

DERMATOLOGIE

Conférences Scientifiques^{MC}

TEL QUE PRÉSENTÉ LORS DES

CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES DE LA

DIVISION DE DERMATOLOGIE,

CENTRE UNIVERSITAIRE DE SANTÉ MCGILL

Une revue du syndrome de Stevens-Johnson et de la nécrolyse épidermique toxique

Par TRACEY BROWN-MAHER, MD, et KHUE NGUYEN, MD, FRCPC

Le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) a été décrit pour la première fois en 1922 par Stevens et Johnson comme une « atteinte muqueuse sévère ». À cette époque, on l'avait observé chez des enfants présentant de la fièvre, une stomatite, une atteinte oculaire sévère et une éruption cutanée disséminée de macules distinctes rouge sombre¹. La nécrolyse épidermique toxique (NET) ou le syndrome de Lyell a été décrite pour la première fois en 1956 par Lyell, sur la base de son expérience avec des adultes qui présentèrent une nécrolyse épidermique étendue, à début brutal, et une érythrodermie bulleuse marquée¹. Le SSJ et la NET sont des réactions cutanées d'hypersensibilité rares, potentiellement mortelles, habituellement d'origine médicamenteuse et moins souvent d'origine infectieuse. Les deux syndromes sont caractérisés par des macules irrégulières s'étendant rapidement (lésions en cocarde), des lésions muqueuses au moins bifocales et des lésions épidermiques. La surface d'épiderme nécrosé dans le SSJ est < 10 %, alors que dans la NET, elle est > 30 %. Un syndrome chevauchant se caractérise par une atteinte cutanée de 10 à 30 %. Des symptômes constitutionnels et une extension viscérale sont fréquents. Le taux de mortalité est plus élevé pour la NET (30 %) que pour le SSJ (1-5 %)² et approche 50 % chez les patients âgés³. Dans ce numéro de *Dermatologie – Conférences scientifiques*, nous examinons le SSJ et la NET ainsi que les données sur les traitements actifs, incluant l'immunoglobine intraveineuse (IGIV).

Epidémiologie et étiologie

L'incidence du SSJ et de la NET est d'environ 2 à 3 cas pour une population de 1 million par année. Le SSJ est plus fréquent que la NET selon un rapport de 3:1¹. Les femmes sont touchées deux fois plus fréquemment que les hommes, et les adultes sont affectés plus fréquemment que les enfants¹. L'incidence est également trois fois plus élevée dans la population infectée par le virus d'immunodéficience humaine (VIH). Les patients présentant une réaction du greffon contre l'hôte peuvent également être affectés de préférence aux autres^{1,4,5}.

Le SSJ-NET a des étiologies multiples. Il peut être idiopathique, secondaire à des maladies infectieuses (y compris le VIH) qui activent le système immunitaire, mais est plus fréquemment d'origine médicamenteuse. Moins de 5 % des cas de SSJ-NET sont d'origine idiopathique¹. Les causes infectieuses comprennent des agents bactériens, viraux et fongiques. Les sources impliquées sont :

- **bactériennes** : *Mycoplasma pneumoniae*, *Yersinia* et les micro-organismes Gram-négatif
- **virales** : entérovirus, adénovirus, hépatite A, virus Epstein-Barr, virus varicelle-zona, virus Coxsackie B5
- **fongiques** : histoplasmose et coccidioïdomycose^{1,4,5}.

Le VIH est également impliqué, comme nous l'avons mentionné ci-dessus, mais la relation exacte est inconnue. Le SJS-NET se manifeste plus souvent chez des patients recevant une radiothérapie ou une vaccination et chez ceux atteints de plusieurs maladies, en particulier celles activant le système immunitaire (p. ex, les collagénoses, les néoplasies [y compris les lymphomes] et la réaction aiguë du greffon contre l'hôte)¹. Les raisons de ce phénomène n'ont également pas été élucidées.

Les médicaments sont responsables d'environ 90 % des cas de NET et de plus de 50 % des cas de SSJ. Des antécédents de prise de plusieurs médicaments sont fréquents dans les cas de SSJ-NET. Les effets synergiques d'une infection et d'un médicament, ou des interactions entre plusieurs médicaments jouent possiblement un rôle. Les médicaments les plus fréquemment en cause sont les sulfamides antibactériens, les anti-convulsifs et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). D'autres médicaments fréquemment mis en cause sont les antipaludéens et l'allopurinol. Le tableau 1 fournit une liste complète des médicaments associés au SSJ et à la NET^{1,4,5}. On devrait retirer le médicament incriminé dès qu'il a été identifié. La réexposition au médicament en cause peut

Membres de la Division de dermatologie

Denis Sasseville, MD, Chef de service
Rédacteur, *Dermatologie – Conférences scientifiques*

