

Les réactions médicamenteuses cutanées sévères

L. Arlettaz, E. Dayer, Institut Central (ICHV), Hôpital du Valais, Sion

SCARs = Severe Cutaneous Adverse Reactions

L'acronyme **SCAR** a été proposé dans les années 1980 pour définir des allergies médicamenteuses cutanées retardées sévères (DRESS, SJS/TEN et AGEP) [1]. Ces réactions impliquent toutes une réponse immunitaire cellulaire T retardée. La clinique de chaque SCAR dépend de l'implication des différents sous-types de lymphocytes T effecteurs [2].

DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Syndrom)

Clinique : la réaction allergique commence **3 à 6 semaines** après le début du traitement incriminé, avec une fièvre, suivie d'un rash, d'une baisse de l'EG, avec hépatite + néphrite, etc. Dans la majorité des cas, on trouve une éosinophilie. L'atteinte cutanée peut correspondre à un rash maculo-papulaire « classique », avec dans 30 % des cas, une atteinte muqueuse, et/ou une éruption centro-faciale associée à un œdème du visage. La mortalité approche les 10 % (atteinte hépatique) [3].

Immunologie : implication préférentielle de lymphocytes sécrétant des cytokines chémoattractantes pour les éosinophiles (IL4, IL5, ...)

Les critères diagnostiques (non validés) sont présentés dans le tableau 1.

1	rash apparaissant plus de 3 semaines après l'introduction du médicament
2	symptômes cliniques se poursuivant 2 semaines après l'arrêt du médicament
3	fièvre (> 38°C)
4	ALAT>100 U/L ou atteinte d'un autre organe (par exemple néphrite interstitielle)
5	anomalies leucocytaires (au moins une) : a. leucocytose (>11x10 ⁹ /L) b. lymphocytose atypique (>5%) c. éosinophilie (>1.5x10 ⁹ /L)
6	adénopathies
7	réactivation du virus herpès HHV-6

DRESS typique si 7 critères. Atypique si critères 1 à 5 seulement.

Tableau 1 : Critères diagnostiques de DRESS / DIHS

Prise en charge : interruption immédiate de tous les traitements potentiellement incriminés. Les stéroïdes sont proposés à la dose de 1mg/kg/j, sévères progressivement sur plusieurs semaines (3-6 mois). Il y a un risque de récurrence à l'arrêt du traitement, probablement en lien avec une réactivation virale (HHV-6) qui est caractéristique du DRESS.

Pour retrouver le médicament incriminé, des tests allergologiques doivent être effectués. Le médicament responsable doit être évité à vie.

SJS/TEN (Stevens Johnson Syndrom / Toxic Epidermal Necrolysis)

Clinique : les symptômes débutent dans les **7 à 21 jours** après le début du traitement, avec un état fébrile, suivi de lésions érythémateuses, débutant sur le torse, la face. L'atteinte des muqueuses est quasi toujours présente. En quelques heures, les lésions deviennent nécrotiques, avec décollement cutané. Selon l'étendue du décollement, on parle de SJS (<10 %) ou de TEN (>30 %) [4].

Immunologie : implication préférentielle de lymphocytes T cytotoxiques (granzyme, perforine, ...)

Le diagnostic est clinique. **La prise en charge** implique l'arrêt immédiat de tous les médicaments suspects. Les patients nécessitent le plus souvent un soutien intensif. Les stéroïdes semblent peu utiles, sauf dans les cas peu sévères. Les IVIG à très hautes doses (3-4g/kg) pourraient aider. La mortalité dépend de plusieurs facteurs, mais dépasse les 30 % pour les TEN.

AGEP (Acute Generalised Exanthematous Pustulosis)

Clinique : les symptômes débutent rapidement après l'introduction du médicament incriminé (**1-3j**), par de la fièvre, suivie rapidement d'un rash avec œdème, plutôt douloureux. Puis un grand nombre de pustules millimétriques apparaissent.

