



Royaume du Maroc
Université Mohammed V
Faculté de Médecine et de Pharmacie de RABAT



Année 2021

N° : MS1042021

Mémoire de Fin d'Etudes

Pour l'obtention du Diplôme National d'Etudes
Spécialisées en Dermatologie-Vénérologie

**Profil épidémiologique et anatomo-clinique de la Pustulose
Exanthématique Aigue Généralisée**
Etude rétrospective de 31 cas

Présenté par :

Dr. Mehdi KHALLAAYOUNE

Sous la direction du :

Pr Nadia ISMAILI

REMERCIEMENTS

À mes chers Maîtres

Pr Senouci, Pr Hassam, Pr Benzekri, Pr Ismaili, Pr Boui, Pr Meziane, Pr. Ait Ourhroui

Dr Meknassi, Dr Bouhllab, Dr Berbich.

A qui J'exprime ma très sincère reconnaissance. Vos conseils, vos remarques, votre disponibilité, votre grande générosité et votre soutien sans faille n'ont cessé de m'accompagner durant ces quatre années. Vous m'avez appris à découvrir des horizons scientifiques insoupçonnés. Veuillez trouver ici le témoignage de mon affection et de ma profonde estime.

Au Pr Baamal Lahoussaine (Professeur de statistiques)

Dont la disponibilité, l'écoute et la pédagogie m'ont été d'un grand secours lors de la réalisation de ce travail. Puissiez-vous trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon grand respect.

Au Dr Sefiani Houda (Centre national de pharmacovigilance)

Pour sa bienveillance et son aimable contribution à la bibliographie de ce travail. Que vous trouviez ici l'expression de ma profonde gratitude.

DEDICACES

Je dédie ce travail

A ma tendre épouse Ferdaouss, sans qui rien n'aurait de sens. Puissé-je être toujours être à la hauteur de ton amour.

A mes très chers parents pour leur infatigable dévouement à ma réussite. J'espère répondre aux espoirs que vous avez fondés en moi.

A mon plus vieil et meilleur ami le Professeur Mehdi Difadi, complice de tous les instants et compagnon de toutes les aventures. Que ton rap rencontre le même succès que ton enseignement.

A ma meilleure amie Hajar dite « la neurochirurgienne », dont l'estime et l'amitié comptent tant à mes yeux. Que tu trouves ici, le témoignage de mon attachement sincère.

A mes frères dont l'affection et l'appui me sont si chers.

A mes grands-parents pour leur soutien et leur intarissable bienveillance.

A mon patron éternel, le Pr Hassam pour ses encouragements, son amitié et ses précieuses citations.

Enfin aux patients, à toute l'équipe médicale et paramédicale du service de dermatologie du CHU Ibn Sina.

*« La force qui est en chacun de nous est notre plus grand
médecin »*

Hippocrate de Cos, Vème siècle avant J.C

SOMMAIRE

Table des abréviations	7
Liste des tableaux	8
Liste des figures	9
Introduction	11
Objectifs de l'étude	14
Matériels et méthodes	16
1. Type de l'étude	17
2. Période	17
3. Critères d'inclusion	17
4. Recueil des données	17
5. Analyse statistique	17
Résultats	18
I. Etude descriptive	19
A. Caractéristiques de la population	19
1. Echantillon	19
2. Répartition par année	20
3. Répartition selon l'âge	20
4. Répartition selon le sexe	21
5. Antécédents et comorbidités	21
B. Agents étiologiques	22
C. Présentation clinique	24
1. Signes généraux	24
2. Caractéristiques cliniques de l'éruption	25
a. Signes fonctionnels cutanés	25
b. Lésions élémentaires	26
c. Atteinte muqueuse	26
d. Distribution topographique des lésions	26
D. Paraclinique	27
1. Anomalies hématologiques	27
2. Anomalies biochimiques	28

3.	Atteintes viscérales -----	29
a.	Atteinte hépatique -----	29
b.	Atteinte rénale -----	29
c.	Atteinte pulmonaire-----	29
4.	Histologie -----	30
E.	Evolution et complications-----	31
F.	Traitements -----	32
II.	Etude analytique -----	33
	Discussion-----	35
1.	Historique -----	36
2.	Epidémiologie -----	36
3.	Physiopathologie -----	38
a.	Etiologies -----	38
b.	Prédisposition génétique -----	40
c.	Pathogénie -----	41
4.	Manifestations clinico-biologiques -----	44
a.	Signes généraux -----	44
b.	Manifestations dermatologiques -----	45
c.	Atteintes viscérales-----	54
d.	Manifestations biologiques -----	55
5.	Histologie -----	56
6.	Diagnostic -----	60
a.	Positif -----	60
b.	Différentiel -----	60
c.	Etiologique -----	63
7.	Morbi-mortalité -----	66
8.	Traitement -----	68
a.	Mesures générales -----	68
b.	Traitement spécifique -----	69
9.	Prévention-----	70
	Conclusion-----	72
	Résumés-----	74
	Références-----	80
	Annexes-----	87

TABLE DES ABREVIATIONS

PEAG : Pustulose exanthématique aigue généralisée

SCARs: Severe cutaneous adverse drug reaction

AGEP: Acute generalized exanthematous pustulosis

DRESS: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

SJS : Syndrome de Stevens-Johnson

TEN : Toxic epidermal necrolysis

HTA : Hypertension artérielle

DT2 : Diabète de type 2

AVC : Accident vasculaire cérébral

AEG : Altération de l'état général

ADP : Adénopathies

IRC : Insuffisance rénale chronique

PNN : Polynucléaires neutrophiles

GB : Globules blancs

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Anti-H1 : Antihistaminiques H1

HLA: Human leucocyte antigen

TNF α : Tumor necrosis factor α

GM-CSF: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor

CIVD: Coagulation intravasculaire disséminée

IFD: Immunofluorescence directe

IVIG : Immunoglobulines intraveineuses

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Délais moyens entre la prise médicamenteuse et l'éruption

Tableau 2 : Distribution des lésions élémentaires

Tableau 3 : Distribution des signes histologiques

Tableau 4 : Caractéristiques des cas de décès

Tableau 5 : Liste non exhaustive des principaux médicaments inducteurs de PEAG

Tableau 6 : Principaux caractères distinctifs entre PEAG et psoriasis pustuleux généralisé

Tableau 7 : Principaux caractères distinctifs entre PEAG, DRESS et SSJ/Lyell

Tableau 8: Critères des scores chronologiques et sémiologiques

Tableau 9: Calcul du score d'imputabilité intrinsèque

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition des cas selon le score Euroscar 2001

Figure 2 : Répartition des cas par année

Figure 3 : Répartition des patients par âge

Figure 4 : Répartition des patients selon le sexe

Figure 5 : Distribution des comorbidités

Figure 6 : Fréquences des agents incriminés dans la survenue de la PEAG

Figure 7 : Distribution des signes généraux

Figure 8 : Distribution des signes fonctionnels cutanés

Figure 9 : Distribution topographiques des lésions

Figure 10 : Distribution des anomalies hématologiques

Figure 11 : Répartition du taux de PNN

Figure 12 : Distribution des atteintes viscérales

Figure 13 : Distribution des complications

Figure 14 : Traitements reçus

Figure 15 : Activation des lymphocytes T spécifiques et migration à la peau

Figure 16 : Induction de l'apoptose des cellules kératinocytaires et formation de vésicules sous-cornées

Figure 17 : Recrutement des cellules immunitaires et formation de pustules par l'action des neutrophiles

Figure 18 : PEAG avec atteinte du cou : nappes érythémateuses surmontées de pustules stériles.

Figure 19 : PEAG avec atteinte du tronc : érythème surmonté de lésions pustuleuses stériles coalescentes donnant un aspect de décollement par endroit.

