

Nécrolyse épidermique

Fièvre en tant que phase prodromique

Dr méd. univ. (AT) Julian Mair am Tinkhof^a; PD Dr méd. Jivko Kamarachev^b; Prof. Dr méd. Michael Bodmer^a^a Medizinische Klinik, Zuger Kantonsspital, Baar; ^b Dermatologische Klinik, Universitätsspital Zürich, Zürich

Contexte

Le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET) désignent des réactions immuno-médiées extrêmement rares, potentiellement létales, qui entraînent un décollement aigu de la peau et des muqueuses. La maladie est principalement causée par des médicaments, raison pour laquelle il convient en principe d'accorder une attention particulière à l'anamnèse médicamenteuse face à toute lésion aiguë de la peau ou des muqueuses [1].

Présentation du cas Anamnèse et évolution

Un patient de 79 ans s'est présenté spontanément en urgence en raison d'une fièvre et d'un abattement général. Il a signalé que deux jours auparavant, il avait d'abord souffert de douleurs sourdes à l'oreille droite, puis de frissons et d'une fièvre atteignant près de 40 °C. Il avait pris ponctuellement du diclofénac, ce qui avait initialement fait régresser les troubles. Toutefois, comme il souffrait toujours d'un manque de force prononcé et d'une fièvre persistante, il a décidé de consulter un médecin.

L'anamnèse personnelle a révélé, en plus d'une maladie coronarienne, une hypertension artérielle, une artériopathie oblitérante des membres inférieurs et un cancer de la prostate métastatique récemment diagnostiqué. Dix jours avant la consultation en urgence actuelle, le patient avait reçu pour la première fois un traitement anti-androgène par apalutamide pour traiter son cancer. En outre, il continuait à prendre ses médicaments habituels à doses inchangées, à savoir 100 mg d'acide acétylsalicylique, 10 mg d'ézétimibe et 40 mg d'atorvastatine par jour.

À l'examen clinique, le patient était alerte, parfaitement orienté, normotendu

(100/65 mm Hg) et fébrile, avec une température tympanique de 38,9 °C. L'examen cardiovasculaire était sans particularité. Il y avait une douleur à la pression dans la partie supérieure droite de l'abdomen, sans signes péritonitiques. L'inspection de la peau et des muqueuses était normale. Il n'y avait pas de lymphadénopathie.

L'hémogramme a montré une anémie normochrome normocytaire, avec une hémoglobine de 125 g/l (norme 120–160 g/l), une leucopénie de 2,4 G/l (norme 4,0–10,0 G/l) et une thrombocytopénie de 76 G/l (norme 150–350 G/l). Il y avait également une lymphopénie de 0,14 G/l (norme 1,00–4,50 G/l), avec des neutrophiles et des éosinophiles normaux.

Les analyses de laboratoire ont révélé une insuffisance rénale aiguë KDIGO 2 (KDIGO: «Kidney Disease – Improving Global Guidelines»), avec une créatinine de 140 µmol/l

(norme 62–106 µmol/l; valeur de référence en 2021 env. 60 µmol/l). Le patient présentait en outre des valeurs hépatiques élevées, avec une aspartate aminotransférase (ASAT) de 166 U/l (norme <50 U/l), une alanine aminotransférase (ALAT) de 209 U/l (norme <50 U/l), une gamma-glutamyltransférase (GGT) de 88 U/l (norme <61 U/l), une bilirubine de 9 µmol/l (norme <21 µmol/l) et une phosphatase alcaline de 355 U/l (norme 40–129 U/l), compatibles avec un profil lésionnel mixte hépatocellulaire-cholestatique. De plus, une élévation de la protéine C réactive (CRP) à près de 100 mg/l (norme <5 mg/l) a été constatée. Les électrolytes étaient dans la norme.

