

# Atteintes bronchopulmonaires au cours des toxidermies graves

## Bronchopulmonary involvement in severe cutaneous adverse reactions

N. de Prost · A. Mekontso-Dessap · L. Valeyrie-Allanore · B. Maître

Reçu le 30 juillet 2012 ; accepté le 24 septembre 2012  
© SRLF et Springer-Verlag France 2012

**Résumé** La peau est la cible la plus fréquente des effets indésirables médicamenteux. Certaines toxidermies graves peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Il s'agit des syndromes de Stevens-Johnson (SJS) et de Lyell (ou nécrolyse épidermique toxique, NET) et du syndrome d'hypersensibilité ou DRESS (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*). Le pronostic des patients atteints de SJS/NET est conditionné par la survenue d'une défaillance cutanée aiguë, exposant principalement à des infections invasives et à des atteintes spécifiques d'organes, en particulier respiratoire. Les complications respiratoires surviennent dans environ 40 % des cas et peuvent être liées à une atteinte trachéobronchique spécifique, souvent précoce, ou à la survenue de complications respiratoires non spécifiques (infection, œdème pulmonaire et atélectasies), souvent retardées de quelques jours par rapport à l'admission. Dans environ 25 % des cas, un recours à la ventilation mécanique invasive est nécessaire. L'endoscopie bronchique devra être réalisée systématiquement chez les patients intubés afin d'enlever les lambeaux de muqueuse et de prévenir la survenue d'une obstruction aiguë des voies aériennes pouvant conduire au décès. L'atteinte respiratoire du DRESS est rare et réalise un tableau de pneumopathie infiltrante diffuse à éosinophile. Quelques cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë ont été rapportés. Les formes graves sont la plupart du temps associées à d'autres atteintes viscérales, en particulier hépatiques, et sont le plus souvent corticosensibles. Dans

tous les cas, l'arrêt précoce du ou des médicament(s) imputable(s) est indispensable.

**Mots clés** Syndrome de Stevens-Johnson · Syndrome de Lyell · Nécrolyse épidermique toxique · DRESS · Toxidermie · Syndrome de détresse respiratoire aigu

**Abstract** Skin is one of the most common targets of adverse drug reactions. Life-threatening skin adverse reactions include Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). SJS and TEN are characterized by skin and mucous membrane detachments. Respiratory complications occur in about 40% of the cases, and can be related to specific bronchial epithelial injuries as well as to nonspecific manifestations like infection, pulmonary edema, and atelectasis. Mechanical ventilation is required in about 25% of cases. Bronchoscopy is warranted in mechanically ventilated patients to remove detached mucous membranes and prevent airway obstruction. Pulmonary involvement in DRESS is rare and related to lung infiltration by eosinophils, which rarely leads to the acute respiratory distress syndrome. The most severe cases of DRESS usually present other organ involvement like cytolytic hepatitis and are usually reversible after steroid treatment. Removal of the involved drug is warranted.

**Keywords** Stevens-Johnson syndrome · Toxic epidermal necrolysis · Severe cutaneous adverse reaction · DRESS · Acute respiratory distress syndrome

N. de Prost (✉) · A. Mekontso-Dessap  
Service de réanimation médicale,  
hôpital Henri-Mondor, Assistance publique–Hôpitaux de Paris,  
51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny,  
F-94010 Créteil cedex, France  
e-mail : nicolas.de-prost@hmn.aphp.fr

L. Valeyrie-Allanore  
Service de dermatologie et centre de référence des maladies  
bulleuses immunologiques et toxiques, hôpital Henri-Mondor,  
Assistance publique–Hôpitaux de Paris, Créteil, France

B. Maître  
Antenne de pneumologie, service de réanimation médicale,  
hôpital Henri-Mondor, Assistance publique–Hôpitaux de Paris,  
Créteil, France

## Introduction

La peau est la cible la plus fréquente des effets indésirables médicamenteux. Ainsi, la toxidermie représente environ 20 % des notifications spontanées aux centres de pharmacovigilance. Certaines classes médicamenteuses exposent à un risque de toxidermie particulièrement important : les pénicillines A (5 à 7 %), les sulfamides antibactériens (3 à 4 %),

certaines antiépileptiques (5 à 10 %) ... [1]. Ces éruptions sont cependant bénignes dans plus de 90 % des cas [2], les plus communes étant les exanthèmes maculopapuleux morbilliformes et l'urticaire. Cependant, certaines toxidermies peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Le pronostic de ces toxidermies graves est conditionné par la survenue d'une défaillance cutanée aiguë, exposant principalement à des infections invasives et à des atteintes spécifiques d'organes, en particulier respiratoires. Ces toxidermies sont principalement les syndromes de Stevens-Johnson (SJS) et de Lyell (ou nécrolyse épidermique toxique, NET) et le syndrome d'hypersensibilité ou DRESS (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*).