Alfred Balbul, MD

Alain Brassard, MD

Judith Cameron, MD

Wayne D. Carey, MD

Ari Demirjian, MD

Anna Doellinger, MD

Odette Fournier-Blake, MD

Roy R. Forsey, MD

William Gerstein, MD

David Gratton, MD

Miriam Hakim, MD

Manish Khanna, MD

Raynald Molinari, MD

Linda Moreau, MD

Brenda Moroz, MD

Khue Huu Nguyen, MD

Elizabeth A. O'Brien, MD

Wendy R. Sissons, MD

Marie St-Jacques, MD

Beatrice Wang, MD

Ralph D. Wilkinson, MD



Centre universitaire de santé McGill

McGill University Health Centre

Centre universitaire de santé McGill

Division de dermatologie

Hôpital Royal Victoria

687, avenue Pine, Ouest

Bureau A 4.17

Montréal, Québec H3A 1A1

Tél. : (514) 934-1934, poste 34648

Fax : (514) 843-1570

Le contenu rédactionnel de *Dermatologie – Conférences scientifiques* est déterminé exclusivement par la Division de dermatologie, Centre universitaire de santé McGill

Tableau 1 : Médicaments impliqués dans le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique^{1,4,5}

| Médicaments le plus fréquemment rapportés | Autres médicaments rapportés |
|---|------------------------------|
| Sulfadoxine | Céphalosporines |
| Sulfadiazine | Fluoroquinolones |
| Co-trimoxazole | Vancomycine |
| Carbamazépine | Rifampine |
| Phénytoïne | Ethambutol |
| Phénobarbital | Fenbufène |
| Lamotrigine | Ténoxycam |
| Acide valproïque | Acide tiaprofénique |
| Ibuprofène | Diclofénac |
| Naproxène | Sulindac |
| Phénylbutazone | Kétoprofène |
| Piroxicam | Thiabendazole |
| Chlormézanone | |
| Allopurinol | |
| Aminopénicillines | |

provoquer une réaction plus grave et l'on devrait éviter d'utiliser tous les autres médicaments de la même famille.

L'identification de l'agent causal est souvent difficile et le clinicien doit fréquemment se fonder uniquement sur les antécédents cliniques. On détermine l'agent le plus probable sur la base de sa pertinence clinique, de délais de réaction appropriés et des antécédents de réactions similaires antérieures. Si la cause est une infection ou une maladie immune, elle devrait être traitée de façon appropriée.

Pathophysiologie des éruptions médicamenteuses sévères

La pathophysiologie des réactions médicamenteuses sévères est inconnue, mais la théorie la plus plausible est l'hypothèse qu'un métabolite réactif serait responsable. Selon cette théorie, les réactions médicamenteuses sévères résultent de l'exposition à une quantité accrue de métabolites réactifs (oxydatifs), d'une production réduite de métabolites atoxiques solubles normaux et/ou d'une capacité réduite à détoxifier les métabolites réactifs⁶. Cela explique le phénotype acétylateur lent (déficience génétique en matière de détoxification) dans le SSJ-NET provoqué par les sulfamides et la base fonctionnelle du déficit en glutathione (la glutathione est un capteur de composés toxiques) chez les patients atteints du sida chez qui l'incidence du SSJ-NET est accrue^{1,6}. On pense que dans le SSJ-NET, la capacité à détoxifier les métabolites intermédiaires réactifs des médicaments est altérée. Une réaction immune cytotoxique vise les kératinocytes et est initiée par un complexe antigénique formé par l'interaction entre les métabolites intermédiaires réactifs des médicaments et les tissus hôtes^{1,5}. Les lésions épidermiques sont causées par l'induction de l'apoptose ou mort cellulaire programmée.

Au début de l'apparition des lésions cutanées, les lymphocytes T cytotoxiques expriment l'antigène leucocytaire

cutané (ALC). D'autres cytokines, telles que l'interleukine 6 (IL-6), le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) et le ligand de Fas (FasL) sont présents dans l'épiderme lésionnel des patients atteints de NET^{1,5}. Le TNF- α peut induire l'apoptose directement ou par l'attraction des lymphocytes T cytotoxiques CD8+ ou les deux. Le Fas (CD95) et le ligand de Fas (FasL, CD95L) sont une paire récepteur-ligand qui déclenche l'apoptose, un récepteur de mort. Dans l'épiderme normal, de faibles taux de FasL sont exprimés à l'intérieur des kératinocytes. Dans la NET, des taux élevés de FasL sont exprimés à la surface cellulaire. Au contact du Fas, le FasL à la surface cellulaire signale rapidement la mort des kératinocytes par l'apoptose⁵. L'apoptose massive des kératinocytes entraîne une nécrose épidermique et des zones de décollement de l'épiderme observé cliniquement. Ces connaissances concernant l'immunologie des réactions médicamenteuses ont mené à la mise au point de traitements spécifiques du SSJ-NET, examinés ci-dessous.

