébrile accompagné de lésions muqueuses. Un érythème douloureux prédominant sur le haut du tronc et le visage survient quelques jours plus tard avec des macules purpuriques et parfois des pseudococardes atypiques planes. Plus rarement, il s'agit d'un érythème en nappe. Des bulles flasques confluentes donnent un aspect en linge mouillé (fig. 1). La mise à nu du derme est habituelle dans les formes les plus graves. En périphérie des lésions, la pression du doigt en zone érythémateuse provoque le détachement de l'épiderme (signe de Nikolsky). 90 p. cent des patients ont une atteinte muqueuse avec des érosions douloureuses puis des croûtes. L'atteinte de l'oropharynx entraîne une dysphagie importante. Les manifestations oculaires peuvent aller de l'hyperémie aux synéchies conjonctivales, plus rarement il existe une atteinte de la cornée à type de kératite ponctuée superficielle ou d'ulcération. La muqueuse génitale est souvent atteinte, plus rarement celle du tube digestif. Le décollement de la muqueuse bronchique est particulièrement grave avec une mortalité importante. Une atteinte rénale et hépatique sont possibles ainsi qu'une atteinte hématologique avec neutropénie, thrombopénie mais sans éosinophilie.

L'examen histologique confirme le diagnostic et permet d'éliminer les autres maladies bulleuses. Elle montre une nécrose de tout l'épiderme avec une réaction inflammatoire minime.

Évolution et traitement

Les complications sont celles des grands brûlés avec des troubles électrolytiques liés à la perte transépidermique de fluides et un risque accru d'infections, notamment à point de départ cutané. En cas d'évolution favorable, la réépidermisation se fait en 3 semaines environ, la cicatrisation des lésions muqueuses est un peu plus longue.

La mortalité dans les syndromes de Stevens-Johnson est de 5 p. cent, celle des syndromes de Lyell et des syndromes de chevauchement SJS-NET est de 30 p. cent. Le sepsis est la principale cause de décès. Les principaux facteurs de mauvais pronostic sont le pourcentage de surface décollée supérieur à 30 p. cent, hyperglycémie supérieure à 13,9 mmol/L et indice de gravité simplifié II supérieur à 22 (score utilisé en réanimation calculé à J1 à partir de 17 paramètres cliniques et biologiques permettant une estimation rapide du risque de décès). Une hypoxie inférieure à 80 mmHg dans les 48 premières heures est éga-



Fig. 1. – Syndrome de Lyell avec macules purpuriques et bulles flasques confluentes.



Fig. 2. – Pustulose exanthématique aiguë généralisée avec décollement superficiel par coalescence de pustules.

lement de mauvais pronostic, témoignant le plus souvent d'un décollement de la muqueuse bronchique.

En pratique, il importe de ne pas méconnaître un syndrome de Lyell débutant devant tout érythème fébrile en recherchant des lésions muqueuses ou des bulles débutantes afin d'arrêter le(s) médicament(s) imputable(s) et de transférer le patient dans une unité spécialisée ou dans un centre de brûlés. Le traitement est symptomatique. Il n'existe pas actuellement de traitement spécifique du syndrome de Lyell. Les corticoïdes prônés par certaines équipes n'ont pas fait l'objet d'études contrôlées. Les études rétrospectives ne montrent pas de bénéfices de la corticothérapie voire une plus grande morbidité et mortalité dans les formes les plus étendues. Aussi, nous les déconseillons. D'autres traitements, ciclosporine, plasmaphérèses, cyclophosphamide, anticorps monoclonaux ont fait l'objet de publications isolées d'interprétation difficile.

Diagnostics différentiels

Chez les enfants, l'épidermolyse staphylococcique superficielle ou « staphylococcal scaled skin syndrome » (SSSS) liée à l'action exfoliante d'une toxine produite par le staphylocoque doré est le principal diagnostic différentiel du NET, l'examen clinique et l'examen histologique qui montre un clivage superficiel dans la couche granuleuse redressent le diagnostic. D'autres toxidermies peu-