Les cultures d'urine et de sang prélevées n'ont pas révélé la présence d'agents pathogènes. La tomodensitométrie complémentaire avec produit de contraste du thorax et de l'abdomen a mis en évidence de multiples méta-



Figure 1: Documentation photographique. Stade initial de l'épidermolyse avec lésion cutanée bulleuse, **A)** bras proximal, **B)** peau plissée, **C)** décollement étendu de l'épiderme sur la face dorsale de la cuisse proximale / région fessière, **D)** décollement de la peau au niveau du pavillon de l'oreille. Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

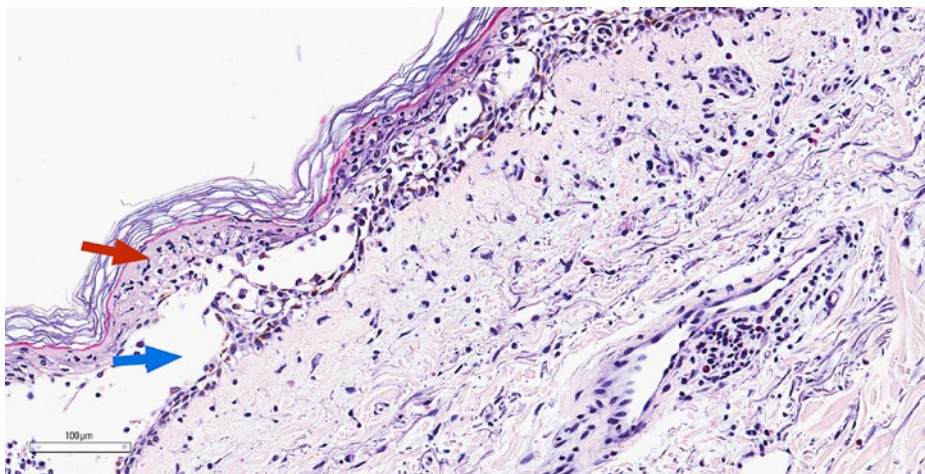


Figure 2: Histologie (biopsie), coloration à l'hématoxyline-éosine (grossissement $\times 400$, cf. quadrillage en bas à gauche de l'image). Formation d'une fente sous-épidermique (flèche bleue), nombreux kératinocytes apoptotiques dans l'épiderme allant jusqu'à une nécrose épidermique complète dans le toit de la bulle (flèche rouge). L'infiltrat inflammatoire se compose principalement de lymphocytes, auxquels s'ajoutent quelques granulocytes éosinophiles.

stases pulmonaires et osseuses du cancer de la prostate connu, mais aucun signe de processus inflammatoire. Au vu de la légère ectasie des voies biliaires intra-hépatiques et du canal cholédoque qui a été observée en plus chez le patient fébrile présentant des douleurs dans la partie supérieure droite de l'abdomen et des valeurs inflammatoires élevées, nous avons considéré qu'une cholécystite/cholangite débutante était envisageable dans le cadre du diagnostic différentiel. En présence d'un tableau septique formel avec un score SOFA («Sequential Organ Failure Assessment») de deux points (thrombocytopénie, insuffisance rénale), une antibiothérapie empirique par ceftriaxone a été mise en place. En outre, le patient a reçu du métamizole et du paracétamol à la demande.

Au cours de l'hospitalisation, le patient s'est plaint d'une odynophagie nouvellement apparue, avant que des lésions cutanées bulleuses douloureuses, en partie étendues, n'apparaissent de manière aiguë simultanément à plusieurs endroits du corps en l'espace de trois jours. Elles ont d'abord été observées dans la région fessière, sur la face dorsale des deux cuisses, dans le dos, au niveau des deux aisselles et sur le pavillon de l'oreille (fig. 1). Par ailleurs, de premières lésions bulleuses ont été constatées sur la muqueuse buccale. En quelques heures, un décollement cutané étendu s'est produit.