Figure 20 : PEAG avec atteinte faciale : Œdème inflammatoire du visage surmonté de lésions pustuleuses en tête d'épingle

Figure 21 : PEAG avec lésions purpuriques des membres inférieures

Figure 22 : PEAG avec atteinte muqueuse sous forme de chéilite fissuraire et lésions pustuleuse de la lèvre

Figure 23 : PEAG en phase desquamative : assèchement des pustules et desquamation caractéristique en collerette prédominant au niveau des plis

Figure 24 : Pustule sous-cornéenne spongiforme avec œdème papillaire et extravasation de globules rouges (HES x200)

Figure 25 : Pustule intraépidermique spongiforme avec nécrose kératinocytaire et spongieuse dans la partie inférieure de l'épiderme (HESx200)

INTRODUCTION

Les toxidermies sont des effets indésirables médicamenteux qui peuvent être potentiellement graves. Les formes sévères, désignées dans la littérature anglo-saxonne sous l'acronyme SCARs (Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions), sont représentées par la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG ou AGEP : Acute generalized exanthematous pustulosis), le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse systémique avec éosinophilie (DRESS : Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et le syndrome de Lyell (TEN : toxic epidermal necrolysis).

La PEAG est une forme grave de toxidermie caractérisée par la survenue rapide d'une éruption cutanée le plus souvent diffuse, faite de pustules stériles sur une base érythémateuse. Ce tableau s'accompagne très fréquemment d'une réaction systémique dont les manifestations les plus caractéristiques sont la fièvre et la neutrophilie. De nombreuses autres dermatoses peuvent être responsables de telles présentations cliniques, en tête desquelles se trouve le psoriasis pustuleux. La PEAG s'en distingue essentiellement par une relation à un médicament retrouvée dans 90% des cas et une évolution stéréotypée vers la résolution spontanée habituellement en moins de 2 semaines.

De nombreux médicaments ont été incriminés dans sa survenue parmi lesquels les antibiotiques constituent la classe thérapeutique la plus représentée. Sa rareté explique sa méconnaissance par certains médecins qui, devant l'association fièvre, hyperleucocytose et pustules, ont recours à une antibiothérapie inutile voire susceptible d'aggraver l'évolution. Actuellement, la PEAG obéit à des critères diagnostiques bien définis, établis par le groupe européen d'étude des toxidermies (Euroscar), tenant compte des caractéristiques cliniques, biologiques, histologiques et évolutives de l'éruption (Annexe 1).

Des progrès ont été réalisés dans la compréhension de sa physiopathologie, notamment grâce à la découverte de mutations du gène IL-36RN. Elle reste toutefois incomplètement élucidée, et aucun facteur prédictif du risque pour un patient de développer une PEAG n'a été identifié. Du fait de sa faible incidence, les études de grande ampleur sont peu

nombreuses et la majorité des données sont tirées de séries rétrospectives. Ainsi l'incidence exacte n'est pas connue et les données épidémiologiques restent parcellaires.

Son traitement n'est pas codifié et repose essentiellement sur l'éviction de l'agent causal. De nombreuses équipes utilisent des corticoïdes ou d'autres immunosuppresseurs dans les formes graves sans que leur attitude ne soit étayée par des études randomisées. Le pronostic est toutefois considéré comme relativement bon avec une mortalité inférieure à 5%, bien moindre que celle SSJ/Lyell ou du DRESS.

A travers cette étude rétrospective descriptive réalisée au service de dermatologie de l'hôpital Ibn Sina de Rabat, nous nous proposons d'analyser les particularités épidémiologiques, étiologiques, anatomo-cliniques, thérapeutiques et évolutives de la PEAG dans notre contexte

OBJECTIFS DE L'ETUDE

Devant la rareté des données marocaines relatives à cette toxidermie grave, l'objectif de cette étude était de :

- Préciser les caractéristiques démographiques, clinico-biologiques, anatomo-pathologiques, thérapeutiques et évolutives de la PEAG
- Identifier les médicaments inducteurs de la PEAG ainsi que leur fréquence
- Décrire la morbi-mortalité liée à la PEAG et en déterminer les facteurs associés
- Comparer nos résultats avec les données de la littérature afin d'évaluer nos attitudes diagnostiques et thérapeutiques et proposer humblement des recommandations sur la prise en charge des patients atteints de PEAG.

MATERIEL ET METHODE

1. Type de l'étude :

Ce travail est une étude épidémiologique, descriptive et rétrospective monocentrique à partir des dossiers de patients hospitalisés pour PEAG au service de dermatologie du Centre Hospitalier Universitaire Ibn Sina de Rabat.

2. Période :

Ont été inclus tous les patients hospitalisés pour une PEAG depuis Janvier 2000 jusqu'à décembre 2020, soit une période d'inclusion de 20 ans.

3. Critères d'inclusion :

Le score Euroscar 2001 a été calculé rétrospectivement pour tous les cas où les données disponibles l'autorisaient. Les critères d'inclusion étaient une clinique évocatrice associée à des examens paracliniques (biologiques et histologiques) compatibles, permettant de retenir selon le score Euroscar 2001 une PEAG probable ou certaine (Annexe 1).

Les cas de consultation, les cas douteux ou sans possibilité de scoring et les cas dont les dossiers étaient inexploitable ont été exclus de l'étude.

4. Recueil des données :

Les renseignements sur l'épidémiologie, les antécédents personnels, la présentation clinique, les résultats paracliniques, le diagnostic, les traitements prescrits et l'évolution ont été recueillis sur une fiche d'exploitation spécifiquement élaborée aux fins de l'étude (Annexe 2). Les variables étaient saisies dans un tableur Excel. Ce fichier a été vérifié par la directrice de l'étude pour corriger les éventuelles erreurs de saisie.

5. Analyse statistique

La saisie des données et l'analyse statistique ont été réalisées par mode informatique en utilisant le logiciel Microsoft Excel. L'analyse descriptive a consisté au calcul des fréquences absolues et relatives pour les variables qualitatives, et des paramètres de positionnement et de dispersion pour les variables quantitatives (moyenne, écart-type).

L'analyse des corrélations a fait appel au test unilatéral de signification des coefficients de corrélation. Il s'agit du coefficient biserial de point pour les variables quantitatives et du coefficient de corrélation de point pour les autres paramètres. La significativité a été évaluée par le test t de Student. Le seuil de significativité était retenu pour un $p < 0,05$.

RESULTATS

I. ETUDE DESCRIPTIVE

A. Caractéristiques de la population

1. Echantillon

Sur la période d'inclusion de notre étude nous avons pu colliger 36 dossiers avec la mention « diagnostic PEAG ». 5 cas ont été exclus car les dossiers étaient inexploitable ou ne permettaient pas le calcul du score Euroscar 2001. Ce dernier a été calculé rétrospectivement chez tous les patients inclus soit 31 cas.

7 patients avaient un score de PEAG probable parmi lesquels 2 n'avait pas bénéficié d'une biopsie cutanée et 5 dont le résultat histologique détaillé n'était pas disponible. Un score moyen de 6.3 était retrouvé dans ce groupe.

24 patients présentait un score >8 correspondant à un diagnostic certain de PEAG. Dans ce groupe le score moyen était de 10.2.