Tableau clinique et évolution

Le SSJ-NET d'origine médicamenteuse survient habituellement 1 à 3 semaines après le début du traitement. Il se manifeste par un prodrome non spécifique de fièvre et des symptômes pseudo-grippaux 1 à 3 jours avant l'apparition des lésions muco-cutanées⁷. Une éruption maculeuse ou morbilliforme apparaît tout d'abord sur le crâne, le cou et le thorax, qui s'étend ensuite aux extrémités¹. On observe également des macules mal définies avec un centre purpurique plus sombre (lésions en cocarde atypiques)⁷. Les lésions sont souvent douloureuses au palper et peuvent être accompagnées d'un signe positif de Nikolsky. Les lésions s'étendent rapidement et continuent de progresser pendant 4 à 5 jours. Elles sont souvent confluentes (davantage dans la NET que dans le SSJ). De grandes bulles flasques se forment, se rompent et deviennent nécrotiques. Des lambeaux d'épiderme se décollent facilement à la moindre pression. L'épiderme est à nu sur le visage et aux points de pression, laissant des érosions rouges et suintantes.

L'atteinte des muqueuses peut survenir avant ou simultanément à l'éruption. La muqueuse buccale est le plus souvent affectée, suivie par la conjonctive et la muqueuse ano-génitale. Cependant, les voies gastro-intestinales et respiratoires peuvent également être touchées^{1,4,5}. Les signes annonciateurs sont la douleur et la sensation de brûlure ainsi qu'un œdème et un érythème. Ces signes sont suivis de bulles qui se rompent et forment des érosions hémorragiques couvertes d'une pseudomembrane gris-blanc¹. La douleur cause dysphagie et sialorrhée. Les lésions conjonctivales peuvent se compliquer de chémosis, conjonctivite purulente, photophobie, formation de pseudomembranes, ulcères cornéens et uvéite antérieure. Les lésions génito-urinaires peuvent entraîner une infection, une rétention urinaire ou un phimosis¹.

L'extension viscérale est plus fréquente dans la NET, qui affecte souvent les voies respiratoires et gastro-intestinales^{1,5}. Les symptômes pulmonaires sont la respiration laborieuse, la toux persistante, l'obstruction bronchique, la pneumonie, le pneumothorax et le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA). Les complications gastro-intestinales sont la diarrhée, la douleur abdominale, l'hémorragie, la perforation et l'hépatite. La déshydratation

Tableau 2 : Échelle de sévérité de la maladie SCORTEN^{5,7}

| Paramètres inclus dans le SCORTEN* : | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Âge > 40 ans• Tachycardie (>120/min)• Urée sérique >10 mmol/L• Bicarbonate <20 mmol/L | <ul style="list-style-type: none">• Tumeur maligne• Pourcentage de la surface corporelle décollée > 10 %• Glucose sérique >14 mmol/L |
| Échelle SCORTEN (somme des scores individuels) | Mortalité prédite (%) |
| 0-1 | 3,2 |
| 2 | 12,1 |
| 3 | 35,8 |
| 4 | 58,3 |
| ≥5 | 90 |

* Les patients sont évalués lorsqu'ils se présentent à l'hôpital. Chaque paramètre équivaut à un point.

et le déséquilibre électrolytique peuvent entraîner un état de choc et un arrêt cardiaque. Dans les cas mortels, les sujets souffrent souvent de myocardite et d'infarctus. L'insuffisance rénale est rare, excepté lorsque le SSJ-NET est compliqué par la septicémie. La septicémie est une cause fréquente de mortalité et peut survenir précocement ou tardivement durant l'évolution de la maladie. Dans la septicémie d'apparition précoce, la source est généralement des bactéries Gram négatif, p. ex. *Pseudomonas aeruginosa*. D'autres complications sont l'hyper/l'hypopigmentation post-inflammatoire et la formation de tissu cicatriciel sur les lésions muqueuses, en particulier l'œil. Le symblépharon, les synéchies, l'ectropion/l'entropion, le trichiasis et l'opacité cornéenne peuvent entraîner la cécité⁵. Une sténose de l'œsophage, des bronches, du vagin, de l'urètre et du rectum peut apparaître si ces muqueuses sont touchées. Fréquemment, la muqueuse buccale et le derme guérissent sans séquelles permanentes.

Lorsque le processus commence, le SSJ-NET évolue en 4 à 5 jours et une proportion variable du revêtement cutané est atteinte^{1,4,5}. Le patient entre ensuite dans une phase de plateau qui peut durer jusqu'à 2 semaines. C'est durant cette phase que le risque de complications systémiques telles que la septicémie est le plus élevé. La régression commence lorsque l'érythème pâlit, la douleur cutanée diminue et l'épiderme décollé prend un aspect parcheminé. La ré-épidermisation se produit généralement sur une période de 6 semaines.