Une atteinte oculaire ou une manifestation génitale n'était pas objectivable à ce moment-là. Il n'y avait pas d'autres efflorescences cutanées et toujours pas de lymphadénopathie. Le

dernier épisode fébrile a été documenté le soir précédant l'apparition des manifestations cutanées. Les analyses de laboratoire de contrôle ont montré à la fois une amélioration des paramètres de rétention rénale et une régression de l'hépatopathie. Les éosinophiles étaient toujours dans la norme.

Diagnostic

Au vu de la présentation clinique, nous avons pensé en premier lieu à la présence d'un SSJ. Dans le cadre du diagnostic différentiel, nous avons également considéré qu'un syndrome DRESS («Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms») était possible, même si les altérations cutanées avec formation rapidement progressive de lésions bulleuses ainsi que l'absence de lymphadénopathie et d'éosinophilie contredisaient cette hypothèse. Comme autre diagnostic différentiel, nous avons songé à un «Staphylococcal scalded Skin Syndrome», qui s'accompagne de bulles intra-épidermiques. Cette maladie se manifeste toutefois principalement durant l'enfance et provoque dans un premier temps un érythème généralisé, suivi de l'apparition de bulles avec décollement cutané. Un érythème polymorphe était aussi concevable, mais dans ce cas, il y a le plus souvent des cocardes d'anneaux concentriques avec une bulle centrale. Une érythrodermie exfoliative aurait également été possible, bien que dans ce cas, les muqueuses ne soient généralement pas touchées et que les lésions soient moins douloureuses. En raison du cancer connu du patient, nous avons par ailleurs envisagé un pemphigus paranéoplasique comme étiologie possible. En outre, il fallait aussi penser à une dermatose à IgA linéaire, qui se manifeste également par des lésions cutanées bulleuses et qui peut être distinguée d'un SSJ par biopsie sur la base du dépôt d'IgA sur la membrane basale [1].

Pour confirmer le diagnostic, une biopsie cutanée a été prélevée au niveau de la paroi abdominale, et l'examen histopathologique a révélé des résultats compatibles avec une dermatite cytotoxique suraiguë du spectre SSJ/NET (fig. 2).

Épïcrise et traitement

Devant une forte suspicion de SSJ, le patient a été transféré dans un centre des brûlés pour la suite du traitement. En l'espace de quelques jours, les lésions cutanées érosives hémorragiques ont touché au total 55% de la surface corporelle, de sorte que les critères d'une NET étaient remplis (>30% de la surface corporelle) (fig. 3).

Pour évaluer la mortalité associée, le score SCORTEN («Severity-of-Illness Score for



Figure 3: Documentation photographique. Tableau clinique complet de la nécrolyse épidermique toxique avec 55% de la surface corporelle touchée au total. Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

Le cas particulier

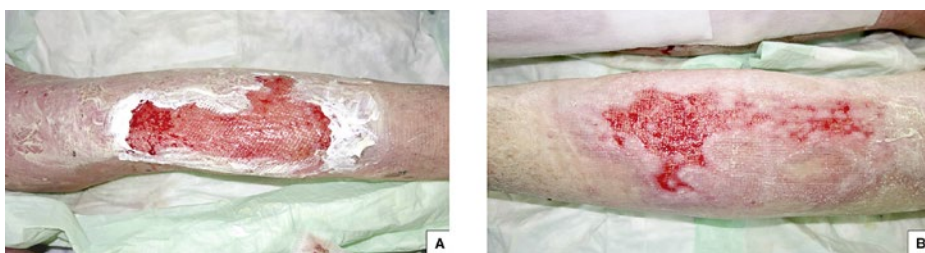


Figure 4: Documentation photographique. **A)** Application locale de pommade à l'huile d'amande, **B)** épithélialisation croissante. Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

Toxic Epidermal Necrolysis») s'est établi chez les personnes atteintes de SSJ. Outre l'âge de la patiente ou du patient, ce score tient compte de la fréquence cardiaque, de la présence éven-

tuelle d'un cancer, de la surface corporelle touchée, ainsi que de marqueurs de laboratoire tels que l'urée, le bicarbonate et le glucose [2]. Chez notre patient, le score SCORTEN de trois points indiquait une mortalité prédictive de 35%.