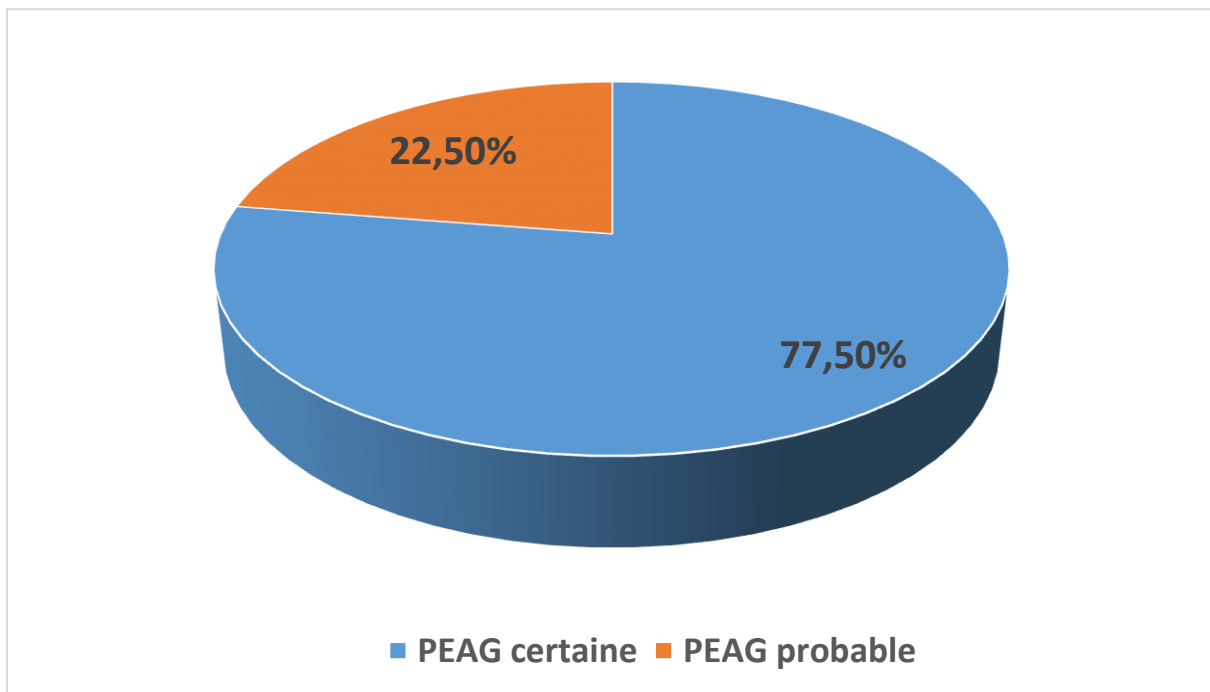
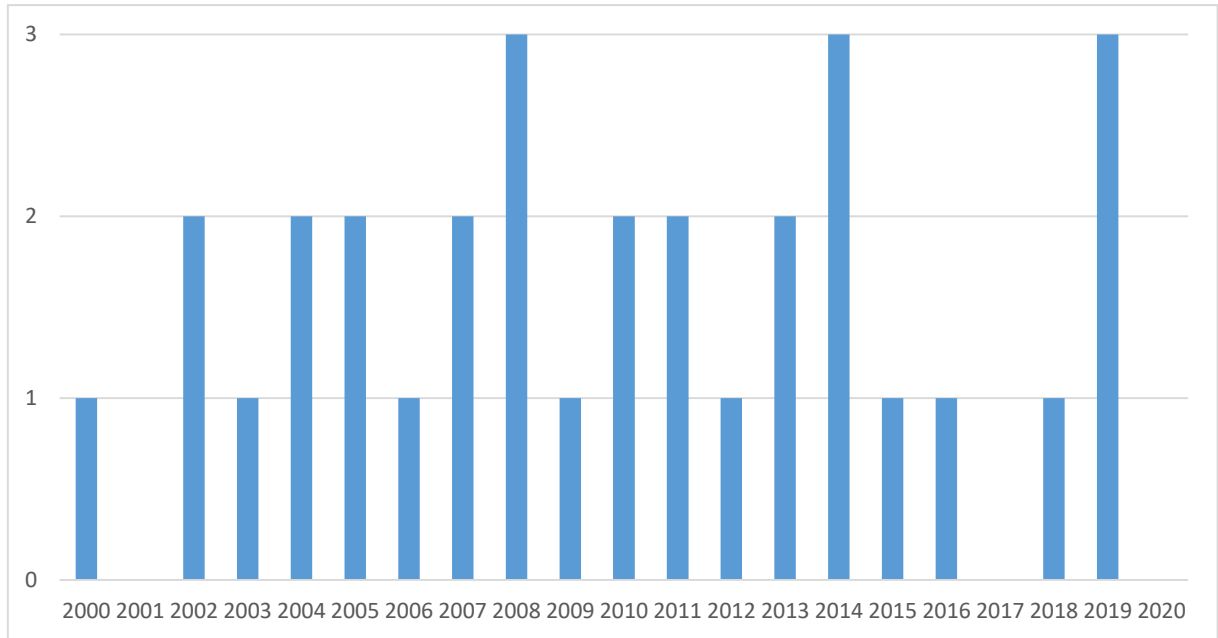


Figure 1 : Répartition des cas selon le score Euroscar 2001

2. Répartition par année

Le moyenne annuelle des hospitalisations pour PEAG au service de dermatologie du CHU

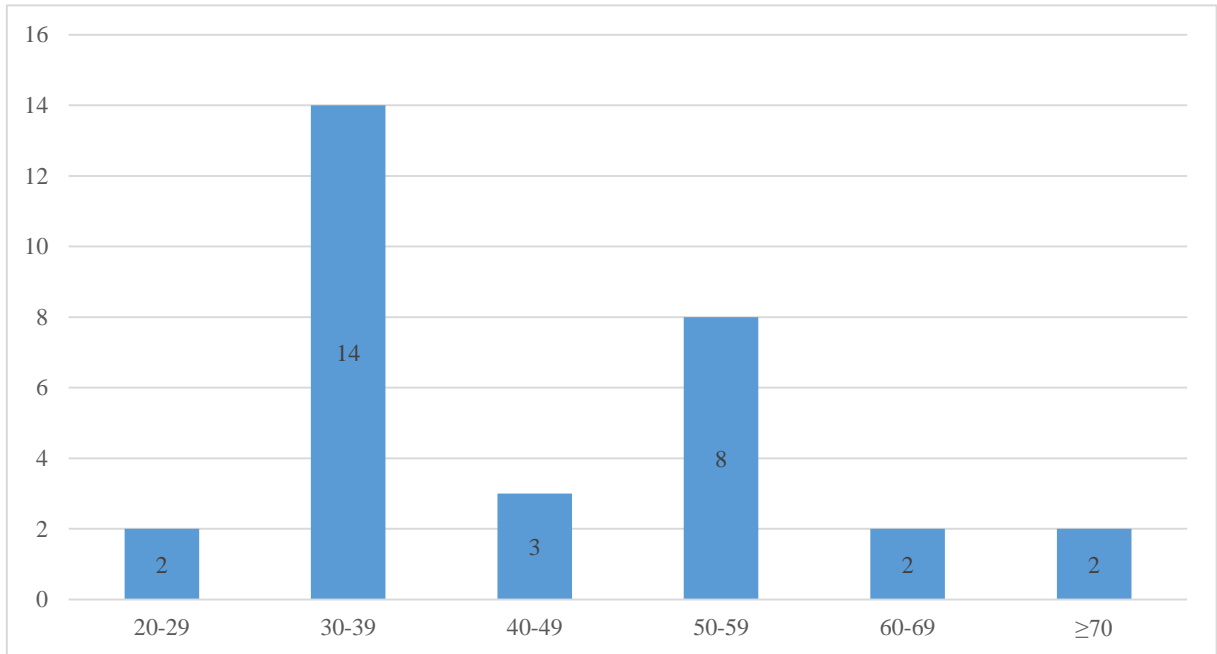


de Rabat s'élève sur cette période à 1.55 cas /an.

Figure 2 : Répartition des cas par année

3. Répartition selon l'âge

L'âge moyen était de 45.41 ans (± 14.77 ans) avec des extrêmes allant de 23 à 80ans. La



médiane d'âge se situait à 38 ans.

Figure 3 : Répartition des patients par âge

4. Répartition selon le sexe

Sur les 31 patients inclus on observait 16 femmes pour 15 hommes soit une légère prédominance féminine avec un sexe ratio de 0.93.