## Atteinte respiratoire au cours du SJS/NET

### SJS/NET : épidémiologie et physiopathologie

Le SJS et la NET sont des toxidermies graves dont l'incidence varie de 1 à 2 cas/million d'habitants par an [3,4]. Ces deux entités sont caractérisées par une nécrose étendue de l'épiderme touchant à la fois la peau et les muqueuses et ne se différencient que par le pourcentage de surface cutanée décollée-décollable. Ainsi, on parle de SJS lorsque le décollement est inférieur à 10 %, de NET lorsqu'il est supérieur à 30 % et de syndrome de chevauchement SJS/NET entre 10 et 30 % [5].

Un médicament responsable est retrouvé dans environ 90 % des cas [6-8]. Les médicaments les plus fréquemment incriminés sont les sulfamides antibactériens, les antiépileptiques de la famille des amines aromatiques (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine), mais également la lamotrigine, l'allopurinol, les pénicillines et les anti-inflammatoires non stéroïdiens de la famille des oxicams [7,9]. Les lymphocytes T cytotoxiques amplifiés par des cellules *natural killer*, la production de diverses cytokines, de Fas ligand, de perforine/granzyme B et la granulysine ont été incriminés dans une réaction immune complexe aboutissant à la nécrose kératinocytaire [10]. Une prédisposition génétique a été suggérée par l'existence d'une forte association entre le sous-type HLA-B\*1502 et la survenue d'un SJS à la carbamazépine [11] ainsi que le sous-type HLA-B\*5801 et le SJS à l'allopurinol chez les patients de l'ethnie Han. Ces résultats n'ont été confirmés que partiellement chez les patients caucasiens [12]. De rares cas de SJS/NET secondaires à des infections à *Mycoplasma pneumoniae* [13] et à *Herpes simplex virus* [14] ont été rapportés.

### Présentation clinique et pronostic

Les premiers symptômes se développent classiquement 4 à 28 jours après l'introduction d'un nouveau médicament [9]. La symptomatologie initiale se caractérise par une altération

de l'état général majeure associée à un syndrome pseudogrippal associant fièvre, céphalées et atteinte muqueuse peu spécifique à type de rhinite, conjonctivite, odynophagie, brûlures oculaires et/ou génitales. La douleur muqueuse est un bon signe inaugural, sans lésion érosive associée initialement. Ces manifestations muqueuses peuvent précéder le développement des lésions cutanées. L'éruption se présente sous la forme de lésions maculopapuleuses érythémateuses puis bulleuses localisées initialement au tronc et aux extrémités proximales des membres. Ces lésions confluent secondairement pour former des placards de décollement cutané atteignant un pourcentage variable de la surface corporelle. Le signe de Nikolski (c'est-à-dire le décollement de l'épiderme au frottement de la peau) est constant et, dans les cas les plus sévères, la peau décollée prend un aspect « en linge mouillé » (Fig. 1). L'atteinte muqueuse est associée dans plus de 90 % des cas et touche le plus souvent au moins deux sites (bouche, muqueuse génitale ou anale, conjonctive et/ou narine). Le diagnostic est confirmé par l'histologie cutanée qui objective une nécrose cutanée de toute la hauteur de l'épiderme associée à un infiltrat mononucléé dermique modéré et une immunofluorescence directe négative. La réépidermisation complète est généralement obtenue au bout de trois semaines [10].

La mortalité varie de 10 à 30 % chez des patients non sélectionnés et atteint plus de 40 % chez ceux admis en réanimation [15,16]. L'impact du pourcentage de surface cutanée décollée sur la mortalité est à l'origine du concept de défaillance cutanée aiguë [17,18]. Ainsi, un décollement cutané de plus de 30 % de la surface corporelle est associé à une altération de la fonction barrière de la peau, au risque accru de bactériémies [16] et à la survenue d'une hypernatrémie qui est associée à un pronostic défavorable [19]. Les déterminants de la mortalité des patients atteints de SJS/NET sont recensés dans un score prédictif validé et calculé à j0 : le SCORTEN [20]. Celui-ci est calculé à partir de variables de terrain (âge > 40 ans, cancer), d'une surface cutanée décollée supérieure à 10 % et du retentissement systémique de la