Dans l'unité de soins intensifs pour brûlés, le patient a reçu une thérapie liquidienne suffisante ainsi qu'une transfusion d'immunoglobulines pendant trois jours. En outre, des soins intensifs des plaies et une application d'huile d'amande sous une compresse Metalline (compresse spéciale multicouche qui empêche la plaie d'adhérer) ont été effectués (fig. 4).

Par la suite, des épisodes de fièvre $>39^{\circ}\text{C}$ se sont régulièrement produits; en l'absence de preuve de complication infectieuse, ils ont été interprétés comme entrant dans le cadre de l'évolution de la nécrolyse épidermique. Avec les mesures mentionnées, la situation cutanée s'est petit à petit améliorée, avec une réépithélialisation progressive (fig. 5).

Aucune atteinte oculaire n'a été constatée au cours de l'évolution. Une humidification prophylactique de la cornée a été effectuée à l'aide d'un gel oculaire à base d'acide hyaluronique et d'une pommade ophtalmique à base de vitamine A.



Figure 5: Documentation photographique. Contrôle de suivi après douze semaines avec épithélialisation complète. Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

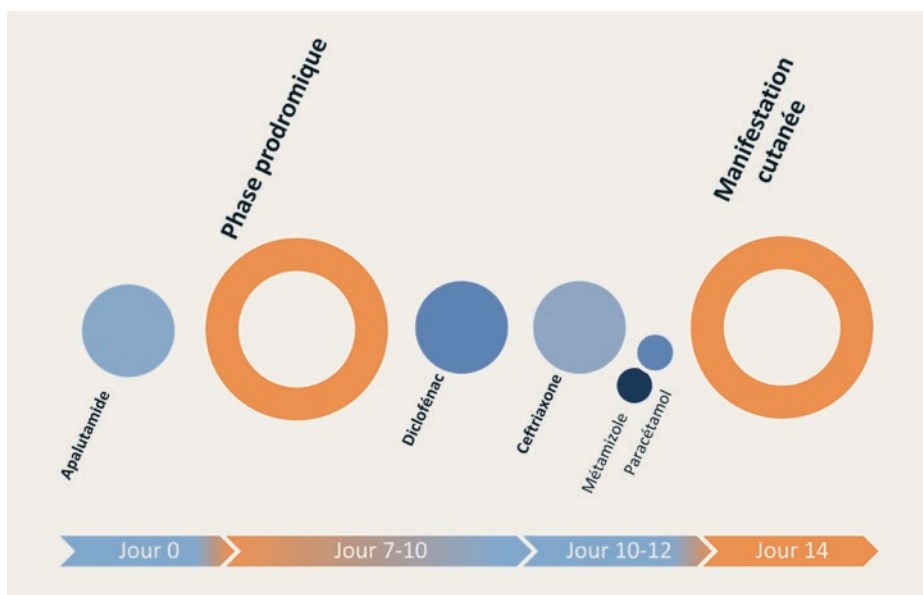


Figure 6: Évolution temporelle de la maladie et des médicaments utilisés.

Suite à une amélioration constante de la situation cutanée, le patient a finalement pu être transféré en réadaptation stationnaire après trois semaines d'hospitalisation dans l'unité des brûlés et deux semaines supplémentaires en service normal.

Au préalable, les déclencheurs potentiels de l'affection ont été évalués, et une éventuelle infection par le VIH ou les mycoplasmes a été exclue. Parallèlement, une anamnèse médicale détaillée a été recueillie. L'évolution temporelle de l'utilisation des médicaments en corrélation avec le début de la maladie s'est avérée décisive. La séquence temporelle correspondante est illustrée dans la figure 6.