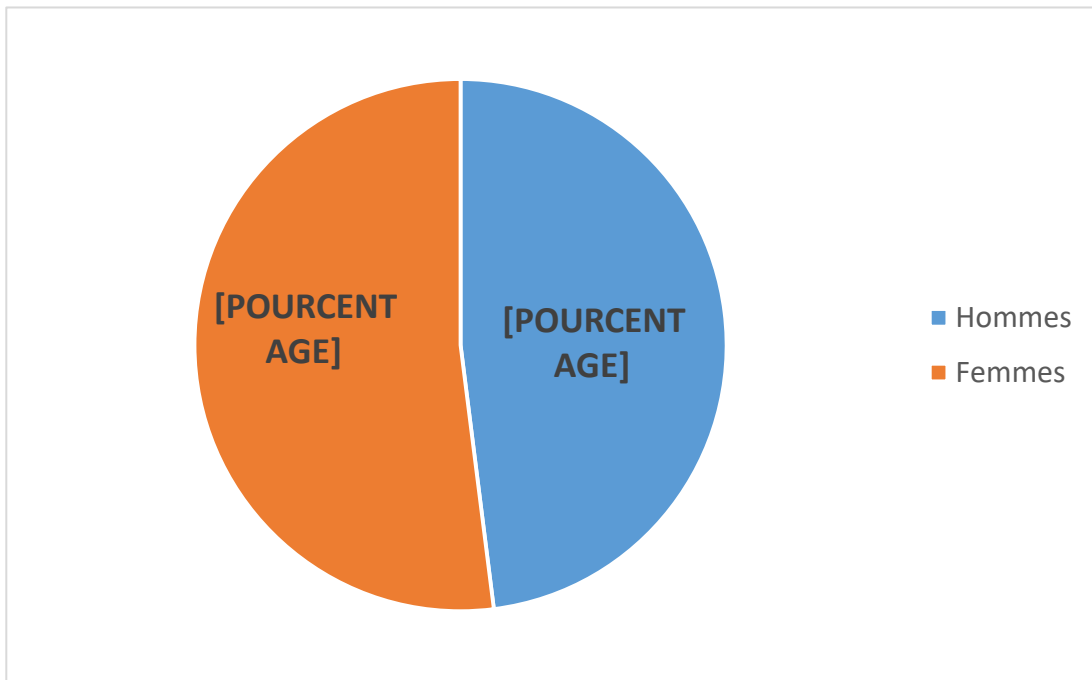


Figure 4 : Répartition des patients selon le sexe

5. Antécédents et comorbidités

17 patients (54.8 %) avaient une ou plusieurs comorbidités associées.

5 patients avaient un antécédents d'HTA, 4 patients un antécédent de DT2, 2 patients un antécédent de cardiopathie ischémique, 1 patient un antécédent d'AVC ischémique et un autre patient était suivi pour une dyslipidémie. Un tabagisme actif était identifié chez 6 malades. Un éthyisme était rapporté dans 2 cas. Au total 9 patients présentaient au moins une de ces comorbidités (29%).

6 patients (19.3%) avaient un antécédent d'hypersensibilité médicamenteuse à la pénicilline dont 1 patiente présentait également une hypersensibilité à la carbamazépine. Aucun patient ne présentait d'antécédent personnel de psoriasis ou de terrain atopique.

Un antécédent de néoplasie était retrouvé chez 3 patients, dont 1 cas de mycosis fongoïde et 2 cas de cancer solide. Une patiente était suivie pour une polyarthrite rhumatoïde. Un antécédent d'hyperthyroïdie était retrouvé chez une patiente.

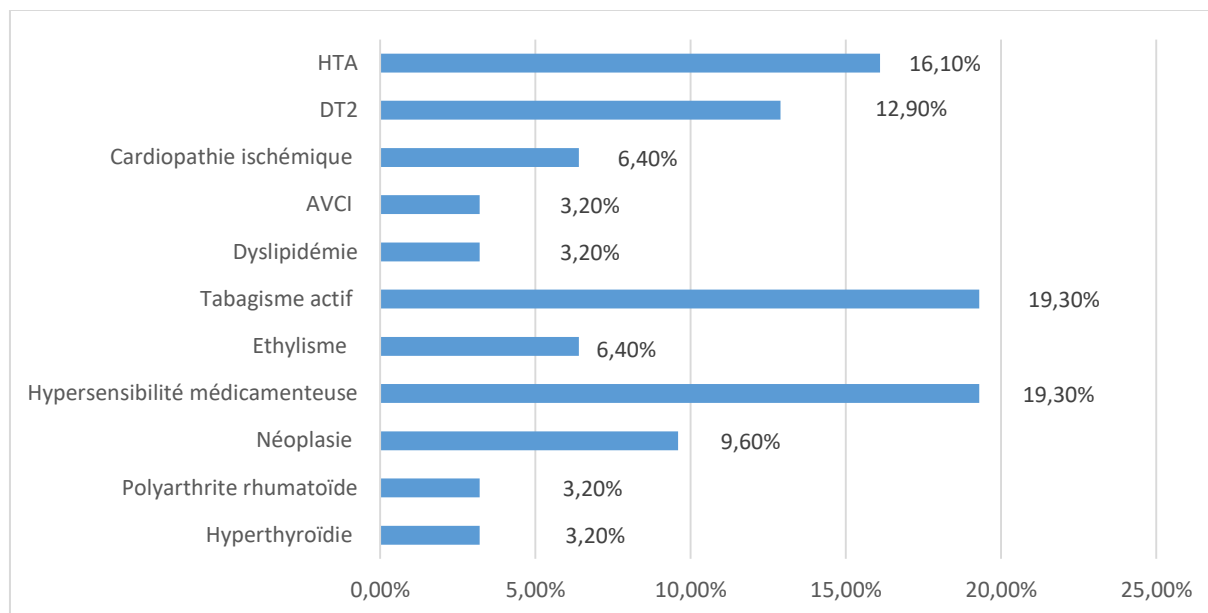


Figure 5 : Distribution des comorbidités

B. Agents étiologiques

30 cas étaient imputés à une étiologie médicamenteuse (96.7%). Un cas a été attribué à une morsure d'araignée.

Le mode d'administration des médicaments était la voie orale chez 29 patients. Dans un seul cas il s'agissait d'une injection intraveineuse de produit de contraste. Une automédication était notée dans 40% des cas (12cas). Un contexte de polymédication au moment de l'éruption était retrouvé dans 46.6% des cas (14 cas). L'identification du médicament inducteur se basait sur une étude d'imputabilité intrinsèque et extrinsèque selon les méthodes française et OMS, réalisée par le centre national de pharmacovigilance. 2 explorations par patch test ont été réalisées avec dans les 2 cas des résultats non concluants. Les molécules testées étaient la salazopyrine et l'amoxicilline. Aucun test de réintroduction orale n'a été réalisé.

L'amoxicilline représentait la molécule la plus incriminée avec 51.6% des cas (16cas). A l'exception d'un seul cas, elle était toujours consommée sous une forme galénique associant l'acide clavulanique. L'acide acétylsalicylique était incriminé dans 16% des cas (5cas) dont 1 cas où le paracétamol était également suspecté sans possibilité de trancher compte tenu de l'absence de réalisation de Patch test. Le paracétamol était quant à lui impliquée dans 4 cas. Le diclofenac a été incriminé dans 2 cas soit 6.4% des cas. Les autres médicaments mis en causes étaient représentés par l'azithromycine (1cas), la salazopyrine (1cas), la pseudoéphédrine (1cas) et le produit de contraste pour IRM ou gadopentate dimeglumine (1cas).

Le délai moyen entre la première prise et la survenue de l'éruption toute médication confondue était de 46.6.h soit 1.94j. Le délai le plus court était observé pour l'amoxicilline (4h) et le délai le plus long était imputable à la salazopyrine (15j). Les délais moyens rapportés à la classe thérapeutique (Tableau 1) montraient des délais plus courts que la moyenne pour l'amoxicilline (1.8j), l'azithromycine (1j), le produit de contraste pour IRM (1j) et la morsure d'araignée (1j). Des délais plus longs étaient observés pour la salazopyrine (15j), l'acide acétylsalicylique (2.8j), le diclofénac (2.3j), le paracétamol (2j) et la pseudoéphédrine (2j).