Le diagnostic est clinique. **La prise en charge** implique l'arrêt immédiat de tous les médicaments possiblement impliqués. L'évolution est en principe auto-limitée dans les 15 jours, avec traitements topiques (émollients, dermo-corticostéroïdes).

Bilan allergologique

Pour les 3 types de réaction, un bilan allergologique adapté doit être effectué afin de retrouver le médicament incriminé, **qui doit absolument être évité à vie**. Les tests cutanés sont contre-indiqués pour le SJS/TEN en raison du risque de récurrence de la réaction allergique. Pour le DRESS et pour l'AGEP

des tests cutanés sont parfois effectués (patch, IDR). Sinon, on utilise des tests in-vitro, comme les TTL (test de transformation lymphocytaires), disponibles pour certains médicaments [3-5].

	DRESS	SJS/TEN	AGEP
Incidence	1/1'000 à 1/10'000 pour traitements anti-épileptiques	1-2 cas par millions d'habitants par an	1-5 cas par millions d'habitants par an
Début de l'éruption	3-6 semaines	1-3 semaines	1-3 jours
Durée de l'éruption	Plusieurs semaines/mois	2-3 semaines	1-2 semaines
Fièvre	+++	+++	+++
Lésions cutanées	Eruption maculo-papulaire, atteinte centro-faciale, dermatite exfoliative, bulles, parfois lésions-cibles	Bulles, lésions cibles atypiques et érosions muco-cutanées, nécrose étendue	Erythème facial, pustules non folliculaires multiples, atteinte muqueuse possible
ADP / Hépatite	+++ / +++	- / ++	+ / ++
Autres organes touchés	Rein, poumon, myocarde, thyroïde, intestins, rarement SNC	Néphrite tubulaire, nécrose trachéo-bronchique	Possible
Neutro / Eosino	↑ / ↑↑↑	↓ / -	↑↑↑ / ↑
Lymphocytose atypique	↑	-	-
Mortalité	10 %	5-35 %	1-5 %

Tableau 2 : Les caractéristiques des SCARs

DRESS	SJS/TEN	AGEP
Anti-épileptiques • carbamazépine • lamotrigine • phénobarbital • phénytoïne Abacavir Allopurinol Dapsone Mexilétine Minocycline Névirapine Sulfaméthoxazole Sulfasalazine Vancomycine	Allopurinol Sulfamidés antibiotiques Anti-épileptiques • carbamazépine • lamotrigine • phénobarbital • phénytoïne AINS oxicam (piroxicam) AINS arylacétique (diclofénac) Névirapine Céphalosporines Macrolides Quinolones Tétracyclines	Aminopénicillines Anti-épileptiques AINS Stéroïdes Diltiazem Hydroxychloroquine Macrolides Pristinamycine Quinolones Sulfamidés Terbinafine
<i>Rares cas décrits pour de nombreux autres médicaments</i>	<i>Rares cas décrits pour de nombreux autres médicaments</i>	<i>Rares cas décrits pour de nombreux autres médicaments</i>

Tableau 3 : Médicaments les plus fréquemment impliqués

Références

- [1] Shiohara T et al. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *British Journal of Dermatology* 2007 ;156 :1045-1092
- [2] Caubet JCC et al. Educational case series: Mechanisms of drug allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 559-567
- [3] Husein Z et al. DRESS syndrome Part I + II. *Clinical perspectives J Am Acad Dermatol* 2013 ;68 :693 e1-e14
- [4] Harr T and, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2010, 5:39
- [5] Speckaert MM et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: an overview of the clinical, immunological and diagnostic concepts. *Eur J Dermatol* 2010; 20 (4): 425-33

Personnes de contact

Dr Lionel Arlettaz
Dr Eric Dayer

lionel.arlettaz@hopitalvs.ch
eric.dayer@hopitalvs.ch