Discussion

Le SSJ et la NET, qui ne se distinguent pas par leurs facteurs déclenchants et leur pathomécanisme, sont regroupés sous le terme de nécrolyses épidermiques. Leur incidence est d'environ 1-2 cas pour 1 million de personnes par an. La surface cutanée totale affectée joue un rôle décisif dans la classification. Dans le SSJ, le décollement cutané est $<10\%$ de la surface corporelle, alors qu'il est $>30\%$ dans la NET. Entre les deux (10-30%), une «forme intermédiaire SSJ/NET» est définie. Les lésions cutanées sont précédées d'une phase prodromique de quelques jours avec de la fièvre et des symptômes grippaux. Une photophobie, un prurit conjonctival ou des douleurs à la déglutition peuvent indiquer une atteinte cutanéomuqueuse précoce. Les lésions cutanées débutent le plus souvent sur le visage et le thorax par un exanthème maculeux, plus rarement par un exanthème érythémateux généralisé. La peau est typiquement très douloureuse à la palpation. Rapidement, des lésions bulleuses caractéristiques se forment. Le signe de Nikolsky peut être positif. La maladie est de courte durée (8-12 jours) et s'accompagne dans 80% des cas d'une atteinte oculaire, dans 90% des cas d'une atteinte cutanéomuqueuse et dans 66% des cas d'une urétrite [3].

Les nécrolyses épidermiques sont causées dans environ 75% des cas par des médicaments, plus rarement par des infections, par exemple à *Mycoplasma pneumoniae*. Dans jusqu'à un tiers des cas, aucun déclencheur ne peut être identifié. Dans des études épidémiologiques, un risque accru de déclenchement de nécrolyses épidermiques a été constaté pour divers médicaments. Les déclencheurs les plus fréquents sont notamment l'allopurinol, les anticonvulsifs aromatiques (phénytoïne, lamotrigine, carbamazépine, oxcarbazépine) et certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS; dérivés oxicam, diclofénac et inhibiteurs de COX-2). Il existe aussi une association

avec l'utilisation d'antibiotiques tels que les sulfamides, le triméthoprim, les aminopénicillines ou les quinolones [4–7]. Il y a typiquement une période de latence de quatre jours à quatre semaines après le début du traitement médicamenteux. Une prise bien tolérée de plus de deux mois rend l'apparition d'un SSJ / d'une NET très improbable. L'infection par le VIH est considérée comme un facteur de risque majeur de nécrolyses épidermiques. Il existe en outre une association entre le SSJ / la NET et une maladie maligne sous-jacente, les hémopathies malignes présentant le risque le plus élevé.

Dans notre cas, une association causale avec le diclofénac, le méfamizole ou le paracétamol semble improbable vu que la phase prodromique postulée avait déjà débuté à ce moment-là. Le même argument plaide aussi contre la ceftriaxone en tant que déclencheur, celle-ci n'ayant été administrée que deux jours avant les manifestations cutanées. De plus, le patient avait auparavant déjà toléré le médicament sans problème à plusieurs reprises. En revanche, l'apalutamide a été instauré environ dix jours avant le début de la phase prodromique, et des effets indésirables correspondants ont déjà été rapportés dans la littérature depuis la mise sur le marché du médicament [8].

Le mécanisme physiopathologique exact des nécrolyses épidermiques n'est pas définitivement élucidé. Des études antérieures ont suggéré une réaction cytotoxique à médiation cellulaire T contre les kératinocytes, au sens d'une réaction d'hypersensibilité retardée de type IV. D'autres études ont montré que les lymphocytes T cytotoxiques sont spécifiques aux médicaments et qu'ils sont strictement associés à certains types d'antigènes des leucocytes humains (HLA). Dans ce contexte, les médicaments peuvent stimuler directement le système immunitaire (cibles: récepteur des cellules T, molécules du complexe majeur d'histocompatibilité [CMH] de classe I) et entraîner une expansion clonale des cellules T cytotoxiques spécifiques aux médicaments, qui sont directement et indirectement (notamment via la granulysine) cytotoxiques vis-à-vis des kératinocytes [9].