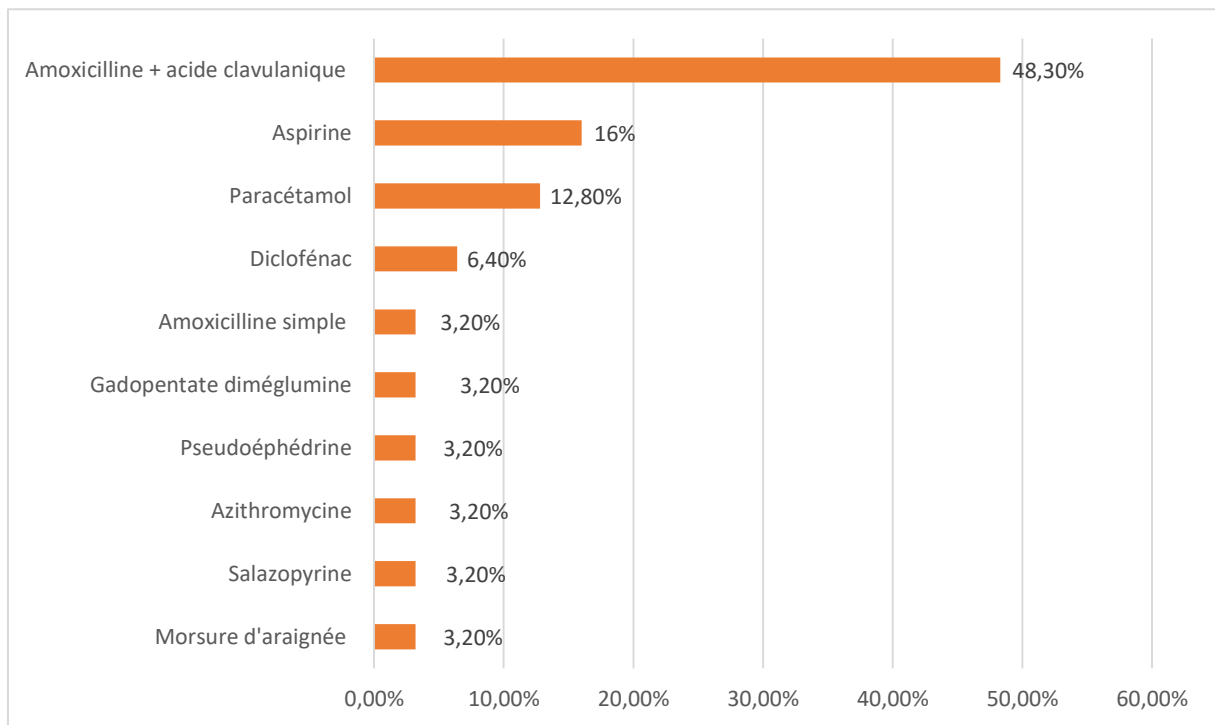


Figure 6 : Fréquences des agents incriminés dans la survenue de la PEAG

Agent incriminé	Délai moyen entre la prise médicamenteuse et l'éruption
Amoxicilline	43h (1.8j)
Aspirine	67.2 h (2.8j)
Paracétamol	48h (2j)
Diclofénac	54h (2.3j)
Azithromycine	24h (1j)
Salazopyrine	15j
Pseudoéphédrine	48h (2j)
Gadopentate diméglumine	24h (1j)
Morsure d'araignée	24h (1j)

Tableau 1 : Délais moyens entre la prise médicamenteuse et l'éruption

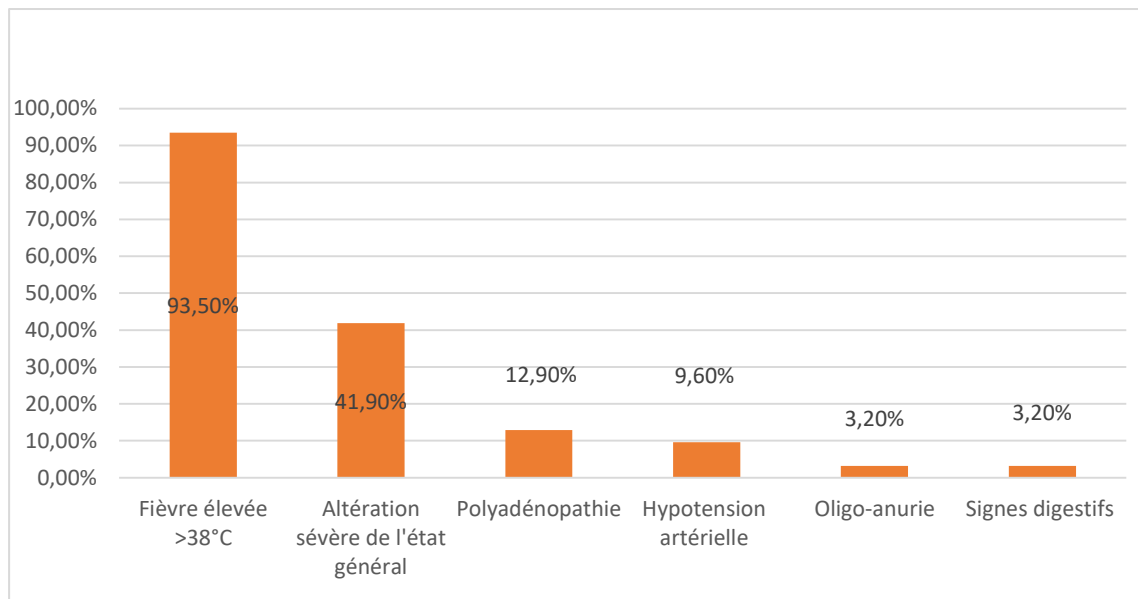
C. Présentation clinique

1. Signes généraux

Une fièvre élevée (>38°C) à l'admission était objectivée chez 93.5% des patients (29 cas).

Une altération sévère de l'état général était notée chez 13 patients (41.9% des cas).

8 patients présentaient des signes systémiques autres que la fièvre et l'altération de l'état général (25.8%). 4 patients présentaient des adénopathies multiples (12.9%). 3 patients présentaient une hypotension artérielle à l'admission, mise sur le compte d'une déshydratation (9.6%). Une oligo-anurie a été retrouvée chez 1 patiente. 1 patient a présenté des nausées et vomissements (3.2%).



Distribution des signes généraux

2. Caractéristiques cliniques de l'éruption

a. Signes fonctionnels cutanés

Le signe fonctionnel majoritaire était le prurit rapporté par 23 patients (74.1% des cas).

Une sensation de cuisson ou des douleurs cutanées étaient retrouvées chez 6 malades (19.3%). 2 patients ont rapporté l'association d'un prurit et de sensation de cuisson (9.6%).

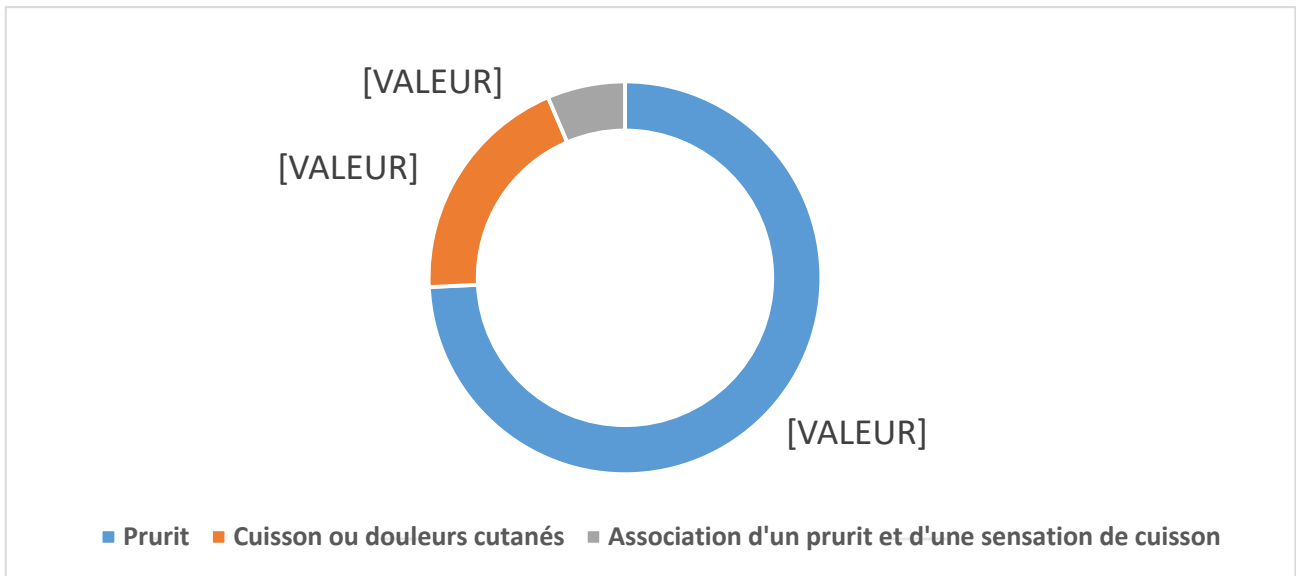


Figure 8 : Distribution des signes fonctionnels cutanés

b. Lésions élémentaires

La totalité des patients présentait des lésions érythémateuses surmontées de pustules non folliculaires. 14 patients (45.1%) présentaient au moins un autre type de lésion élémentaire associé. Ces lésions élémentaires étaient représentées par ordre de fréquence par un œdème du visage (21%), un décollement cutané (16.1%), un purpura (12.9%) et des lésions urticariformes (3.2%). Aucun patient ne présentait de lésions bulleuses ou de lésions en pseudo-cocardes.