Facteurs pronostiques

Il existe plusieurs facteurs de mauvais pronostic dans le SSJ-NET. Une consultation tardive, la neutropénie, la thrombocytopenie et des lésions viscérales prédisent une issue défavorable. Pour la NET, un score de sévérité spécifique de la maladie (l'échelle SCORTEN) a été élaboré, lequel est un prédicteur précis de la mortalité⁷. Cette échelle à 7 points évalue des facteurs de risque indépendants tels que l'âge, la surface corporelle atteinte, la présence d'une tumeur maligne comorbide et les résultats d'examen biologiques spécifiques lorsque le patient se présente à l'hôpital (tableau 2). Un score

de 0-1 correspond à un risque de mortalité prédit de 3,2 %, alors qu'un score ≥5 correspond à un risque de mortalité de 90 %^{5,7}. Cette échelle est utile car elle identifie les patients présentant un risque significatif d'issue fatale justifiant un traitement plus actif et plus agressif⁷.

Investigations

De nombreuses anomalies dans les examens biologiques sont non spécifiques, par exemple : vitesse de sédimentation élevée et tests de la fonction hépatique anormaux, leucocytose, microalbuminurie, anémie et déséquilibres hydro-électrolytiques. La neutropénie ne survient que chez une minorité de patients et est révélatrice d'un mauvais pronostic, tel qu'indiqué ci-dessus. Les patients peuvent présenter une éosinophilie, et la protéinurie et/ou un taux sanguin élevé d'azote uréique peut signaler une atteinte rénale¹.

Pathologie

La nécrose épidermique est manifeste dans le SSJ-NET. Aux stades initiaux, on note une nécrose de cellules satellites et des transformations vacuolaires de la jonction dermo-épidermique qui évoluent en nécrose étendue des couches basale et suprabasale. Il peut se produire un clivage sous-épidermique^{1,7}. Dans la NET, on observe une nécrose cutanée profonde et des zones de décollement de l'épiderme. L'infiltrat est généralement mononucléaire et peu abondant dans le derme papillaire. Des neutrophiles et des débris nucléaires sont occasionnellement présents¹. On peut également observer un infiltrat lymphocytaire périvasculaire discret.

Prise en charge

L'élément le plus important du traitement est l'établissement d'un diagnostic précoce et l'identification et le retrait de l'agent causal. L'évaluation de la surface corporelle atteinte est également importante. Le traitement subséquent du SSJ-NET comprend des mesures de soutien et des mesures actives. Les mesures de soutien comprennent le rétablissement de l'équilibre hydroélectrolytique (les exigences sont de deux tiers celles des patients brûlés), un soutien nutritionnel, le maintien de la température ambiante (afin de réduire la perte de calories), les changements de pansement aseptique (pansements non adhésifs avec onguents antibiotiques topiques) et le débridement unique dans de rares cas^{1,4,5}. Un traitement antibiotique prophylactique n'est pas recommandé en raison des problèmes de résistance aux antibiotiques et de possible réactivité croisée avec l'agent responsable du syndrome. Des cultures de sang, de peau, d'urine et d'expectorations devraient être effectuées 3 fois par semaine afin de détecter une infection éventuelle. Toute infection devrait être traitée rapidement et de façon appropriée. Des soins ophtalmologiques sont nécessaires pour prévenir la formation de tissu cicatriciel entraînant la cécité. On recommande un léger nettoyage avec une solution isotonique stérile de chlorure de sodium⁵ et le retrait prudent des pseudomembranes ou débris. Un soutien respiratoire est assuré au besoin.

Mis à part un simple nettoyage aseptique et l'utilisation de pansements, certaines études démontrent une amélioration des patients atteints de NET grâce à l'utilisation de pansements plus complexes. Par exemple, en 1999, Arevalo

a évalué l'utilisation de Biobrane, un substitut cutané semi-synthétique temporaire⁸. Chez huit patients consécutifs atteints de NET admis en soins intensifs, on a utilisé Biobrane sur les zones de peau décollée. Les patients ont signalé un plus grand confort, une réduction de la douleur et de la perte hydrique et un risque moins élevé de septicémie. La membrane était facile à utiliser et les auteurs l'ont recommandée dans les cas graves dans lesquels le patient présente d'importantes zones de peau dénudée, afin de faciliter la ré-épidermisation. A cause de son coût élevé, l'expérience acquise avec ce produit se limite à quelques cas graves traités en unités de brûlés.

Traitement

La mise au point de traitements actifs pour le SSJ-NET a été difficile, car sa pathogénèse est encore mal connue et il n'existe pas de traitement standard pouvant servir de comparaison. Étant donné le risque élevé de mortalité, la plupart des médecins désirent prodiguer un traitement actif. Le traitement avec un placebo n'est pas éthique pour la même raison. De nombreux traitements différents ont été utilisés, avec des résultats variables, incluant la plasmaphérèse, la N-acétylcystéine, le cyclophosphamide, la thalidomide, la cyclosporine, les corticostéroïdes et l'immunoglobine intraveineuse (IGIV).

