

Toxidermies : l'importance du médecin généraliste dans leur prise en charge

Toxidermia: the importance of the general practitioner in its management

DUPIRE G.¹ et BEN SAID B.²

¹Clinique d'Immuno-Allergologie, Département de Dermatologie, CHU Brugmann (site Horta), Université libre de Bruxelles (ULB)

²Centre de référence des dermatoses bulleuses toxiques et toxidermies graves, groupe hospitalier Centre, Unité INSERM U 1111, Université Claude Bernard Lyon 1, France

RÉSUMÉ

Les allergies sévères aux médicaments sont un enjeu de santé publique. Elles sont secondaires à une activation spécifique des lymphocytes T CD8. Elles sont responsables de tableaux particuliers avec une clinique typique et parfois très grave comme la nécrolyse épidermique toxique, le DRESS syndrome, la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), l'érythème polymorphe, le SDRIFE ou encore les exanthèmes sévères. Le rôle du médecin généraliste est important dans ce contexte. Il doit savoir reconnaître au mieux le type de toxidermie présenté, les signes de gravité comme un œdème du visage, un décollement cutané ou une atteinte muqueuse. Il doit savoir aussi reconnaître les médicaments imputables et les arrêter, réaliser le bilan biologique nécessaire pour évaluer la gravité, savoir orienter dans les centres experts en urgence quand il le faut ou encore penser à orienter les patients pour le bilan allergologique à distance. Il doit aussi savoir les rudiments de la prise en charge pour soulager les patients avant l'avis d'expert.

Rev Med Brux 2023 ; 44 : 414-421

Mots-clés : toxidermie, allergies, réactions, hypersensibilité, médicaments

ABSTRACT

Severe cutaneous adverse drug reactions (SCARS) are a public health issue. They are secondary to a specific activation of the CD8 T lymphocytes. They are responsible for a variety of typical symptoms and sometimes very severe such as toxic epidermal necrolysis, DRESS syndrome, acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), erythema multiforme, I gA linear dermatosis, SDRIFE syndrome or severe exanthem. The role of the general practitioner is important in this context: He/she must know how to recognize the type of SCARS, the signs of severity such as facial edema, skin detachment, or mucous membrane damage, how to recognize the drugs responsible and stop them, how to perform blood assays to evaluate the severity, how to refer patients to emergency centers when necessary, and how to refer patients for remote allergological assessment. He/she must also know the basis of management to relieve patients before the expert opinion.

Rev Med Brux 2023; 44: 414-421

Key words: toxidermia, allergies, reactions, hypersensitivity, medication

INTRODUCTION

Les réactions médicamenteuses incluent les réactions d'hypersensibilité médicamenteuse (HSM), qui elles-mêmes sont immunologiques (allergiques) ou non immunologiques (non allergiques). La gestion des réactions médicamenteuses est toujours une tâche ardue, d'autant que pour la majorité des patients, ces HSM ne sont en général pas confirmées et sont rapportées par le patient lui-même. Le médecin généraliste a toute son importance et joue un rôle clé dans la prise en charge initiale des réactions d'hypersensibilité médicamenteuse ou son orientation chez un allergologue si la réaction est ancienne. Nous allons nous centrer sur les hypersensibilités allergiques

retardées dites toxidermies. Il est important pour le généraliste de connaître les différents types de toxidermies, leurs risques et complications éventuelles et quand adresser le patient à un centre de référence. Dans cet article nous allons détailler les différentes actions que le généraliste doit mener afin d'optimiser la prise de charge de ces patients.

DEFINITIONS

Une réaction indésirable au médicament est une réaction nocive et involontaire (à des doses usuelles) avec un lien de causalité entre l'utilisation du médicament et la réaction indésirable.

Les réactions d'hypersensibilité médicamenteuse (HSM) sont des effets indésirables des préparations pharmaceutiques (substance active plus excipient) qui ressemblent cliniquement aux réactions allergiques, pour lesquelles un mécanisme immunologique n'a pas été prouvé. Une minorité résultera d'un mécanisme immunologique spécifique via l'activation le plus souvent de lymphocytes T spécifiques du médicament.