<u>Lésions élémentaires</u>	<u>Nombre</u>	<u>Pourcentage</u>
Erythème	31	100%
Pustules non folliculaires	31	100%
Œdème du visage	9	21%
Décollement	5	16.1%
Purpura	4	12.9%
Pseudo-cocardes	0	0%
Bulles	0	0%
Lésions urticariformes	1	3.2%

Tableau 2 : Distribution des lésions élémentaires

c. Atteinte muqueuse

Une atteinte muqueuse était observée chez 4 patients (12.9%). 3 patients présentaient une chéilite desquamative non érosive et 1 patient présentait des pustules orales et génitales. Aucun cas d'atteinte conjonctivale, nasale ou anale n'a été retrouvé.

d. Distribution topographique des lésions

Une atteinte diffuse du tégument était retrouvée chez 30 patients (96.7%) dont 2 cas d'érythrodermie. 1 seul patient présentait une atteinte limitée à moins de 10% de la surface corporelle.

Les grands plis étaient atteints chez l'ensemble des patients. Les plis inguinaux et axillaires étaient les plus fréquemment touchés avec respectivement 90.3% (28cas) et 83.8% des cas (26cas), suivis par les plis du coude (24 cas), le creux poplité (23 cas) et le pli interfessier

(20 cas). On notait une atteinte du pli sous-mammaire dans 25.8% des cas (8cas). L'ombilic était atteint dans 3 cas (9.6%). On observait par ailleurs un seul cas d'atteinte rétro-auriculaire (3.2% des cas) et un seul cas d'atteinte palmo-plantaire.

Au total, 77.4% des patients (24 cas) présentaient une atteinte des membres et 80.6 % (25 cas) avaient une atteinte du tronc.

Le visage et le cou étaient atteints dans 9 et 3 cas respectivement. 3 patients (9.6%) présentaient une atteinte du cuir chevelu sous la forme de lésions pustuleuse et croûteuses.

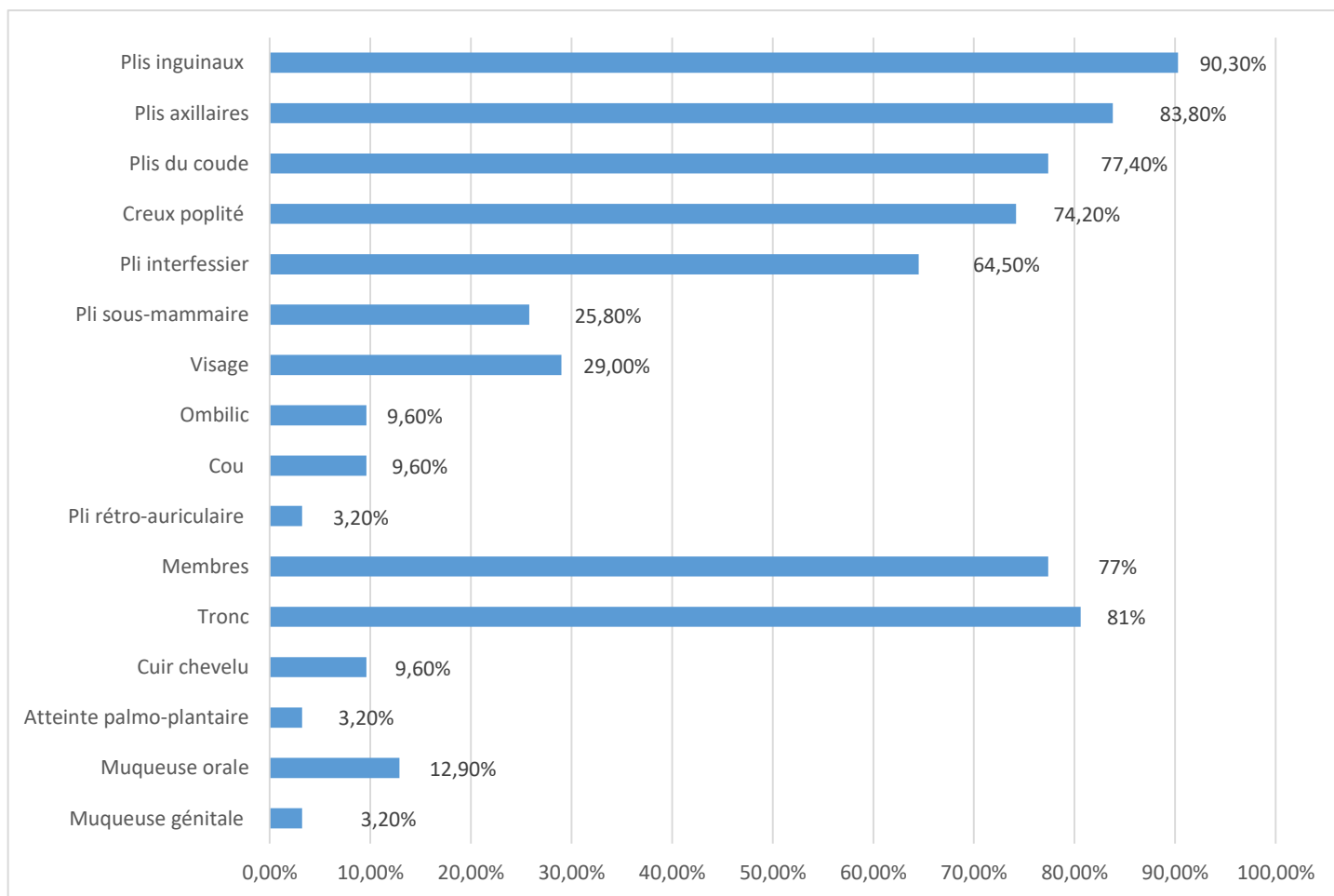


Figure 9 : Distribution topographique des lésions

D. Paraclinique

1. Anomalies hématologiques

29 patients présentaient une hyperleucocytose $>100000/\text{mm}^3$ à l'admission (93.5%). 27 patients présentaient un taux de PNN supérieur à $7500/\text{mm}^3$ (87%). Une éosinophilie ($>500/\text{mm}^3$) était observée dans 25.8% des cas (8cas). 2 patients présentaient une lymphopénie (6.4%) et 1 patiente avait une lymphocytose. Une anémie était notée chez 6 patients (19.3%) et une thrombocytose chez 4 patients (12.9%).