vent aussi être trompeuses. Un décollement superficiel par coalescence des pustules peut être observé dans la pustulose exanthématique aiguë généralisée (fig. 2). Dans les syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse, une desquamation cutanée importante peut être prise à tort pour un décollement cutané (tableau I). Les autres diagnostics différentiels incluent les brûlures thermiques ou caustiques, les bulles de pression lors de comas prolongés et les dermatoses bulleuses autoimmunes avec notamment le pemphigus paranéoplasique et la dermatose bulleuse à IgA linéaire, l'IFD rétablit le diagnostic. Le principal diagnostic différentiel du syndrome de Stevens-Johnson est l'érythème polymorphe majeur où les cocardes principalement localisées aux extrémités sont typiques avec 3 anneaux concentriques ou atypiques en relief alors que dans le syndrome de Stevens-Johnson, les lésions localisées préférentiellement à la partie supérieure du thorax et à la racine des membres sont des macules purpuriques ou des cocardes atypiques planes.

Médicaments imputables

La plupart des syndrome de Lyell sont secondaires à la prise de médicaments. Dans moins de 5 p. cent des cas, aucune prise médicamenteuse n'est trouvée. Pour le syndrome de Stevens-Johnson, une relation avec un médicament n'est trouvée que dans 50 p. cent des cas environ dans la littérature, probablement à cause de la confu-

Tableau I. - Tableaux cliniques et paracliniques de toxidermies sévères sélectionnées

	SJS/NET	Syndrome d'hypersensibilité	PEAG
Délai d'apparition habituel	1-3 semaines	2-6 semaines	48 heures
Durée habituelle	1-3 semaines	plusieurs semaines	< 1 semaine
Fièvre	+++	+++	+++
Papules infiltrées	-	+++	++
Nodules	-	-	-
Œdème facial	-	+++	++
Pustules	-	+/-	+++
Bulles	+++	+/- *	+ *
Cocardes atypiques	+++	+/-	+/-
Atteintes muqueuses	+++	+/-	+/-
Examen histologique	nécrose épidermique	infiltrat lymphocytaire	pustules sous cornées
Adénopathies	-	+++	+
Hépatite	+/-	+++	+/-
Autres atteintes viscérales	+++ **	+++ ***	+
Neutrophiles	↓	Nl or ↑	↑↑↑
Éosinophiles	Nl	↑↑↑	↑
Lymphocytes atypiques	-	++	+/-

PEAG : pustulose aiguë généralisée. NET : nécrolyse épidermique toxique. SJS : syndrome de Stevens-Johnson

* Bulles tendues. ** nécrose trachéobronchique, tubulonéphrite. Nl : normal. *** néphrite interstitielle, pneumonie interstitielle, myocardite, thyroïdite

sion qui existe entre ce syndrome et l'érythème polymorphe majeur. Dans les études plus récentes, une cause médicamenteuse est établie dans environ 70 p. cent des cas, suspectée dans 20 p. cent aussi bien pour le SJS que pour le syndrome de Lyell. Les sulfamides antibactériens sont les médicaments avec le risque le plus élevé (risque relatif brut (RRb) = 172). Le triméthoprime-sulfaméthoxazole est responsable de 69 p. cent des cas de cette classe médicamenteuse. Parmi les agents anti-infectieux non sulfamides inducteurs de NET ou de SJS, se trouvent les pénicillines (RRc (corrigé) = 6,7), les céphalosporines (RRc = 14), les quinolones (RRc = 10), les tétracyclines (RRc = 8,1), les macrolides (RRc = 5,7) et les antifongiques imidazolés (RRb = 24). Les anti-convulsivants ont un risque relatif qui varie de 25 à 90 : carbamazépine (RRc = 90), phénobarbital (RRc = 45), phénytoïne (RRc = 53), acide valproïque (RRc = 25). Les principaux AINS inducteurs de NET ou de SJS sont les oxicams (RRc = 72) alors que les risques de l'acide propionique, du diclofenac et des pyrazolones sont respectivement de 1,7, 2,8 et 2. L'allopurinol a un RRc de 52. La chlormézanone qui vient d'être retirée du marché français avait un risque de 62. Dans cette étude, la corticothérapie a un risque relatif corrigé non négligeable de 54 [12].