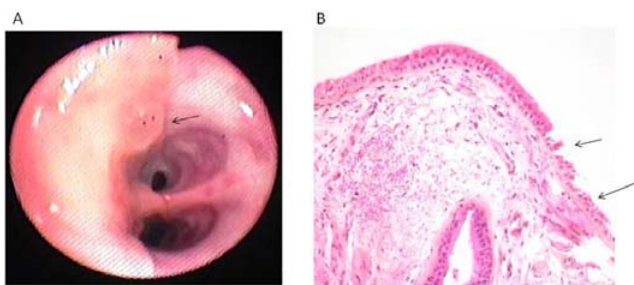
**Fig. 1** Nécrolyse épidermique toxique avec aspect typique de décollement cutané en « linge mouillé »

maladie (tachycardie > 120/minute, urée > 10 mmol/l, bicarbonates < 20 mmol/l, glycémie > 14 mmol/l). Cependant, le développement d'atteintes viscérales spécifiques [21,22], principalement respiratoire, n'est pas pris en compte dans ce score alors même que l'expérience clinique ainsi que quelques séries de cas suggèrent que celles-ci sont associées à un pronostic particulièrement péjoratif [23,24].

### Atteinte respiratoire au cours du SJS/NET

#### Description et implications cliniques

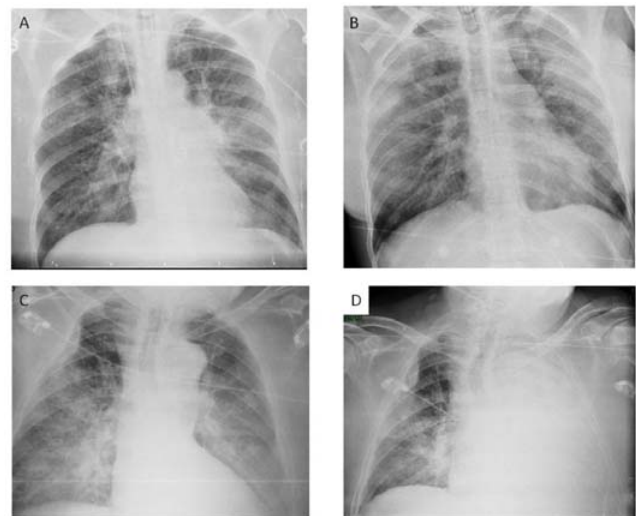
Elle est classiquement décrite comme une atteinte muqueuse trachéobronchique spécifique visualisée endoscopiquement et caractérisée par une nécrose de l'épithélium respiratoire (Fig. 2) [23,25]. L'aspect endoscopique précoce objective un épaississement de la muqueuse bronchique avec des sécrétions fluides abondantes ; secondairement, la muqueuse se détache en lambeaux, formant des fausses membranes pouvant obstruer les voies aériennes (Fig. 2A). À ce stade, les sécrétions peuvent devenir franchement hémorragiques ; enfin, à un stade plus évolué, on peut observer une abrasion complète de l'épithélium respiratoire. La fréquence de cette atteinte trachéobronchique est débattue. Une étude prospective sur un petit collectif de patients ayant une surface cutanée décollée supérieure à 10 % ( $n = 37$ ) retrouvait une nécrose épithéliale bronchique chez dix d'entre eux (27 %) [22]. Sept autres patients présentaient un tableau respiratoire sans atteinte bronchique, d'origine multifactorielle : atelectasie, infection pulmonaire ou œdème pulmonaire cardiogénique. Dans cette étude, tous les patients ayant une atteinte bronchique spécifique présentaient un tableau respiratoire précoce (dans les 48 heures suivant l'admission hospitalière). À l'inverse, les patients ayant une atteinte respiratoire non spécifique présentaient un tableau retardé (plus de 48 heures après l'admission).



**Fig. 2** A. Aspect endoscopique de la muqueuse bronchique chez un patient atteint de nécrolyse épidermique toxique. La muqueuse est épaissie, plissée et inflammatoire. On distingue une fausse membrane (flèche). B. Fragment de biopsie bronchique coloré par hématoxyline et éosine au grandissement original  $\times 20$ . Abrasion partielle de l'épithélium bronchique (flèches) avec aspect congestif de la muqueuse

La présentation clinique associe une dyspnée, une hyper-sécrétion bronchique avec des expectorations abondantes jaunâtres et sereuses et, dans les formes les plus graves, des expectorations hémoptoïques contenant des fausses membranes. La radiographie thoracique est la plupart du temps normale dans un premier temps et peut ensuite révéler des infiltrats interstitiels péribronchiques (Fig. 3A), une atelectasie (Fig. 3D) ou des opacités alvéolaires diffuses dans le cadre d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) (Fig. 3B et C). Une hypoxémie franche ( $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg) est fréquemment présente [22].