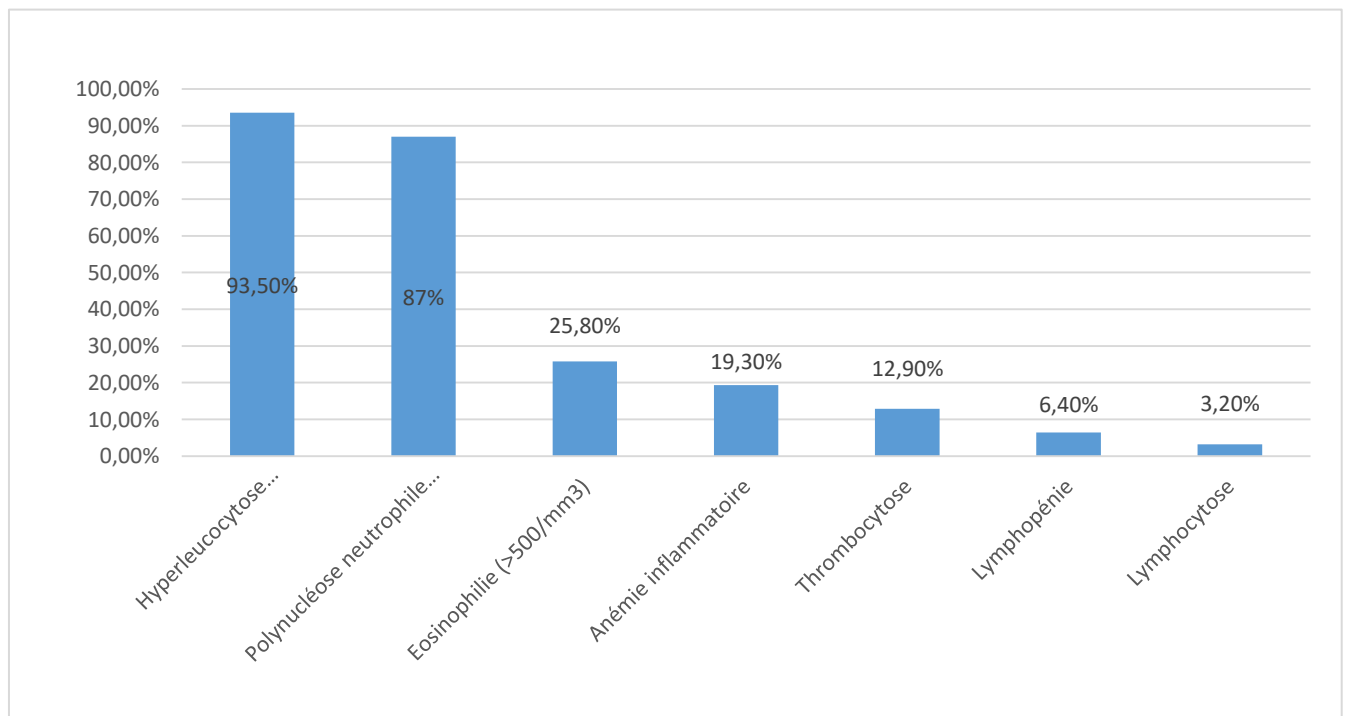


Figure 10 : Distribution des anomalies hématologiques

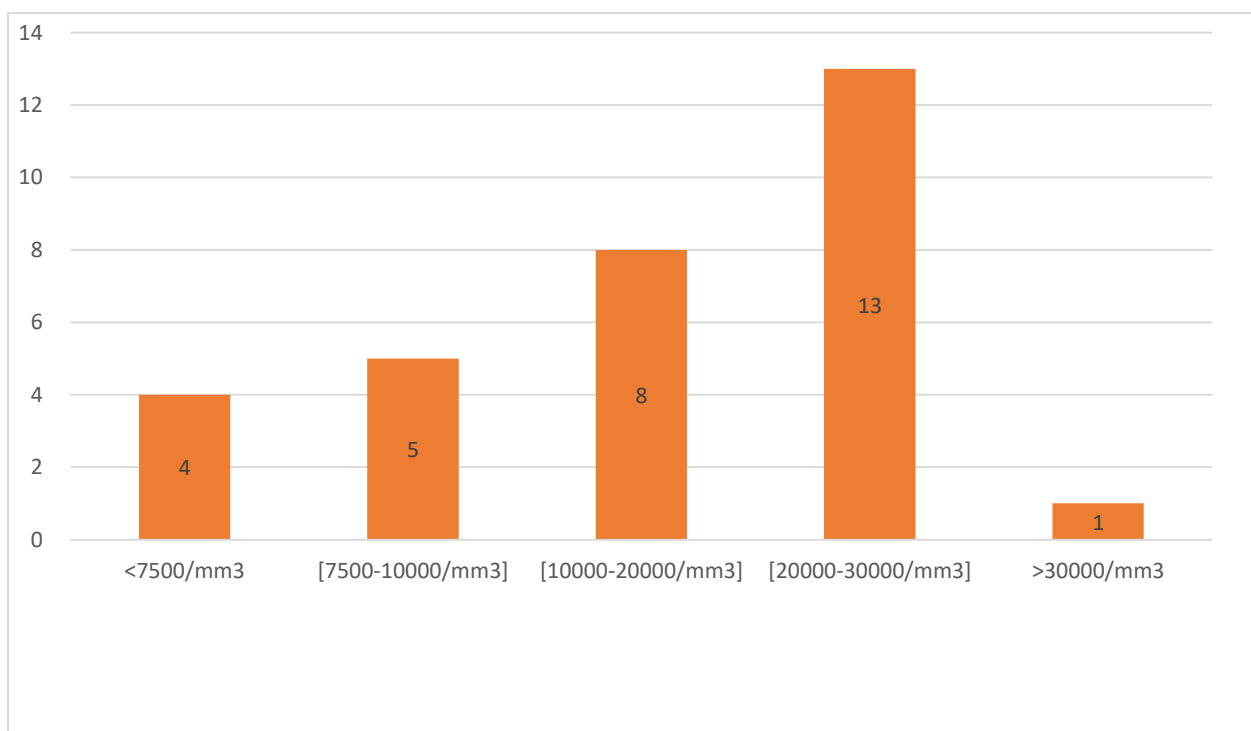


Figure 11 : Répartition du taux de PNN

2. Anomalies biochimiques

La CRP était augmentée chez l'ensemble des patients. La valeur moyenne était de 125.3 mg/L (\pm 70.4mg/L) avec des extrêmes allant de 24 à 319mg/L.

La mesure de la VS a été réalisée chez 8 patients, retrouvant une valeur élevée dans 3 cas. Le dosage de la ferritine était documenté chez 6 patients objectivant une valeur augmentée (>300mg/L) dans 2 cas. La procalcitonine a été dosée chez 2 patients avec des valeurs normales dans les 2 cas (<0.5ug/L).

La calcémie était documentée dans 4 cas avec une valeur diminuée chez 2 patients. L'albuminémie était renseignée chez 7 patients dont 3 présentaient une hypoalbuminémie.

3. Atteintes viscérales

7 patients présentaient au moins une atteinte viscérale (22,5%).

a. Atteinte hépatique

Une atteinte hépatique a été retrouvée chez 5 patients (16.1%) dont 3 cas d'atteinte mixte (cholestase et cytolyse), 1 cas d'atteinte cholestastique isolée (GGT augmentée seule) et 1 cas de cytolysse isolée.

b. Atteinte rénale

Une insuffisance rénale était retrouvée chez 4 patients (12.9% des cas) dont 3 ne présentait aucune maladie rénale préexistante et 1 un terrain de néphropathie diabétique.

c. Atteinte pulmonaire

Une seule patiente présentait une atteinte pulmonaire à type de syndrome alvéolo-interstitiel bilatéral complètement asymptomatique.