SYNDROME D'HYPERSENSIBILITÉ MÉDICAMENTEUSE OU DRESS SYNDROME (« DRUG RASH WITH EOSINOPHILIA AND SYSTEMIC SYMPTOMS »)

Bien que la plupart des toxidermies soient considérées comme des réactions d'hypersensibilité, le terme de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse est réservé à une réaction idiosyncrasique spécifique sévère qui associe une éruption cutanée sévère à une atteinte viscérale (adénopathies, hépatite, pneumopathie...) et à des anomalies hématologiques (hyperéosinophilie > $1,5 \times 10^9/L$ et/ou lymphocytes hyperbasophiles) [5, 6].

Présentation clinique

Le délai d'apparition des symptômes par rapport au début du traitement est de 2 à 6 semaines, plus long que dans les autres toxidermies. L'éruption cutanée et la fièvre sont le plus souvent les premiers signes avec un érythème maculopapuleux touchant d'abord la partie supérieure du corps. L'éruption a tendance à s'infiltrer (fig. 3) et à s'indurer avec une accentuation œdémateuse folliculaire. Des vésicules et des bulles tendues peuvent être induites par l'œdème dermique. Un

œdème de la face, plus marqué dans les régions périorbitaires est évocateur du diagnostic. Des pustules stériles et des cocardes atypiques peuvent être observées. Une atteinte muqueuse n'est pas rare avec chéilite, érosions, érythème pharyngé et hyperplasie des amygdales. L'examen histologique cutané montre un infiltrat lymphocytaire, parfois dense, voire épidermotrope simulant un mycosis fongoïde. Les adénopathies sensibles dans plusieurs territoires sont fréquentes. L'atteinte hépatique est l'atteinte viscérale la plus fréquente avec le plus souvent une augmentation isolée des transaminases. Des atteintes plus graves avec hépatite fulminante peuvent se voir, elles sont la principale cause de mortalité [17]. Les autres atteintes viscérales sont les néphrites interstitielles, les pneumopathies interstitielles à éosinophiles, les périocardites, les myocardites à éosinophiles et les thyroïdites. Certaines de ces manifestations peuvent être létales. L'atteinte hématologique comprend une hyperleucocytose, une hyperéosinophilie et la présence de lymphocytes hyperbasophiles. L'hyperleucocytose peut être considérable atteignant parfois $50 \times 10^9/L$ avec une éosinophilie supérieure à $20 \times 10^9/L$.

Évolution et traitement

Après l'arrêt du médicament responsable, la guérison est habituellement totale mais les symptômes peuvent persister pendant plusieurs semaines. Les manifestations cutanées répondent habituellement bien aux dermocorticoïdes de niveau I ou II. Quand il existe une atteinte viscérale qui met la vie en danger, les corticoïdes par voie systémique sont utilisés bien que cette indication de la corticothérapie générale n'ait fait l'objet d'aucune étude contrôlée. Une corticodépendance avec une rechute lors de la décroissance des corticoïdes n'est pas exceptionnelle. Les syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse restent graves puisque la mortalité est estimée à 10 p. cent. La survenue d'un lymphome dans les suites d'un syndrome d'hypersensibilité après une période quiescente semble rare. La relation entre la réaction aiguë et le développement ultérieur d'un lymphome n'est pas claire.

Diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels sont les autres toxidermies (tableau I). Lorsque les lésions sont vésiculobulleuses, elles peuvent prêter à confusion avec un syndrome de Lyell mais le caractère tendu des bulles et l'absence de nécrose épidermique à l'examen histologique rétablissent le diagnostic. Dans les formes pustuleuses, le syndrome d'hypersensibilité médicamenteux diffère de la pustulose exanthématique aiguë généralisée où les pustules

sont plus nombreuses et prédominent dans les grands plis. Les autres diagnostics différentiels sont les infections virales (EBV, CMV, hépatite virale, VIH), les lymphomes, les syndromes hyperéosinophiliques idiopathiques, les lymphadénopathies angioimmunoblastiques et les pseudolymphomes médicamenteux. Ces derniers se différencient du syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse par leurs délai d'apparition plus insidieux et leur présentation clinique : nodules ou plaques infiltrées sans signes généraux, ni autres atteintes viscérales.