L'étude de Lebargy et al. [22] ne permettait cependant ni d'étudier les facteurs prédictifs d'une atteinte respiratoire au cours du SJS/NET ni sa signification pronostique. Nous avons conduit une étude de cohorte rétrospective pour déterminer la fréquence et les critères prédictifs de recours à la ventilation mécanique au cours du SJS/NET [26]. Deux cent vingt et un patients étaient inclus sur une période de 12 ans, dont 25 % ( $n = 56$ ) nécessitaient le recours à la ventilation mécanique. Chez ces patients, le taux de mortalité était de 57 % et 22 patients (39 %) présentaient une atteinte bronchique spécifique. En analyse multivariée, les facteurs prédictifs de ventilation mécanique à l'admission étaient un décollement cutané supérieur à 30 %, les défaillances d'organe extrapulmonaires et la présence d'infiltrats pulmonaires radiologiques. Cette étude ne permettait d'apprécier ni la prévalence ni la signification pronostique de l'atteinte bronchique spécifique dans la population générale des



**Fig. 3** Radiographies thoraciques standard de face chez des patients atteints de nécrolyse épidermique toxique. A. Infiltrats interstitiels diffus à prédominance péribronchovasculaire. B et C. Opacités alvéolaires diffuses réalisant un tableau de syndrome de détresse respiratoire aiguë. D. Atelectasie complète du poumon gauche (même patient que C) traduisant l'obstruction de la bronche souche gauche par des fausses membranes

patients SJS/NET (ventilés et non ventilés), car l'endoscopie bronchique n'était pas effectuée de façon systématique. Dans le sous-groupe des patients ventilés mécaniquement, nous avons cependant pu comparer les caractéristiques des patients ayant ou non une atteinte bronchique spécifique. Il n'y avait pas de différence significative entre les patients ayant une atteinte endobronchique spécifique et les autres en ce qui concerne la prévalence du SDRA (68 vs 44 %), des pneumonies (73 vs 44 %), ou le nombre de jours sans ventilation mécanique (quatre vs six jours). Il existait cependant une différence nette concernant le délai d'initiation de la ventilation mécanique. En effet, les patients ayant une atteinte endobronchique spécifique étaient ventilés bien plus précocement que les autres par rapport à l'admission hospitalière (un vs quatre jours), soulignant l'intérêt de pouvoir les dépister précocement afin d'adapter la stratégie de prise en charge sur le plan ventilatoire. L'expérience clinique suggère que l'atteinte bronchique spécifique est fréquemment associée à une atteinte sus-glottique (laryngée et/ou oropharyngée) qui peut majorer l'encombrement bronchique et favoriser les pneumonies d'inhalation. L'identification d'un sous-groupe de patients à haut risque de recours à la ventilation mécanique dans les heures suivant l'admission hospitalière serait particulièrement utile compte tenu des difficultés fréquentes d'intubation de ces patients liées à l'atteinte ORL sévère (fausses membranes, risque d'inhalation pendant l'intubation) et à l'instabilité hémodynamique pouvant conduire à l'arrêt cardiaque. L'existence d'une atteinte ORL spécifique objectivée par une nasofibroscopie réalisée précocement après l'admission d'un patient pourrait renseigner sur l'existence d'une atteinte bronchique spécifique associée et le risque de survenue d'une détresse respiratoire aiguë. Cette hypothèse n'a cependant été validée par aucune étude.

La physiopathologie de la nécrose épithéliale bronchique est inconnue. L'étude de Lebarry et al. suggère que l'atteinte bronchique est plus fréquente chez les patients ayant une atteinte cutanée étendue (65 % en moyenne). Cependant, d'authentiques nécroses épithéliales bronchiques ont été observées au cours du SJS, en particulier chez l'enfant [6]. Il n'a jamais été établi de relation entre certaines classes médicamenteuses et la survenue de lésions bronchiques spécifiques.

### **Prise en charge**

Les principes de prise en charge de patients atteints de SJS/NET reposent sur l'arrêt immédiat de tout médicament imputable, les soins locaux cutanés et muqueux réalisés plusieurs fois par jour et un traitement symptomatique comportant les éléments suivants : réhydratation et correction des troubles hydroélectrolytiques, nutrition entérale, réchauffement actif externe, traitement antalgique et anxiolytique [27]. Une antibiothérapie est initiée lorsqu'une infection est documentée ou en cas de signes de sepsis sévère (hypotension, oligurie,

confusion...) [16]. La corticothérapie n'est plus utilisée, car son usage est associé à une surmortalité [28]. Le bénéfice des immunoglobulines intraveineuses n'a pas été confirmé [29] et une étude préliminaire suggère l'intérêt de la ciclosporine [30] mais reste débattue.