En effet, 80 % des réactions médicamenteuses sont de type A (« on – target »), à savoir dose- dépendantes et prédictibles (toxicité, effets secondaires et interactions médicamenteuses), tandis que les réactions de type B (« off – target ») sont des réactions non dose-dépendantes et non prédictibles, dénommées réactions d'hypersensibilité. Ces dernières sont immunologiques (allergiques) ou non- immunologiques.

PHYSIOPATHOLOGIE

Les mécanismes physiopathologiques sont basés sur la classification de Gell et Coombs qui inclut 4 groupes (type I-IV). Le type IV est lui-même divisé en 4 sous-classes selon le profil lymphocytaire, cytokinique et des cellules effectrices en cause (tableau 1).

Plus de 90 % des toxidermies sont bénignes. Leur traitement, outre l'interruption du médicament suspect, est généralement symptomatique. Elles peuvent être classées en peu sévères (exanthème maculo-papuleux, érythème pigmenté fixe, SDRIFE - *symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema*) ou sévères (pustulose exanthématique aiguë généralisée - PEAG, syndrome de DRESS, syndrome de Stevens-Johnson - SJS et Nécrolyse épidermique toxique - TEN ou syndrome de Lyell).

Tableau 1

Classification des réactions d'hypersensibilités immunologiques selon la classification de Gell et Coombs, ainsi que leurs délais d'apparition. D'après Demoly ICON on drug allergy, Allergy 2014.

Type	Type de réponse immune	Physiopathologie	Manifestations cliniques	Chronologie typique de la réaction
I	IgE	Dégranulation des mastocytes et des basophiles	Choc anaphylactique Angioœdème Urticaire Bronchospasme	1 à 6 h après la dernière prise du médicament
II	IgG et complément	IgG et cytotoxicité complément dépendante	Cytopénie	5 à 15 jours après le début du traitement
III	IgM ou IgG et	Dépôts de complexes immuns	Maladie sérique Urticaire Vasculite	7-8 jours pour la maladie sérique/l'urticaire 7-21 jours après le début du traitement pour la vasculite
IVa	Complément ou FcR	Inflammation monocyttaire	Eczéma	1-21 jours après le début du traitement
IVb	Th1 (IFN γ)	Inflammation éosinophilique	Exanthème maculo-papuleux DRESS	1 à quelques jours après le début du traitement pour l'EMP 2 à 6 semaines après le début du traitement pour le DRESS
IVc	Th2 (IL-4 et IL-5)	Apoptose des kératinocytes médiée par CD4 ou CD8	Exanthème maculo-papuleux SJS/NET Exanthème pustuleux	1-2 jours après le début du traitement pour l'érythème pigmenté fixe 4-28 jours après le début du traitement pour SJS/NET
IVd	Cellules T cytotoxiques (perforine, granzyme B, FasL)	Inflammation neutrophilique	Pustulose exanthématique aiguë généralisée	Typique 1 à 2 jours après le début du traitement (mais le délai peut être plus long)

Abréviations : IL : interleukine ; IFN : interféron ; SJS/NET : Stevens Johnson Syndrome/Nécrolyse épidermique toxique.

LES DIFFERENTS TYPES DE TOXIDERMIES

L'exanthème maculo-papuleux (EMP)

Il s'agit de la toxidermie la plus fréquente (90 %). Il survient généralement après 7 à 10 jours de prise médicamenteuse (4-24 jours), plus rapidement si réintroduction (2-3 jours). Peuvent s'y associer une pyrexie et une hyperéosinophilie (figure 1). Des

signes et symptômes associés sont à rechercher afin d'exclure un syndrome de DRESS, débutant souvent par un exanthème maculo-papuleux. La distinction avec une éruption cutanée survenue dans les suites d'une infection virale (notamment plus fréquente chez l'enfant) est difficile. La plupart des réactions cutanées liées à la prise des beta-lactamines chez l'enfant sont non immuno-médiées et une infection

virale est souvent mise en cause dans le diagnostic différentiel.