Médicaments imputables

Les anticonvulsivants aromatiques sont la plus fréquente cause de syndromes d'hypersensibilité qui ont d'ailleurs été d'abord rapportés avec la phénytoïne. Un grand nombre de cas a été décrit mais des données sur l'incidence manquent. Certains auteurs estiment le risque dans la population globale de 1 pour 1 000 à 1 pour 10 000 expositions [8]. La phénytoïne mais aussi le phénobarbital et la carbamazépine peuvent induire des syndromes d'hypersensibilité. Une réaction croisée entre ces 3 médicaments est possible. Ils sont en effet métabolisés par le cytochrome P450 en un métabolite arène oxide commun. Ce métabolite est normalement détoxifié par une époxide hydrolase. Un déficit de cette enzyme entraîne l'accumulation de métabolites toxiques perturbant la fonction cellulaire et/ou initiant une réponse immune. Ce défaut de détoxification semble être constitutionnel et transmis selon le mode autosomique dominant [8, 16]. Cela explique les cas familiaux et peut-être la prédisposition raciale, la majorité des cas étant décrits chez les noirs. Une autre cause fréquente de syndrome d'hypersensibilité est représentée par les sulfonamides antibactériens avec en particulier la dapsonne et la sulfasalazine. Un phénotype acétyleur lent et une sensibilité augmentée des lymphocytes aux métabolites hydroxylamines *in vitro* sont associés à un risque plus important de développer un syndrome d'hypersensibilité aux sulfamides [15]. Les autres médicaments imputables sont la minocycline, la zalcitabine, les inhibiteurs calciques, l'allopurinol et le mexiletine. La fréquence des syndromes d'hypersensibilité induits par ces médicaments est inconnue mais probablement moins importante qu'avec les anticonvulsivants et les sulfonamides.

Afin de diminuer l'ambiguïté de la dénomination de « syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse » et pour améliorer la communication médicale sur cette réaction médicamenteuse sévère, nous proposons le terme de DRESS syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms).

VASCULARITES ET MALADIE SÉRIQUE

Les vascularites caractérisées par l'inflammation et la nécrose de la paroi vasculaire peuvent avoir plusieurs causes. Les médicaments en sont une mais ils sont, contrairement aux idées reçues, une cause rare de vascularite, responsables d'environ 10 p. cent des vascularites cutanées. Les petits vaisseaux sont préférentiellement atteints. Le mécanisme supposé de ces vascularites est le résultat d'anticorps dirigés contre l'haptène médicamenteux [7]. La maladie sérique, d'abord décrite avec du sérum de cheval est une réaction de type III avec dépôt de complexes immuns dans la paroi des vaisseaux, activation du complément et recrutement de granulocytes.

Présentation clinique

Typiquement, la *vascularite* cutanée se traduit par des papules purpuriques infiltrées sur les membres inférieurs mais elle peut être plus diffuse. Moins souvent des bulles hémorragiques, des ulcérations, des nodules, une urticaire, une maladie de Raynaud ou des nécroses digitales surviennent. D'autres organes comme le rein, le tube digestif, le foie ou le système nerveux peuvent être atteints par la vascularite, pouvant mettre la vie en jeu. L'examen histologique montre une vascularite leucocytoclasique. L'immunofluorescence directe montre un dépôt de C3 et d'IgM dans la paroi des capillaires. Le délai d'apparition de la vascularite par rapport au début du traitement est classiquement de 7 à 21 jours.

La *maladie sérique* a une présentation clinique plus stéréotypée avec typiquement un érythème atteignant d'abord les parties latérales des doigts, les mains et les pieds. L'éruption devient ensuite plus diffuse, le plus souvent maculopapuleuse, plus rarement urticarienne. La fièvre est fréquente. Les atteintes articulaires avec arthralgies et arthrites sont les manifestations associées les plus fréquentes. Une autre atteinte viscérale (rénale, tube digestif...) est présente chez 50 p. cent des patients. La maladie sérique est caractérisée par une diminution du complément sérique, C3 et C4. Elle survient 8 à 14 jours après la première exposition au médicament responsable [3].

Diagnostics différentiels

Les vascularites médicamenteuses sont un diagnostic d'exclusion. Les autres causes de vascularite doivent être éliminées comme les infections (méningococcémie, endocardite bactérienne, hépatite B et C...), les désordres lymphoprolifératifs, les purpuras immunologiques (cryoglobulinémie, LES, polyarthrite rhumatoïde...), le purpura rhumatoïde et certaines vascularites systémiques (périartérite noueuse, maladie de Wegener...).



Fig. 3. – Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec papules érythémateuses œdémateuses.