La prise en charge respiratoire n'est pas codifiée. La réalisation d'un bilan d'extension des atteintes muqueuses des voies aériennes est potentiellement utile lorsqu'il est réalisable. Ainsi, un examen ORL complet comportant une nasofibroscopie devra être réalisé au lit du patient dès que possible. En effet, l'existence d'un décollement oropharyngé et/ou laryngé est probablement un facteur de risque de détresse respiratoire aiguë par encombrement et fausses routes et augmente le risque d'intubation difficile. Une endoscopie bronchique sera réalisée en cas de point d'appel respiratoire (hypoxémie, foyer radiologique, encombrement bronchique), d'atteinte muqueuse laryngée faisant suspecter une atteinte trachéobronchique associée et systématiquement chez les patients intubés. Elle a un objectif diagnostique (caractériser une atteinte trachéobronchique spécifique) mais permet aussi de guider le traitement antibiotique éventuel (réalisation de prélèvements microbiologiques) et de réaliser une toilette bronchique, ce qui peut améliorer l'état clinique du patient en cas d'encombrement bronchique symptomatique. Dans les formes d'atteinte bronchique les plus sévères avec décollement de lambeaux muqueux, la toilette bronchique endoscopique pourra être répétée pour prévenir la survenue d'une obstruction brutale des voies aériennes pouvant conduire au décès du patient par arrêt cardiaque hypoxique. Dans ce contexte, le rôle de l'humidification des voies aériennes n'a pas été étudié mais son optimisation semble souhaitable pour prévenir l'aggravation des lésions muqueuses bronchiques.

La ventilation non invasive n'a pas sa place dans la prise en charge respiratoire des patients atteints de SJS/NET compte tenu de l'existence fréquente d'un décollement cutané au niveau du visage et de lésions buccales et ORL associées, favorisant l'encombrement des voies aériennes et l'inhalation. L'intubation oro-trachéale n'est pas systématique. Les difficultés d'intubation, fréquentes chez ces patients, incitent cependant au transfert précoce en réanimation et à ne pas retarder l'intubation oro-trachéale en présence de signes de détresse respiratoire aiguë.

La survenue de séquelles respiratoires au décours d'un SJS/TEN avec atteinte respiratoire a fait l'objet de plusieurs descriptions dans la littérature [31–33]. Il s'agit dans les cas les plus sévères de tableaux de bronchiolites obstructives pouvant conduire à l'insuffisance respiratoire chronique. Il s'y associe souvent un syndrome sec buccal et une toux chronique invalidante. Duong et al. ont récemment rapporté les résultats d'une étude ayant analysé la fonction respiratoire à distance d'un épisode de SJS/TEN. Les épreuves fonctionnelles respiratoires effectuées six mois après l'épisode aigu objectivaient une altération modérée (< 80 % de la

valeur théorique) de la diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) rapportée au volume alvéolaire (VA) chez 60 % des patients [34]. De façon intéressante, les patients ayant une diminution de la DLCO/VA à distance avaient une surface cutanée décollée plus élevée à la phase aiguë (30 vs 10 %), suggérant un lien entre l'étendue de l'atteinte cutanée initiale et la survenue de lésions alvéolocapillaires séquellaires.

## Atteinte respiratoire au cours du DRESS

### DRESS : définition et présentation clinique

L'acronyme DRESS désigne une réaction médicamenteuse idiosyncrasique rare et grave. Il se différencie des autres éruptions maculopapuleuses par l'existence d'une atteinte multiviscérale qui fait la gravité du tableau et peut conduire au décès dans environ 10 % des cas [35]. Le DRESS débute dans les deux à six semaines après l'introduction du médicament responsable. Le tableau débute par une altération de l'état général et une hyperthermie. L'atteinte cutanée n'est pas systématique et se caractérise par un exanthème morbiliforme atteignant la face, le haut du tronc, les membres supérieurs puis inférieurs. Cette éruption atteint classiquement plus de 50 % de la surface corporelle et se caractérise par un œdème de la face, une infiltration des distalités, des lésions purpuriques, voire des lésions bulleuses déclives secondaires à l'œdème [36].