Plasmaphérèse et N-acétylcystéine

Pour de nombreux traitements, il n'existe que des rapports anecdotiques. On pensait que la plasmaphérèse était efficace car elle éliminait le médicament, ses métabolites et les métabolites toxiques du système. On a rapporté que la N-acétylcystéine améliorait la NET et les réactions médicamenteuses avec éosinophilie et symptômes systémiques, car elle avait le pouvoir de rétablir la capacité antioxydante de l'organisme et d'inhiber le TNF- α ¹⁰. Des études de cas ont démontré son efficacité lorsqu'elle est utilisée en concomitance avec le cyclophosphamide¹¹, son mécanisme d'action étant l'inhibition de la cytotoxicité à médiation cellulaire. Ironiquement, on a noté que le cyclophosphamide a causé le SSJ¹².

Thalidomide

En 1998, Wolkenstein et coll. ont comparé la thalidomide avec un placebo dans l'une des quelques études avec répartition aléatoire et à double insu effectuées sur le traitement de la NET¹³. Cette étude était fondée sur le raisonnement que la thalidomide est un inhibiteur puissant du TNF- α . Douze patients ont été traités avec la thalidomide à une dose de 400 mg pendant 5 jours et 10 patients ont été traités avec le placebo. On a mis fin à cette étude précocement en raison de la mortalité accrue chez les patients traités avec la thalidomide, 10 des 12 patients étant décédés comparativement à 3 des 10 patients dans le groupe sous placebo. Par conséquent, la thalidomide n'est pas recommandée comme traitement du SSJ-NET.

Cyclosporine

La cyclosporine a également été utilisée pour traiter la NET. En 2000, Arevalo et coll. ont examiné 11 patients consécutifs atteints de NET dans une unité pour brûlés en Espagne¹⁴. Les patients ont été traités deux fois par jour avec 3 mg/kg de cyclosporine A. On a comparé cette série de patients avec des témoins historiques (n = 6), qui avaient été traités avec la cyclophosphamide ou des corticostéroïdes. Les résultats ont indiqué un arrêt de l'évolution de la maladie et une ré-épidermisation plus rapide. Les auteurs ont également constaté un taux plus élevé de mortalité avec le protocole standard (50 %). Ils ont conclu que la cyclosporine A était associée à un taux moins élevé de complications (p.ex. insuffisance viscérale et leucopénie), un taux de mortalité moins élevé et une ré-épidermisation plus rapide. Cependant, il est difficile de tirer des conclusions de cette étude en raison de sa méthodologie (prospective avec témoins historiques).

Corticostéroïdes

Il y a des controverses considérables à propos de l'utilisation de corticostéroïdes dans le traitement du SSJ-NET. Une étude menée par Tripathi et coll. en 2000 a examiné l'utilisation de corticostéroïdes chez 67 cas de SSJ ; 54 étaient rétrospectifs et 13 étaient prospectifs¹⁵. Les patients prospectifs ont vu leur état s'améliorer avec le traitement par des corticostéroïdes et l'on n'a pas enregistré de décès associés au traitement ou de séquelles permanentes. Tripathi et coll. ont conclu qu'un traitement précoce avec des corticostéroïdes améliore la morbidité et le pronostic¹⁵. La plupart des études, comme celle de Tripathi et coll. démontrant un effet bénéfique, sont des séries de cas rétrospectives et les cas ne répondent pas tous aux critères applicables actuellement au SSJ-NET^{16,17}. Inversement, certaines études n'ont révélé aucune différence dans les taux de mortalité avec l'emploi de corticostéroïdes¹⁸, alors que d'autres ont indiqué que les corticostéroïdes sont en fait un facteur indépendant de mortalité accrue¹⁹. Il existe également des cas dans la littérature médicale où la NET a été causée par des corticothérapies à faible dose à long terme²⁰. Actuellement, la recommandation est de ne pas utiliser des corticostéroïdes dans les cas de SSJ-NET.

IGIV

Comme avec les corticostéroïdes, de nombreux rapports sur l'emploi de l'IGIV comme traitement du SSJ-NET font l'objet de controverses. Des études sur l'apoptose causée par le Fas et le FasL dans la NET ont mené à l'évaluation de l'IGIV comme traitement²¹. En 1998, Viard et coll. ont noté que l'IGIV *in vivo* avait une activité anti-Fas. Dix patients ont été traités ensuite avec 0,2-0,75 g/kg d'IGIV pendant 4 jours²¹. La progression a été interrompue dans un délai de 1 à 2 jours et les auteurs ont noté une guérison rapide des patients traités. Cependant, l'étude était de petite

envergure, ouverte, non contrôlée qui incluait des patients chez qui les symptômes du SSJ-NET se chevauchaient. Depuis cette étude, plusieurs autres ont démontré des effets bénéfiques et négatifs associés à l'IGIV.