Fig. 4. – Œdème du visage et pustules dans une pustulose exanthématique aiguë généralisée

Évolution et traitement

Après l'arrêt du médicament responsable, la guérison est habituellement rapide. Quelquefois, les corticoïdes par voie systémique peuvent être utiles.

Médicaments imputables

Les médicaments le plus souvent responsables de vascularites sont les pénicillines, les aminopénicillines, les sulfamides, les diurétiques thiazi-

diques, l'allopurinol, les pyrazolés, la phénytoïne, le propylthiouracile [18]. Le propylthiouracile est responsable d'une vascularite particulière avec un purpura atteignant préférentiellement le visage et les lobes des oreilles et la présence de facteurs antinucléaires.

La *maladie sérique*, initialement décrite avec le sérum de cheval antidiphthérique est rapportée avec les immunoglobulines antithymocytes de cheval et le vaccin antirabique. Des « pseudo » maladies sériques ayant la même présentation clinique que la maladie sérique mais un complément

sérique normal ont été décrites notamment avec le céfador, la minocycline, les pénicillines, le propranolol et la streptokinase [9].

PUSTULOSE EXANTHÉMATIQUE AIGÜE GÉNÉRALISÉE

La pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) est une toxidermie rare dont l'individualisation remonte à 1980. Il n'existe pas à l'heure actuelle de données concernant son incidence [2, 10].

Présentation clinique

La pustulose exanthématique aiguë généralisée est une toxidermie caractérisée par la survenue brutale d'un érythème en nappe oedémateux diffus rapidement couvert d'un semis de pustules superficielles de petite taille (< 5mm) prédominant sur le tronc et les grands plis. Cette éruption cutanée débute le plus souvent sur le visage ou dans les plis et se généralise en quelques heures. Des cocardes atypiques, des vésicules et des bulles tendues par l'oedème peuvent être observées ainsi que des lésions purpuriques. Un oedème du visage est présent chez un tiers des patients (fig. 4). Les lésions muqueuses sont rares, il s'agit le plus souvent d'érosions buccales et de la langue. La fièvre est habituelle, contemporaine de l'éruption. Biologiquement, il existe une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles avec plus de $7 \times 10^9/L$ polynucléaires neutrophiles. Dans un tiers des cas, une hyperéosinophilie d'entraînement, en rapport avec l'hyperleucocytose, est présente, le plus souvent modérée, exceptionnellement supérieure $1,5 \times 10^9/L$. Une atteinte hépatique est rare, par contre une insuffisance rénale aiguë transitoire est rapportée chez un tiers des patients. L'examen bactériologique du contenu des pustules est stérile. L'examen histologique montre des pustules sous cornées, intraépidermiques qui peuvent

s'accompagner d'un oedème du derme superficiel, d'une vascularite, d'un infiltrat éosinophile péri-vasculaire et d'une nécrose des kératinocytes.

Diagnostics différentiels

Outre les différentes toxidermies déjà évoquées ci-dessus, le principal diagnostic différentiel est le psoriasis aiguë pustuleux. Le polymorphisme lésionnel, la brutalité de l'éruption, l'histologie et l'histoire médicamenteuse permettent de les différencier. Le terrain psoriasique semble cependant être un facteur prédisposant aux PEAG, sa fréquence étant plus élevée dans ce type de toxidermie que dans la population générale (17 p. cent vs 3 p. cent).

Évolution

L'évolution est spontanément favorable en moins de 15 jours avec persistance de la fièvre pendant une semaine environ et desquamation superficielle, assez caractéristique.

Médicaments responsables

Un des traits remarquables des PEAG est le délai très court entre le début de l'éruption et le début du traitement, le plus souvent inférieur à 2 jours, quelquefois de quelques heures, correspondant probablement à une sensibilisation préalable. Plus rarement ; le délai est plus long de 7 à 21 jours, correspondant vraisemblablement à une première exposition. Une autre explication possible de ces délais courts est la précipitation de l'éruption cutanée par une infection virale non identifiée. Les principaux médicaments inducteurs sont les antibiotiques avec essentiellement les pénicillines et les macrolides. Plus rarement, les inhibiteurs calciques, la carbamazépine, les cyclines, le paracétamol.... Des PEAG après application de topiques sont possibles, le plus classique est l'érythème mercuriel mais les AINS comme le bufexamac peuvent aussi en induire.