Un phénomène d'intolérance transitoire à un médicament au décours d'une infection est également un diagnostic différentiel. L'incidence de l'éruption cutanée induite par les antibiotiques lors de l'infection aiguë à l'EBV, spécialement lors du traitement avec amino-pénicilline, signalée dans le passé (entre 80-100%), semble être beaucoup plus faible aujourd'hui. Cependant il est clairement démontré que les toxidermies induites par l'aminopénicilline au décours de la mononucléose infectieuse peuvent résulter d'une réelle hypersensibilité retardée qui devra être explorée. Un traitement par dermocorticoïdes après l'arrêt du médicament permet généralement une résolution avec desquamation en deux semaines.

La pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)

La PEAG se caractérise par l'apparition d'un érythème marqué du tronc et des grands plis, suivi de petites pustules non folliculaires et aseptiques (figures 2 A et B). Elle survient généralement dans les 72 h de la prise médicamenteuse. Le tableau est généralement associé à une importante pyrexie, une altération de l'état général ainsi qu'une leucocytose avec neutrophilie et parfois une éosinophilie modérée. Les atteintes systémiques sont observées dans 17% des cas, incluant l'atteinte hépatique, rénale, pulmonaire et médullaire³. La guérison avec desquamation superficielle post-pustuleuse caractéristique est de mise dans les 15 jours après l'arrêt du médicament causal, éventuellement accélérée par l'application de dermocorticoïdes. Les médicaments les plus impliqués sont la pristinamycine, les amino-pénicillines, les quinolones, les sulfamides antibactériens, l'hydroxychloroquine, la terbinafine et le diltiazem⁴.

Le SDRIFE (*symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema*)

Le SDRIFE est une éruption érythémateuse des plis de la région périnéale (figure 3). Le délai d'apparition est en général de moins de 5 jours, typiquement de 24-48 h. Les critères diagnostiques sont les suivants : (1) éruption secondaire à l'exposition systémique à un médicament (excluant des allergies de contact); (2) composée d'un érythème bien limité de la région périnéale et des fesses et/ou un érythème en V des régions inguinales et péri-génitales; (3) atteinte d'au moins un autre pli; (4) éruption symétrique et (5) absence de signes et de symptômes systémiques. Plusieurs molécules en sont à l'origine mais les bêta-lactamines, notamment l'amoxicilline et les produits de contraste iodés, concernent la moitié des cas⁴.

L'érythème pigmenté fixe

Il est constitué d'une à plusieurs lésions maculo-papuleuses ovalaires, parfois bulleuses, érythémato-violacées, évoluant généralement vers une forme pigmentée (figure 4). Les lésions sont généralement bien circonscrites et apparaissent dans les 48 h après une réexposition au médicament causal. Lorsque le

médicament est réintroduit, les lésions réapparaissent au niveau des sites de lésions initiales avec d'éventuelles nouvelles lésions. En cas de récurrence les lésions pourront être étendues et lorsqu'elles sont bulleuses, elles peuvent être confondues avec un syndrome de Stevens-Johnson. La forme bulleuse généralisée souvent asymétrique se rapproche d'un syndrome de Lyell et a une mortalité importante (22%). Le médicament causal le plus fréquent est le paracétamol, suivi des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), mais les antibiotiques (bêta-lactamines, quinolones, sulfamides, cyclines, macrolides) et la carbocystéine sont fréquemment en cause^{5,6}.

L'érythème polymorphe

Il associe des érosions muqueuses à des lésions en cocarde typiques de prédominance périphérique. Ces cocardes sont constituées de lésions en cible organisée par 3 cercles concentriques (figure 5). Son origine est avant tout infectieuse, notamment avec le HSV ou le *Mycoplasma pneumoniae*, mais peut également être d'origine médicamenteuse. En cas d'érythème polymorphe majeur, le diagnostic différentiel peut parfois se poser avec un syndrome de Stevens-Johnson ou un syndrome de Lyell.