Les principaux diagnostics différentiels à écarter sont certaines infections virales (*Epstein-Barr virus* [EBV], hépatites virales aiguës, cytomégalovirus [CMV], *human herpes virus-6* [HHV6], virus de l'immunodéficience humaine [VIH], grippe) et bactériennes (*Chlamydia* et *Mycoplasma* principalement) [37–39]. De façon plus rare, un lymphome, un syndrome hyperéosinophilique, ou une lymphadénopathie angio-immunoblastique peuvent en imposer pour un DRESS [39]. Le diagnostic de DRESS nécessite classiquement l'association de trois critères :

- une éruption cutanée médicamenteuse ;
- des anomalies hématologiques incluant une hyperéosinophilie supérieure à  $1\ 500/\text{mm}^3$  ou la présence de lymphocytes atypiques ;
- au moins l'une des atteintes systémiques suivantes : adénopathie périphérique de plus de 1 cm de diamètre, élévation des transaminases à plus de deux fois la normale, néphrite interstitielle, pneumopathie interstitielle ou atteinte myocardique [40].

L'absence de spécificité de ces critères et les difficultés diagnostiques responsables dans une série récente d'un délai médian de quatre semaines entre les premiers symptômes et le diagnostic [37] ont conduit le groupe RegiSCAR (*European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions to Drugs*

*and Collection of Biological Samples*) à proposer un score diagnostique permettant de catégoriser la probabilité de DRESS en certaine, probable ou possible (Tableau 1) [38].

Les médicaments les plus fréquemment associés sont les anticomitiaux aromatiques (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine). Sont également incriminés les sulfamides antibactériens, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, la minocycline, l'allopurinol, la névirapine et la vancomycine. L'association entre HLA-B\*5701 et une forme atypique de DRESS à l'abacavir a permis un progrès majeur dans la compréhension et la prévention du DRESS. Cependant, l'extrapolation à d'autres associations de phénotypes HLA et molécules semble plus complexe (e.g. HLA-B\*1502 et carbamazépine) [41]. La physiopathologie du DRESS n'est comprise que de façon partielle et associe des troubles de la détoxification des médicaments aboutissant à la formation de métabolites réactifs générant une réaction immune. Une association entre DRESS et infection par herpèsvirus (EBV, HHV6 et 7) a également été suggérée comme facteur favorisant [42,43].

### Atteinte pulmonaire au cours du DRESS

Les atteintes pulmonaires au cours du DRESS sont rares [39]. Des pneumopathies interstitielles à éosinophiles chez des patients recevant un traitement par tétracycline ou plus fréquemment par minocycline ont été rapportées depuis les années 1970 [44,45]. Il s'agissait la plupart du temps de sujets jeunes, sans antécédents, recevant une cycline pour une acné faciale ou une infection des voies urinaires. La présentation clinique habituelle comprenait un rash fébrile, une dyspnée et une toux sèche qui faisaient découvrir une hypoxémie et une pneumopathie infiltrante diffuse à la radiographie thoracique. Les épreuves fonctionnelles respiratoires objectivaient souvent un syndrome obstructif et parfois un syndrome restrictif. On objectivait une hyperéosinophilie sanguine associée à une alvéolite à éosinophiles. L'évolution était parfois favorable spontanément après arrêt de la cycline. Dans le cas contraire, l'administration d'une corticothérapie systémique permettait une amélioration clinique rapide et spectaculaire concomitante de la décroissance des éosinophiles sanguins. Des tableaux similaires ont été rapportés avec d'autres médicaments comme la phénytoïne, la disulone ou l'éfavirenz.

Une suspicion d'atteinte respiratoire au cours d'un DRESS nécessite la réalisation d'un lavage bronchoalvéolaire afin de confirmer l'existence d'une alvéolite éosinophilique et d'écarter une infection associée. Il existe dans la littérature quelques cas de DRESS avec atteinte respiratoire réalisant un tableau de SDRA [46]. Le lavage bronchoalvéolaire est alors indispensable. À ce stade de gravité, l'atteinte respiratoire est cependant rarement isolée et s'associe souvent à une atteinte hépatique [46], rénale [47] ou myocardique. Ainsi, dans une revue récente de la littérature ayant analysé 131 observations publiées de DRESS, seules sept