RÉFÉRENCES

1. Bastuji-Garin S., Rzany B., Stern R., Shear N., Naldi L., Roujeau J.C. - Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch. Dermatol.*, 1993, 129, 92-96.
2. Beylot C., Bioulac P., Doutre M.S. - Pustuloses exanthématiques aiguës généralisées. A propos de 4 cas. *Ann. Dermatol. Vénereol.*, 1980, 107, 37-48.
3. Bielory L., Yancey K.B., Young N.S., Frank M.M., Lawley T.J. - Cutaneous manifestations of serum sickness in patients receiving antithymocyte globulin. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1985, 13, 411-417.
4. Bigby M., Jick S., Arndt K. - Drug-induced cutaneous reactions: a report from the Boston Cooperative Drug Surveillance Program on 15438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA*, 1986, 256, 3358-3363.
5. Bonnetblanc J.M. - Drug hypersensitivity syndrome. *Dermatology*, 1993, 187, 84-85.
6. Callot V., Roujeau J.C., Bagot M. et coll. - Drug-induced pseudolymphoma and hypersensitivity syndrome: two different clinical entities. *Arch. Dermatol.*, 1996, 132, 1315-1321.

7. Dubost J.J., Souteyrand P., Sauvezie B. – Drug-induced vasculitides. *Baillières Clin. Rheumatol.*, 1991, 5, 119-138.
8. Gennis M., Vemuri R., Burns E. et coll. – Familial occurrence of hypersensitivity to phenytoin. *Am. J. Med.*, 1991, 91, 631-634.
9. Platt R., Dreis M.W., Kennedy D.L., Kuritsky J.N. – Serum sickness-like reactions to amoxicillin, cefaclor, cephalexin, and trimethoprim-sulfamethoxazole. *J. Inf. Dis.*, 1988, 158, 474-477.
10. Roujeau J.C., Bioulac-Sage P., Bourseau C. et coll. – Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cas. *Arch. Dermatol.*, 1991, 127, 1333-1338.
11. Roujeau J.C., Chosidow O., Saiag P., Guillaume J.C. – Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1990, 23, 1039-1058.
12. Roujeau J.C., Kelly J.P., Naldi L. et coll. – Medication use and risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 333, 1600-1607.
13. Roujeau J.C., Stern R.S. – Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N. Engl. J. Med.*, 1994, 331, 1272-1285.
14. Rzany B., Mockenhaupt M., Stoker U. – Incidence of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome in Germany. *Arch. Dermatol.*, 1993, 129, 1059.
15. Shear N., Spielberg S., Grant D. et coll. – Differences in metabolism of sulfonamides predisposing to idiosyncratic toxicity. *Ann Intern Med.*, 1986, 105, 179-184.
16. Shear N., Spielberg S. – Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. In vitro assessment of risk. *J. Clin. Invest.*, 1988, 82, 1826-1832.
17. Silverman A., Fairley J., Wong C. – Cutaneous and immunologic reactions to phenytoin. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1988, 18, 721-741.
18. Zürcher K., Krebs A. – Cutaneous drug reactions. An integral synopsis of today's systemic drugs. 2nd ed. Basel : Karger, 1992, 349-352.



RÉANIMATION, SOINS INTENSIFS, MÉDECINE D'URGENCE

Rédaction : 31, bd de Latour-Maubourg, 75343 PARIS Cedex 07

Tél. : 01 40 62 64 00 – Télécopie : 01 45 55 69 20

Administration – Abonnements – Publicité : 15, rue Saint-Benoît, 75278 PARIS Cedex 06

Tél. : 01 45 48 42 60 – Télécopie : 01 45 44 81 55

ABONNEMENTS

(4 numéros par an)

FRANCE : 1 210 F – Étudiant : 245 F
ÉTRANGER : 1 560 FF – Étudiant : 310 FF

Les abonnements sont payables au comptant et ne sont mis en service qu'après réception du règlement.

Les chèques bancaires en provenance de l'étranger devront être adressés au compte n° 11077700200 CRÉDIT DU NORD (Paris XIV^e).

Checks drawn on banks in countries other than France should be made payable to account number 11077700200 CRÉDIT DU NORD (Paris XIV^e).