Des études ont examiné l'emploi de l'IGIV chez des enfants²² et des adultes². Les paramètres incluaient une réduction du temps de séjour à l'hôpital, une réduction de la fièvre et un arrêt de l'évolution de la maladie. En 2003, Prins et coll. ont noté un meilleur pronostic chez les patients traités de façon plus précoce et chez les patients plus jeunes présentant un moins grand nombre de comorbidités². Cependant, il s'agissait d'études de petite envergure, rétrospectives, sans confirmation histologique du SSJ-NET et dans lesquelles on permettait l'administration d'autres traitements (p. ex. des corticostéroïdes). De plus, une étude multicentrique rétrospective de 48 cas consécutifs de NET menée par Prins et coll. en 2003 démontre que chez 90 % des patients, le décollement cutané avait cessé rapidement et un taux de survie de 88 % avait été enregistré le 45^e jour²³. Les répondeurs ont été traités plus tôt avec des doses plus élevées (2,7 g/kg en moyenne pendant 4 jours en moyenne). Le pronostic était encore une fois mauvais chez les patients plus âgés, ceux souffrant de comorbidités et ceux dont la surface dénudée était plus grande. Les auteurs ont recommandé une dose thérapeutique de 1 g/kg/jour, pendant 3 jours²³. Encore là, ces observations sont entachées d'erreurs similaires, avec des signes de chevauchement des symptômes du SSJ/NET et au moins 25 % des patients recevant des corticostéroïdes avant le traitement par une IGIV (chez ces patients, la tendance à la survie était plus élevée). Les auteurs ont également noté une variation de l'activité anti-Fas d'un lot à l'autre de la marque Sandoglobuline, et dans toutes les perfusions utilisées dans le traitement. Cependant, ils n'ont pas noté de réduction de cette activité chez les non répondeurs. Trent et coll. ont évalué l'utilisation de l'IGIV chez les patients atteints de NET en utilisant l'échelle SCORTEN pour la mortalité⁷. C'était une analyse rétrospective de 16 patients atteints de NET confirmée par une biopsie. Chaque patient a été traité avec 1 g/kg/j d'IGIV pendant 4 jours. Les critères d'évaluation incluaient la mortalité, l'arrêt de la progression, la ré-épidermisation et le temps de séjour à l'hôpital. La mortalité prévue *vs* réelle était de 36,3 % *vs* 6,25 %, respectivement. Les auteurs ont conclu que chez les patients traités avec l'IGIV, les chances de survie étaient de 83 % plus grandes. Cependant, l'étude était de petite envergure et de nombreux patients souffraient de maladies comorbides (5 d'une infection à VIH, 4 de maladie métastatique et 1 patiente était enceinte)⁷.

La conclusion d'une autre étude menée par Bachot et coll. ne recommandait pas l'IGIV comme traitement de la NET²⁴. C'était une étude prospective ouverte menée auprès de 35 patients atteints du SSJ-NET confirmé par biopsie. La dose totale administrée était de 2 g/kg avec divers types d'IGIV (3 marques). Les critères d'évaluation incluaient l'amélioration du score SCORTEN et l'arrêt de l'évolution de la maladie. Les

auteurs ont constaté que chez les patients traités plus tôt, la maladie avait davantage évolué et le taux réel de mortalité était plus élevé que celui prédit (32 % *vs* 21 %)²⁴. Ils ont noté également une néphrotoxicité accrue avec des marques d'IGIV contenant du sucre. Cette étude a des lacunes car les patients n'ont en fait reçu qu'un type d'IGIV et il y avait un biais de sélection, car l'étude avait été menée dans un centre régional important (les cas les plus graves y étaient traités). Cela peut expliquer la mortalité plus élevée. De plus, les auteurs n'ont pas pu tester l'activité anti-Fas des différentes marques. Ils ont suggéré que le médicament offrait peut-être un léger avantage pour les patients plus jeunes mais que l'IGIV ne devrait pas être administrée aux personnes âgées ni à ceux présentant une atteinte rénale. En 2004, Brown et coll. n'ont constaté aucune amélioration significative de la mortalité avec l'IGIV et ont suggéré qu'elle pouvait en fait avoir un effet néfaste, soulignant la nécessité d'effectuer une étude prospective multicentrique avec répartition aléatoire et à double insu²⁵.