<b>Tableau 1</b> Adaptation du score proposé par le groupe RegiSCAR pour catégoriser les cas de DRESS en certains (> 5), probables (4–5), possibles (2–3) ou non (< 2), d'après [38]				
<b>Score</b>	<b>–1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Fièvre ≥ 38,5 °C</b>	Non	Oui		
<b>Adénopathies</b>		Non	Oui	
<b>Hyperéosinophilie</b>				
Éosinophiles, × 10 <sup>9</sup> /l		Non	0,7–1,5	> 1,5
Éosinophiles (si leucocytes < 4,0 × 10 <sup>9</sup> /l)			10,0–19,9 %	≥ 20 %
<b>Lymphocytes atypiques</b>		Non	Oui	
<b>Atteinte cutanée</b>				
Extension du rash (% surface corporelle)		Non	> 50 %	
Évocatrice de DRESS	Non		Oui	
Biopsie évocatrice de DRESS				
<b>Atteintes d'organes<sup>a</sup></b>				
Foie		Non/NA	Oui	
Rein		Non/NA	Oui	
Poumon		Non/NA	Oui	
Muscle/cœur		Non/NA	Oui	
Pancréas		Non/NA	Oui	
Autre		Non/NA	Oui	
<b>Résolution ≥ 15 jours</b>	Non	Oui		
<b>Exclusion d'autres causes potentielles<sup>b</sup></b>			Oui	
Anticorps antinucléaires				
Hémoculture				
Sérologie des hépatites virales A, B, C				
Sérologie Chlamydia/Mycoplasma				

<sup>a</sup>Après exclusion d'autres causes : compter 1 pour un organe atteint et 2 pour deux organes ou plus.  
<sup>b</sup>Si aucun positif et ≥ 3 négatifs ; DRESS : *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms* ; NA : non applicable.

(5 %) rapportaient une atteinte pulmonaire [37]. Parmi les neuf patients décédés, la défaillance d'organe au premier plan était hépatique ( $n = 8$ ) ou cardiaque, mais aucun patient n'était décédé de défaillance respiratoire.

L'évolution est en fait souvent prolongée sur plusieurs mois et entrecoupée de rechutes parfois secondaires à la décroissance des corticoïdes. Une surveillance rapprochée s'impose donc.

## Conclusion

Les toxidermies avec atteinte respiratoire sont rares et potentiellement graves. Environ 25 % des patients atteints de SJS/NET nécessiteront le recours à la ventilation mécanique invasive. La détresse respiratoire aiguë peut être liée à une atteinte trachéobronchique spécifique, souvent précoce, ou à la survenue de complications respiratoires non spécifiques, souvent retardées de quelques jours par rapport à l'admission. Une endoscopie bronchique doit être systématiquement réalisée chez les patients intubés afin de prévenir la survenue d'une obstruction des voies aériennes pouvant conduire au décès.

L'atteinte respiratoire du DRESS est rare et réalise un tableau de pneumopathie infiltrante diffuse à éosinophiles. Les formes graves sont la plupart du temps associées à d'autres atteintes viscérales, en particulier hépatiques, et sont le plus souvent corticosensibles. Dans tous les cas, l'arrêt précoce du ou des médicament(s) imputable(s) est indispensable.

**Conflit d'intérêt :** les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

## Références

1. Roujeau JC, Stern RS (1994) Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 331:1272–85
2. Mockenhaupt M (2012) Epidemiology of cutaneous adverse drug reactions. *Chem Immunol Allergy* 97:1–17
3. Lyell A (1956) Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol* 68:355–61
4. Revuz J, Roujeau JC, Guillaume JC, et al (1987) Treatment of toxic epidermal necrolysis. Creteil's experience. *Arch Dermatol* 123:1156–8

5. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, et al (1993) Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 129:92–6
6. Sheridan RL, Liu V, Anupindi S (2005) Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 34–2005. A 10-year-old girl with a bullous skin eruption and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 353:2057–66
7. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, et al (1995) Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 333:1600–7
8. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, et al (2010) ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. *Clin Pharmacol Ther* 88:60–8
9. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, et al (2008) Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol* 128:35–44
10. Harr T, French LE (2010) Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 5:39
11. Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al (2004) Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 428:486
12. Lonjou C, Borot N, Sekula P, et al (2008) A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics* 18:99–107.
13. Fournier S, Bastuji-Garin S, Mentec H, et al (1995) Toxic epidermal necrolysis associated with mycoplasma pneumoniae infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 14:558–9
14. Forman R, Koren G, Shear NH (2002) Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of 10 years' experience. *Drug Saf* 25:965–72
15. Revuz J, Penso D, Roujeau JC, et al (1987) Toxic epidermal necrolysis. Clinical findings and prognosis factors in 87 patients. *Arch Dermatol* 123:1160–5
16. de Prost N, Ingen-Housz-Oro S, Duong T, et al (2010) Bacteremia in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: epidemiology, risk factors, and predictive value of skin cultures. *Medicine (Baltimore)* 89:28–36
17. Irvine C (1991) "Skin failure" — a real entity: discussion paper. *J R Soc Med* 84:412–3
18. Roujeau JC, Revuz J (1990) Intensive care in dermatology. In: Champion RH, Pye RJ (eds) *Rec Adv Dermatol*, vol 8, pp 85–99
19. Namdar T, von Wild T, Siemers F, et al (2010) Does hypernatremia impact mortality in toxic epidermal necrolysis? *Ger Med Sci* 8:Doc 30
20. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, et al (2000) SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 115:149–53
21. Chosidow O, Delchier JC, Chaumette MT, et al (1991) Intestinal involvement in drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 337:928
22. Lebarry F, Wolkenstein P, Gisselbrecht M, et al (1997) Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: a prospective clinical study. *Intensive Care Med* 23:1237–44
23. Roujeau JC (1992) Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome): more than "acute skin failure". *Intensive Care Med* 18:4–5
24. Hague JS, Goulding JM, Long TM, et al (2007) Respiratory involvement in toxic epidermal necrolysis portends a poor prognosis that may not be reflected in SCORTEN. *Br J Dermatol* 157:1294–6
25. Timsit JF, Mion G, Rouyer N, et al (1992) Bronchopulmonary distress associated with toxic epidermal necrolysis. *Intensive Care Med* 18:42–4
26. de Prost N, Mekontso-Dessap A, Duong TA, et al (2012) Facteurs prédictifs de ventilation mécanique et prévalence de l'atteinte bronchique spécifique au cours du syndrome de Stevens-Johnson et de la nécrolyse épidermique toxique. *Réanimation* 21:S108–S9
27. Struck MF, Hilbert P, Mockenhaupt M, et al (2010) Severe cutaneous adverse reactions: emergency approach to non-burn epidermolysis syndromes. *Intensive Care Med* 36(1):22–32. Epub 2009 Sep 29
28. Schneck J, Fagot JP, Sekula P, et al (2008) Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *J Am Acad Dermatol* 58:33–40
29. Bachot N, Revuz J, Roujeau JC (2003) Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a prospective noncomparative study showing no benefit on mortality or progression. *Arch Dermatol* 139:33–6
30. Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Brochard L, et al (2010) Open trial of ciclosporin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 163:847–53
31. Kamada N, Kinoshita K, Togawa Y, et al (2006) Chronic pulmonary complications associated with toxic epidermal necrolysis: report of a severe case with anti-Ro/SS-A and a review of the published work. *J Dermatol* 33:616–22
32. Minamihaba O, Nakamura H, Sata M, et al (1999) Progressive bronchial obstruction associated with toxic epidermal necrolysis. *Respirology* 4:93–5
33. McIvor RA, Zaidi J, Peters WJ, et al (1996) Acute and chronic respiratory complications of toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil* 17:237–40
34. Duong TA, Oro S, de Prost N, et al (2011) Syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique : évaluation de la fonction respiratoire à distance. *Journées dermatologiques de Paris 2011*
35. Ghislain PD, Roujeau JC (2002) Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. *Dermatol Online J* 8:5
36. Valeyrie-Allanore L, Sassolas B, Roujeau JC (2007) Drug-induced skin, nail and hair disorders. *Drug Saf* 30:1011–30
37. Cacoub P, Musette P, Descamps V, et al (2011) The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med* 124:588–97
38. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, et al (2007) Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 156:609–11
39. Wolkenstein P, Chosidow O (2003) Cutaneous adverse drug reaction with pulmonary involvement. *Rev Mal Respir* 20:719–26
40. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC (1996) Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 15:250–7
41. Phillips EJ, Chung WH, Mockenhaupt M, et al (2011) Drug hypersensitivity: pharmacogenetics and clinical syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 127:S60–S6
42. Descamps V, Valance A, Edlinger C, et al (2001) Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol* 137:301–4
43. Ushigome Y, Kano Y, Hirahara K, et al (2012) Human herpesvirus 6 reactivation in drug-induced hypersensitivity syndrome and DRESS validation score. *Am J Med* 125:e9–e10
44. Sitbon O, Bidel N, Dussopt C, et al (1994) Minocycline pneumonitis and eosinophilia. A report on eight patients. *Arch Intern Med* 154:1633–40
45. Ho D, Tashkin DP, Bein ME, et al (1979) Pulmonary infiltrates with eosinophilia associated with tetracycline. *Chest* 76:33–6
46. Giri PP, Roy S, Bhatyacharya S, et al (2011) DRESS syndrome with sepsis, acute respiratory distress syndrome and pneumomediastinum. *Indian J Dermatol* 56:763–5
47. Angel-Moreno-Maroto A, Suarez-Castellano L, Hernandez-Cabrera M, et al (2006) Severe efavirenz-induced hypersensitivity syndrome (not-DRESS) with acute renal failure. *J Infect* 52:e39–e40