Figure 1

Exanthème maculo-papuleux.



Figure 2

Pustulose exanthématique aiguë généralisée

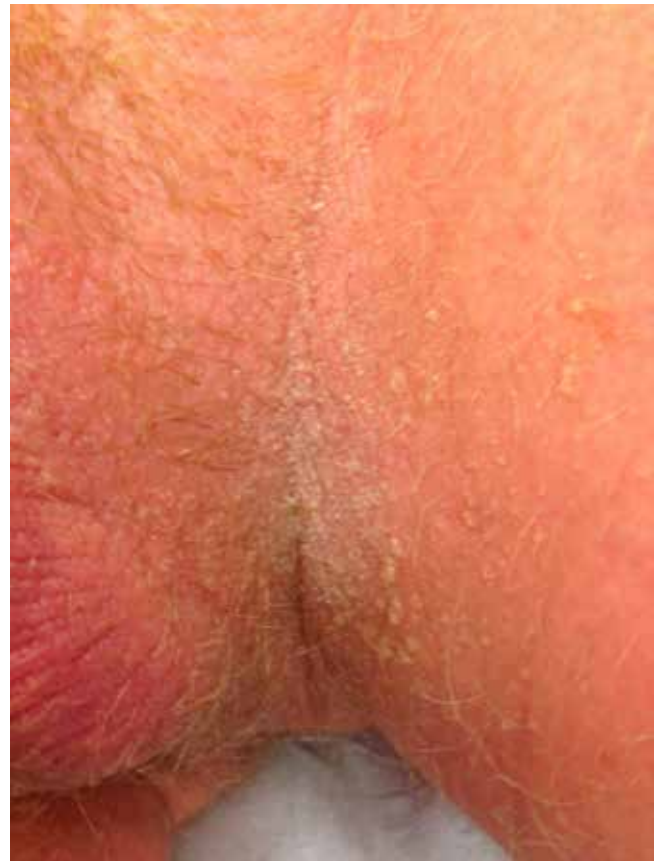


Figure 3

SDRIFE (Symmetrical Drug-Related Intertriginous and Flexural Exanthema).



Figure 4

Erythème pigmenté fixe.



Figure 5

Erythème polymorphe.



Le syndrome de DRESS

Cette toxidermie sévère associe un rash cutané, une hyperéosinophilie et des symptômes systémiques. Elle se caractérise par son délai d'apparition de 2 à 8 semaines après le début d'administration d'un médicament. Elle débute généralement par une pyrexie associée à un rash cutané, le plus souvent un exanthème maculo-papuleux, évoluant généralement en érythrodermie (figure 6). D'autres lésions cutanées peuvent se retrouver, comme des pustules (20% des cas), des vésiculo-bulles notamment en zones déclives, des cocardes ou du purpura. L'œdème facial est typique mais non systématique (75% des cas). Des adénopathies et au moins une atteinte systémique y sont associées (atteinte hépatique > rénale > pulmonaire > cardiaque et autres)⁷.

Dans les tests de laboratoire, nous pouvons trouver une hyperleucocytose avec un syndrome pseudo-mono-nucléosique et des lymphocytes atypiques et hyperbasophiles, une hyperéosinophilie et une lymphopénie. Une réactivation des virus de la famille herpes (HHV6/7, virus d'Epstein-Barr et cytomégalo-virus) peut également être retrouvée mais de façon peu fréquente. Il n'existe pas de critères spécifiques pour le diagnostic de DRESS, qui est principalement basé sur des anomalies cliniques et de laboratoire. Il existe néanmoins un score afin de réaliser une validation des cas, proposé par le groupe regiSCAR (*European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reaction*)⁸.

Figure 6

Syndrome de DRESS.



L'évolution longue avec récurrence sans reprise du médicament causal est fréquente sans qu'une cause précise ne soit trouvée (pré-activation du système immunitaire devenu trop réactif, réactivations virales...).