Conclusion

Le SSJ-NET est une réaction médicamenteuse grave et potentiellement mortelle qui nécessite l'administration d'un traitement actif afin d'améliorer la morbidité et la mortalité. Cependant, il n'y a pas suffisamment de données concluantes à l'appui des avantages d'un traitement quelconque, y compris l'IGIV. La plupart des études sont des petites séries de cas sans répartition aléatoire, ouvertes et sans contrôle placebo. Il est très difficile d'effectuer des études scientifiques appropriées en raison des considérations éthiques concernant le risque de mortalité. De plus, il est difficile de généraliser les résultats d'études qui sont très différentes. L'échelle SCORTEN est un prédicteur efficace de la mortalité que l'on devrait utiliser plus souvent. L'utilisation de cette échelle peut permettre la pondération du rapport avantage/risque pour l'emploi en dérogation des directives de médicaments tels que l'IGIV⁷. D'autres recherches sont nécessaires pour clarifier l'efficacité de l'IGIV et pour identifier d'autres voies apoptotiques possibles dans la pathogenèse du SSJ-NET. Jusqu'à ce que d'autres traitements soient identifiés, l'IGIV apparaît comme un médicament prometteur.

Références

1. Fritsch PO, Maldonado RR. Erythema Multiforme, Stevens-Johnson Syndrome, and Toxic Epidermal Necrolysis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, Vol 1. 6th Edition. New York: McGraw-Hill; 2003:543-557.
2. Prins C, Vittorio C, Padilla RS, et al. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin therapy in Stevens-Johnson Syndrome: A retrospective, multicenter study. *Dermatol* 2003;207:96-99.
3. Bastuji-Garin S, Zahedi M, Guillaume JC, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome) in 77 elderly patients. *Age Ageing* 1993;22: 450-456.
4. Weston WL. Erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. In: Bologna JL, Rapini RP, Jorizzo JL, eds. *Dermatology*. Vol.1. London: Mosby; 2003:313-320.
5. French LE, Prins C. Toxic epidermal necrolysis. In: Bologna JL, Rapini RP, Jorizzo JL, eds. *Dermatology*. Vol.1. London: Mosby; 2003:323-331.
6. Bachot N, Roujeau JC. Physiopathology and treatment of severe drug eruptions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1(4):293-298.
7. Trent J, Kirsner RS, Romanelli P, Kerdel FA. Analysis of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis using SCORTEN; the University of Miami experience. *Arch Dermatol* 2003;139 :39-43.

8. Arevalo J, Lorente JA. Skin coverage with Biobrane material for the treatment of patients with toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil* 1999;20(5):406-410.
9. Kamanabroo D, Schimitz-Landgraf W, Czarnetski BM. Plasmapheresis in severe drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1985;121:1548-1549.
10. Redondo P, Defelipe I, Delapena A, Aramendia JM, Vanaoloca V. Drug-induced hypersensitivity syndrome and toxic epidermal necrolysis-treatment with N-acetylcysteine. *Br J Dermatol* 1997;136:645-646.
11. Heng MC, Allen SG. Efficacy of cyclophosphamide in toxic epidermal necrolysis: clinical and pathophysiological aspects. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:778-786.
12. Assier-Bonnet H, Aractingi S, Cadranet J, Wechsler J, Mayaud C, Saiag P. Stevens-Johnson Syndrome induced by cyclophosphamide: a report of two cases. *Br J Dermatol* 1996;135(5):864-866.
13. Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, et al. Randomized comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998;352:1-4.
14. Arevalo JM, Lorente OA, Gonzalez-Henado C, Jimenez-Reyes J. Treatment of toxic epidermal necrolysis with cyclosporin A. *J of Trauma* 2000;48(3): 473-478.
15. Tripathi A, Ditto AM, Grammer LC, et al. Corticosteroid therapy in an additional 13 cases of Stevens-Johnson Syndrome: a total series of 67 cases. *Allergy Asthma Proc* 2000;21(2):101-105.
16. Kakourou T, Klontza D, Soteropoulou F, Kattamis C. Corticosteroid treatment of Erythema Multiforme Major (Stevens-Johnson Syndrome) in children. *Eur J Pediatr* 1997;156(2):90-93.
17. Noskin GA, Patterson R. Outpatient management of Stevens-Johnson Syndrome: a report of four cases and management strategy. *Allergy Asthma Proc* 1997;18(1): 29-32.
18. Engelhardt SL, Schurr MJ, Helgeson RB. TEN: an analysis of referral patterns and steroid usage. *J Burn Care Rehabil* 1997;18(6):520-524.
19. Kelemen JJ 3rd, Cioffi WG, McManus WF, Mason AD Jr, Pruitt BA Jr. Burn center care for patients with toxic epidermal necrolysis. *J Am Coll Surg* 1995;180 (3):273-278.
20. Rzany B, Schmitt H, Schopf E. Toxic epidermal necrolysis in patients receiving glucocorticosteroids. *Acta Derm Venereol* 1991;71(2):171-172.
21. 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.
22. Morici MV, Galen WK, Shetty AK, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for children with Stevens-Johnson Syndrome. *J Rheumatol* 2000; 27:2494-2497.
23. Prins C, Kerdel FA, Padilla RS, et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins; multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. *Arch Dermatol* 2003;139:26-32.
24. Bachot N, Revuz J, Roujeau JC. Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis; A prospective non-comparative study showing no benefit on mortality or progression. *Arch Dermatol* 2003;139:33-36.
25. Brown KM, Silver GM, Halerz M, Walaszek P, Sandroni A, Gamelli RL. Toxic epidermal necrolysis: Does immunoglobulin make a difference? *J Burn Care Rehabil* 2004;25:81-88.