Concernant les options thérapeutiques en cas de nécrolyse épidermique, les mesures générales telles que le soin méticuleux des plaies, le traitement de la douleur, la thérapie nutritionnelle et l'hydratation adéquate revêtent une très grande importance. En outre, en cas d'atteinte oculaire, il convient d'appliquer un traitement topique multidimensionnel minutieux. Il n'existe actuellement pas de pharmacothérapie basée sur des preuves de haut niveau pour le SSJ / la NET. Différentes options

L'essentiel pour la pratique

- La nécrolyse épidermique est une situation d'urgence aiguë potentiellement fatale.
- En cas de lésions cutanées ou muqueuses bulleuses aiguës, il convient d'envisager immédiatement une nécrolyse épidermique comme diagnostic différentiel.
- Un diagnostic et un traitement précoces sont décisifs pour le pronostic des malades.
- Les personnes immunodéprimées (cancer, VIH, etc.) présentent un risque nettement plus élevé de développer une nécrolyse épidermique.
- L'identification de l'agent déclencheur est au premier plan dans la phase aiguë, suivie par des mesures de soutien, des traitements immunomodulateurs et des glucocorticoïdes.

thérapeutiques immunomodulatrices, telles que les glucocorticoïdes systémiques, la ciclosporine, l'étanercept ou les immunoglobulines, ont été évaluées dans des études rétrospectives. Une méta-analyse récente a montré un bénéfice en termes de mortalité en cas d'association de glucocorticoïdes et d'immunoglobulines par rapport aux immunoglobulines seules [10]. De même, la ciclosporine a montré un avantage de survie par rapport au traitement de soutien seul. Dans une méta-analyse plus ancienne, les glucocorticoïdes associés à la ciclosporine ont montré un bénéfice en termes de mortalité par rapport à un traitement de soutien standard, tandis que les immunoglobulines n'ont pas montré de bénéfice [11].

Correspondance

Dr. med. univ. Julian Mair am Tinkhof
Medizinische Klinik
Zuger Kantonsspital
Landhausstrasse 11
CH-6340 Baar
[julian.mairamtinkhof\[at\]jcloud.com](mailto:julian.mairamtinkhof[at]jcloud.com)

Ethics Statement

Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

Conflict of Interest Statement

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références

- 1 Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:39.
- 2 Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2000;115(2):149–53.
- 3 Chang YS, Huang FC, Tseng SH et al. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: acute ocular manifestations, causes, and management. *Cornea*. 2007;26(2):123–9.

- 4 Frey N, Bodmer M, Bircher A, Jick SS, Meier CR, Spoendlin J. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Association with Commonly Prescribed Drugs in Outpatient Care Other than Anti-Epileptic Drugs and Antibiotics: A Population-Based Case-Control Study. 2019;42(1):55–66.
- 5 Frey N, Bircher A, Bodmer M, Jick SS, Meier CR, Spoendlin J. Antibiotic Drug Use and the Risk of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Population-Based Case-Control Study. *J Invest Dermatol*. 2018;138(5):1207–9.
- 6 Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risk with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol*. 2008;128(1):35–44.
- 7 Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, et al. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(1):25–32.
- 8 European Medicines Agency [Internet]. Amsterdam: Erleada [cited 2022 Dec 9]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erleada>
- 9 Chen CB, Kuo KL, Wang CW et al. Detecting lesional granulysin levels for rapid diagnosis of cytotoxic T lymphocyte-mediated bullous skin disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(3):1327–1337.e3.
- 10 Patel TK, Patel PB, Thakkar S. Comparison of effectiveness of interventions in reducing mortality in patients of toxic epidermal necrolysis: A network meta-analysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2021;87(5):628–4.
- 11 Zimmermann S, Sekula P, Venhoff M et al. Systemic Immunomodulating Therapies for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2017;153(6):514–22.



Dr méd. univ. (AT)
Julian Mair am Tinkhof
Medizinische Klinik,
Zuger Kantonsspital, Baar