Les médicaments historiques à haut risque de DRESS sont les antiépileptiques (tels que la carbamazépine, la lamotrigine, le phénobarbital et la phénytoïne), la minocycline, l'allopurinol et la dapsone⁹. Plus récemment une fréquence accrue des DRESS aux bêtalactamines a été rapportée souvent avec un délai plus court de survenue (moins de 15 jours)⁹.

Syndromes de Stevens-Johnson (SJS) et Lyell – Nécrolyse épidermique toxique (NET)

Il s'agit de la réaction médicamenteuse retardée la plus sévère avec une importante morbidité et mortalité bien que cette dernière se soit améliorée au fil de ces dernières années par leur prise en charge rapide. La différence entre les deux se définit par le pourcentage d'atteinte cutanée, le syndrome de Steven-Johnson entreprenant moins de 10 %, le syndrome de chevauchement 10 à 30 % et plus de 30 % pour le syndrome de Lyell.

La clinique débute comme un syndrome grippal avec pyrexie, douleurs ou brûlures des muqueuses, évoluant en érosions muqueuses sur au moins 2 sites et un rash maculo-papuleux à type de pseudo cocardes à prédominance tronculaire. S'en suit une nécrose de tout l'épiderme se manifestant par des décollements cutanés (figure 7). Certaines zones érythémato-violacées non décollées peuvent éventuellement l'être par la friction du pouce sur la peau péri-lésionnelle (signe de Nikolsky). Tous les épithélia peuvent être touchés notamment les tissus trachéo-bronchiques ou encore digestifs avec un impact pronostique majeur. Une insuffisance rénale fonctionnelle ou organique ou une atteinte hépatique (cytolyse hépatique) peuvent s'y associer. Le pronostic vital est corrélé à un score prédictif appelé SCORTEN ou encore le score ABCD. La mortalité du syndrome de Lyell se situe entre 15 et 30 %¹⁰.

Figure 7

Nécrolyse épidermique toxique.



Les médicaments pourvoyeurs de SJS/NET sont les sulfamides antibactériens, l'allopurinol, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) de la famille des oxicams et secondairement la névirapine, la lamotrigine, mais aussi la sertraline, le pantoprazole et le tramadol ou plus récemment les immunothérapies (anti-PD1)¹¹. Il existe des facteurs génétiques de la maladie notamment dans les populations asiatiques comme par exemple HLA B1502 pour la carbamazépine¹². Dans ces cas, le praticien doit faire réaliser un typage HLA avant la prescription, cette mesure ayant permis de faire baisser drastiquement le nombre de NET induites par la carbamazépine en Asie.

L'IMPORTANCE DE LA PRISE EN CHARGE INITIALE : QUELLE DEMARCHE ADOPTER ?

Les réactions médicamenteuses sont fréquentes en consultation de médecine générale. Il est important de distinguer les réactions de type A, pouvant être gérées au cabinet et celles de types B qui doivent éventuellement être référées à un centre spécialisé. Le médecin généraliste doit être capable de reconnaître les différents types d'hypersensibilité médicamenteuse. Le diagnostic étiologique d'une réaction aux médicaments est une démarche complexe marquée par les difficultés d'interprétation de la fièvre et des prodromes, du polymorphisme des éruptions et de l'association simultanée de l'exposition aux médicaments. Le diagnostic repose essentiellement sur des critères de présomption ou d'imputabilité intrinsèque (chronologie, clinique) et extrinsèque (risque propre au médicament). Un score d'imputabilité notamment pour le syndrome de Lyell a été développé (ALDEN score) et pourra aider à la gestion médicamenteuse dans ces cas¹³.

Les formes sévères doivent être adressées dans un centre expert/de référence car il a été démontré que cela améliorerait le pronostic de ces pathologies souvent sévères.