Résumé scientifique d'intérêt connexe

Analyse de l'immunoglobuline intraveineuse pour le traitement de la nécrolyse épidermique toxique en utilisant l'échelle SCORTEN : l'expérience de l'Université de Miami

TRENT JT, KIRSNER RS, ROMANELLI P ET KERDEL FA.

RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX : La nécrolyse épidermique toxique (NET) est une maladie rare potentiellement mortelle causée par certains médicaments. Les kératinocytes affectés par la NET subissent une apoptose induite par l'interaction Fas-FasL. On a proposé le traitement avec l'immunoglobuline intraveineuse (IGIV) pour inhiber cette interaction.

OBJECTIF : Démontrer l'efficacité du traitement par une IGIV pour réduire la mortalité chez des patients atteints de NET.

MÉTHODOLOGIE : Analyse rétrospective de 16 patients consécutifs atteints de NET qui ont été traités avec l'IGIV. On a utilisé le système SCORTEN, un prédicteur validé de la mortalité associée à la NET, pour analyser les données sur ces patients. Au moyen de l'échelle SCORTEN, nous avons comparé la mortalité prédite de notre population de patients avec la mortalité observée.

LIEU : Service de dermatologie aux patients hospitalisés dans un hôpital universitaire

INTERVENTION : Les 16 patients ont reçu un traitement par une IGIV administrée une fois par jour pendant 4 jours. Quinze patients ont reçu 1 g/kg par jour et 1 patient a reçu 0,4 g/kg par jour.

PRINCIPALES MESURES DES RÉSULTATS : Pour chaque patient, les causes de la NET et d'autres problèmes médicaux ont été documentés avant le traitement par une IGIV, de même que les 7 facteurs de risque SCORTEN indépendants.

RÉSULTATS : Un patient est décédé. Sur la base du système SCORTEN, on s'attendait à ce que 5,81 patients décèdent. Ces taux de mortalité ont été comparés au moyen d'une analyse du rapport de mortalité standardisé (RMS) $(\frac{[\text{TM} \text{ décès observés} / \text{TM} \text{ décès prévus}] \times 100}{})$ pour déterminer l'efficacité de ce traitement qui a montré que chez les patients atteints de NET traités avec une IGIV, la probabilité de décès était 83 % moins élevée que chez ceux non traités avec une IGIV (RMS = 0,17 ; intervalle de confiance à 95 %, 0,0-0,96).

CONCLUSION : Sur la base de la comparaison du taux de mortalité observé avec le taux de mortalité prédit d'après l'échelle SCORTEN, le traitement par une IGIV a réduit significativement la mortalité chez les patients atteints de NET.

Réunions scientifiques à venir

13 au 17 janvier 2006

2006 Winter Clinical Dermatology Conference, Foundation for Research and Education in Dermatology

Ritz Carlton Kapalua, Maui, Hawaii

Renseignements : Tél. : 914-023-9719

Fax : 914-923-9697

Courriel : fallclinicalderm@aol.com

18 au 21 janvier 2006

Clinical Symposia – Advances in Dermatology, Dermatology Foundation

The Ritz-Carlton Naples, Naples, Floride

Renseignements : Tél. : 847-328-2256

Fax : 847-328-0509

Courriel : dfgen@dermatologyfoundation.org

3 au 7 mars 2006

64th Annual Meeting, American Academy of Dermatology

The Moscone Centre, San Francisco, Californie

Renseignements : Fax : 847-330-1090

Site Web : www.aad.org

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement pour *Dermatologie – Conférences Scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse C.P. 310, Succursale H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Dermatologie – Conférences Scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation sans restrictions de

Biogen Idec Canada Inc.

©2005 Division de dermatologie, Centre universitaire de santé McGill, Montréal, seule responsable du contenu de cette publication. Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de l'éditeur ou du commanditaire, mais sont celles de l'établissement qui en est l'auteur et qui se fonde sur la documentation scientifique existante. Édition : **SNELL Communication Médicale Inc.** avec la collaboration de la Division de dermatologie, Centre universitaire de santé McGill. *«Dermatologie – Conférences scientifiques»* est une marque de commerce de **SNELL Communication Médicale Inc.** Tous droits réservés. Tout recours à un traitement thérapeutique décrit ou mentionné dans *Dermatologie – Conférences scientifiques* doit être conforme aux renseignements d'ordonnance reconnus au Canada. **SNELL Communication Médicale Inc.** se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.

124-022F

SNELL