Il est important de réaliser une anamnèse poussée, à savoir : la date de la réaction, le nom précis du/des médicament(s), le dosage et l'indication du traitement, la description détaillée de la réaction (avec éventuellement des photographies des lésions cutanées/muqueuses), le délai d'apparition de la réaction par rapport à la prise et le délai de résolution après l'arrêt du médicament suspecté, avec éventuellement une desquamation ou des séquelles hyper/hypo pigmentées et enfin, la description de la prise en charge.

Il faut savoir si le médicament a déjà été préalablement pris (prise antérieure potentiellement sensibilisante) et s'il a été repris après la réaction (ou un médicament de la même famille) avec une bonne tolérance. Il est nécessaire de connaître également les antécédents du patient (par exemple insuffisance rénale qui pourrait avoir un impact sur la persistance du médicament).

Si la réaction survient au cabinet : en plus de ce qui a été précédemment demandé, un examen clinique

complet est important, la lésion primaire associée au délai par rapport à la prise du/des médicaments pouvant permettre d'établir le type d'hypersensibilité médicamenteuse et l'éventuel médicament en cause. La réalisation de photographies est d'une grande aide en cas de difficulté diagnostique pour la mise au point ultérieure. La recherche de signes de gravité doit être systématique, nécessitant dès lors un bilan biologique, l'arrêt des médicaments suspectés et une hospitalisation si elle est positive (figure 8).

Dès la suspicion d'une HSM, les médicaments imputables doivent être interrompus et l'éviction des médicaments appartenant à la même classe pharmacologique est nécessaire. Une attention particulière

doit être faite sur la demi-vie d'élimination des médicaments. En effet un médicament à longue demi-vie peut persister très longtemps dans l'organisme et être ainsi imputable malgré son arrêt.

En cas d'EMP sans signes de gravité, il faut réaliser d'emblée un bilan biologique pour exclure une atteinte systémique associée (numération formule sanguine, fonction rénale et hépatique, CRP et sérologies infectieuses pour le diagnostic différentiel). Un exanthème maculo-papuleux sans signe de gravité se résoudra assez rapidement avec un traitement par dermocorticoïdes de classe très forte. Un contrôle clinique doit être réalisé toutes les 48 h, même pour l'érythème pigmenté fixe (tableau 2).

Figure 8

Signes de gravités d'une allergie médicamenteuse nécessitant une hospitalisation.

Atteinte muqueuse	Signe de Nikolsky/ Lésions bulleuses/décollement	Oedème de la face
Pustules	Adénopathies	Pyrexie
Douleurs	Extension de l'éruption > 60%	Altération de l'état général
	Dysphonie, sialorrhée, signes de choc	

Tableau 2

Piliers de la prise en charge libérale des toxidermies.

1. Préciser le type de toxidermies
2. Identifier les médicaments imputables et les arrêter (seulement les imputables)
3. Reconnaître les signes de gravité imposant hospitalisation ou recours centre expert
4. Faire un bilan biologique minimale
5. Traitement symptomatique adapté
6. Adresser pour bilan allergologique après la phase aigue

ADP : adénopathie ; AEG : altération de l'état général.

LE BILAN ALLERGOLOGIQUE

Un avis spécialisé et un bilan allergologique bien dirigé sont essentiels pour exclure ou confirmer une allergie médicamenteuse.

Le bilan s'effectue idéalement dans les 6 semaines à 6 mois après la réaction. Il comprend des patch-tests et éventuellement des intradermo-réactions à lecture retardée. Le test de provocation orale (TPO) est considéré comme le « *gold-standard* » pour le diagnostic de l'allergie médicamenteuse. Il est à éviter dans les formes sévères hormis dans les centres experts¹⁴. L'interprétation et la valeur des

tests dépendent du type de toxidermie exploré (plutôt bonne pour les syndromes de DRESS, médiocre pour les NET) et doivent être analysés avec précaution par des équipes très expérimentées dans l'analyse de ces cas.

Les tests biologiques peuvent également aider à prouver l'étiologie médicamenteuse d'une réaction, mais ils ne sont pas standardisés. Le test de transformation lymphocytaire ou les ELISPOTS pourront être demandés pour les réactions retardées dans des centres spécialisés.

CONCLUSION

Fréquemment rapportées, mais plus rarement confirmées, les allergies médicamenteuses sont des réactions d'hypersensibilité pour lesquelles un mécanisme immunologique a été prouvé. Elles ont des manifestations cliniques différentes (avec une sévérité variable) en fonction du mécanisme physiopathologique sous-jacent. Les toxidermies, notamment l'exanthème maculo-papuleux, sont régulièrement vues au sein de la pratique du médecin généraliste. Le médecin généraliste a un rôle majeur dans la prise en charge, ne serait-ce que par la reconnaissance de ses différentes présentations cliniques, l'évaluation de la gravité clinique et la nécessité d'un transfert rapide en centre expert ou par le recueil d'une anamnèse détaillée et précise incluant la relation chronologique entre la réaction et la prise médicamenteuse permettant d'éviter des évictions médicamenteuses inutiles et guider au mieux le bilan allergologique.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA *et al.* International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69(4):420-37.
2. Dibek Misirlioglu E, Guvenir H, Ozkaya Parlakay A, Toyran M, Tezer H, Catak AI *et al.* Incidence of Antibiotic-Related Rash in Children with Epstein-Barr Virus Infection and Evaluation of the Frequency of Confirmed Antibiotic Hypersensitivity. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;176(1):33-8.
3. Hotz C, Valeyrie-Allanore L, Haddad C, Bouvresse S, Ortonne N, Duong TA *et al.* Systemic involvement of acute generalized exanthematous pustulosis: a retrospective study on 58 patients. *Br J Dermatol*. 2013;169(6):1223-1232.
4. Häusermann P, Harr T, Bircher AJ. Baboon syndrome resulting from systemic drugs: is there strife between SDRIFE and allergic contact dermatitis syndrome? *Contact Dermatitis*. 2004;51(5-6):297-310.
5. Brahim N, Routier E, Raison-Peyron N, Tronquoy AF, Pouget-Jasson C, Amarger S *et al.* A three- year-analysis of fixed drug eruptions in hospital settings in France. *Eur J Dermatol EJD*. 2010;20(4):461-4.
6. Brahim N, Routier E, Raison-Peyron N, Tronquoy AF, Pouget-Jasson C, Amarger S *et al.* A three- year-analysis of fixed drug eruptions in hospital settings in France. *Eur J Dermatol EJD*. 2010;20(4):461-4. d
7. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D *et al.* Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol*. 2013;169(5):1071-80.
8. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M *et al.* Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol*. 2007;156(3):609-11.
9. Soria A, Bernier C, Veyrac G, Barbaud A, Puymirat E, Milpied B. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms may occur within 2 weeks of drug exposure: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(3):606-11.
10. Jacobsen A, Olabi B, Langley A, Beecker J, Mutter E, Shelley A *et al.* Systemic interventions for treatment of Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and SJS/TEN overlap syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;3(3):CD013130.
11. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN *et al.* Stevens- Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol*. 2008;128(1):35-44.
12. Chen P, Lin JJ, Lu CS, Ong CT, Hsieh PF, Yang CC *et al.* Carbamazepine-Induced Toxic Effects and HLA-B*1502 Screening in Taiwan. *N Engl J Med*. 2011;364(12):1126-33.
13. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, Dunant A, Liss Y, Bork K *et al.* ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens- Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;88(1):60-8.
14. Roux C, Ben Said B, Milpied B, Bernier C, Staumont-Sallé D, Dezoteux F *et al.* Skin Testing and Drug Provocation Tests in Epidermal Necrolysis: A French Experience. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(12):3252-3261.e2.

Travail reçu le 26 avril 2023; accepté dans sa version définitive le 10 mai 2023.

AUTEUR CORRESPONDANT :

G. DUPIRE

CHU Brugmann - site Horta

Département de Dermatologie - Clinique d'Immuno-Allergologie

Place A.Van Gehuchten, 4 - 1020 Bruxelles

E-mail : gwendy.dupire@chu-brugmann.be