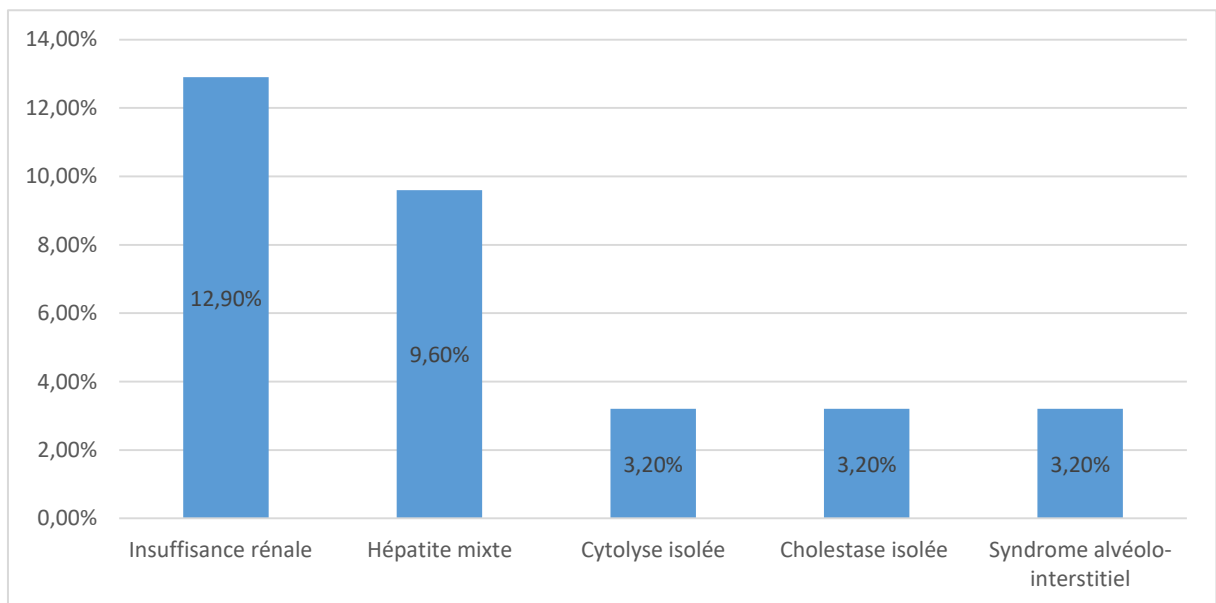


Figure 12 : Distribution des atteintes viscérales

4. Histologie

Une biopsie cutanée était réalisée chez 28 patients (90.3%). 3 patients ne présentaient plus de lésions biopsiables au moment de l'hospitalisation du fait d'une amélioration rapide des lésions cutanées. Tous les résultats anatomopathologiques étaient compatibles avec le diagnostic de PEAG. Des données histologiques exploitables (compte rendu anatomopathologique détaillé) étaient disponibles dans 16 cas. La répartition des signes histologiques observés est détaillée dans le tableau 3.

Signe histologique	Effectif	Pourcentage
Pustules sous-cornée	11	68.7%
○ Spongiformes	4	25%
○ Non spongiformes	7	43.8%
Pustules intraépidermiques	9	56.3%
○ Spongiformes	6	37.5%
○ Non spongiformes	3	18.8%
Spongiose	9	56.3%
Exocytose de PNN et/ou PNE	8	50%
Nécrose kératinocytaire	5	31.3%
Acanthose	1	6.3%
Parakértose	1	6.3%
Œdème papillaire	12	75%
Infiltrat inflammatoire péri vasculaire	11	68.8%
Présence d'éosinophiles	6	37.8%
Vascularite leucocytoclasique	0	0%
Vaisseaux tortueux dilatés	0	0%
Dermatite d'interface	1	6.3%

Tableau 3 : Distribution des signes histologiques

E. Evolution et complications

L'évolution durant toute la durée de l'hospitalisation était documentée dans 29 cas, 2 patients ayant été transférés en réanimation sans mention des suites sur les dossiers.

Au cours de l'hospitalisation des complications intercurrentes étaient observées chez 12 patients soit 41.3% des cas.

Dans 8 cas on notait des troubles hydroélectrolytiques avec déshydratation dont 4 cas étaient associés à une atteinte rénale. Une décompensation acidocétosique était observée dans 1 cas.

Des complications infectieuses étaient retrouvées chez 7 patients (22.5%). Une pneumopathie bactérienne nosocomiale est survenue chez 4 malades, et une surinfection des lésions cutanées chez 3 patients dont un cas d'érysipèle du membre inférieur.

Un séjour en réanimation était nécessaire dans 4 cas dont 3 pour choc septique et 1 pour détresse respiratoire sur pneumopathie hypoxémiante. 2 patients sont décédés (Tableau 4).

Au total, une évolution favorable était notée dans 27 cas (93.1%). Le délai de résolution des lésions pustuleuses variait de 3j à 1mois avec une moyenne de 9.6 j (\pm 5.6j)

Les complications à long terme n'ont pas pu être déterminées en raison de la nature rétrospective de notre étude.

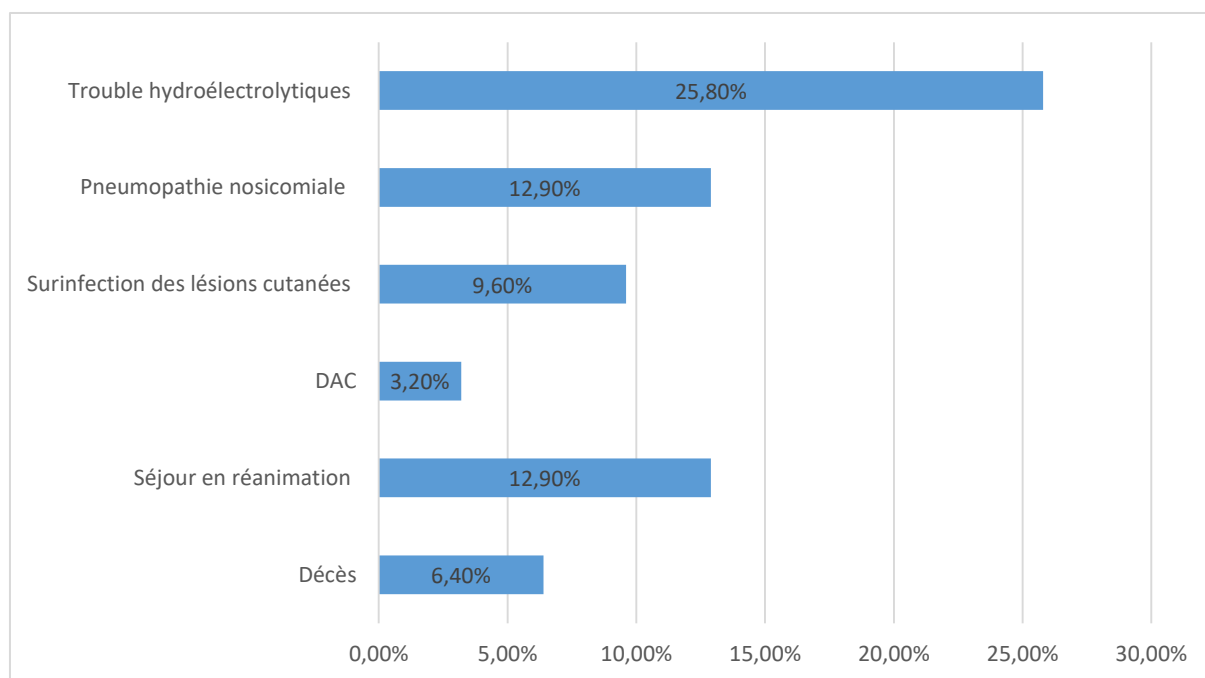


Figure 13 : Distribution des complications

Patient	Cas n°1	Cas n°2
Age	74 ans	80 ans
Sexe	F	F
Antécédents	DT2 + HTA+ néphropathie diabétique	HTA + DT2
Médicament inducteur	Amoxicilline + Acide clavulanique	Amoxicilline + Acide clavulanique
Surface cutanée	70%	50%
Atteinte muqueuse	Non	Non
Atteintes systémiques	Détérioration de la fonction rénale	Insuffisance rénale
PNN	29860 /mm ³	9530/mm ³
CRP	319mg/L	116mg/L
Complications	DAC Trouble hydro-électrolytiques Erysipèle du Membre inférieur	Troubles hydro-électrolytiques Pneumopathie nosocomiale
Cause du décès	Choc septique à point de départ cutané	Choc septique à point de départ pulmonaire

Tableau 4 : caractéristiques des cas de décès

F. Traitements

L'arrêt du ou des médicaments incriminés ainsi que de tout médicament non indispensable, les soins locaux et les émoullients ont été préconisés chez tous les patients.

7 patients avaient reçu une corticothérapie générale ou locale ambulatoire arrêtée au moment de l'hospitalisation. 6 étaient sous corticothérapie orale et 1 sous dermocorticoïdes de classe forte.

Les antihistaminiques étaient prescrits au cours de l'hospitalisation ou maintenus après prescription en ambulatoire, chez 12 patients soit 38.7% des cas.

Une réanimation hydroélectrolytique a été indiquée chez 8 malades soit 25.8% des cas, principalement en cas d'atteinte rénale ou de déshydratation.

Une patiente a nécessité le recours à des séances de dialyse en urgence.

Une antibiothérapie par voie générale a été indiquée chez 7 patients dans des indications de pneumopathie infectieuse et de surinfection des lésions cutanées.

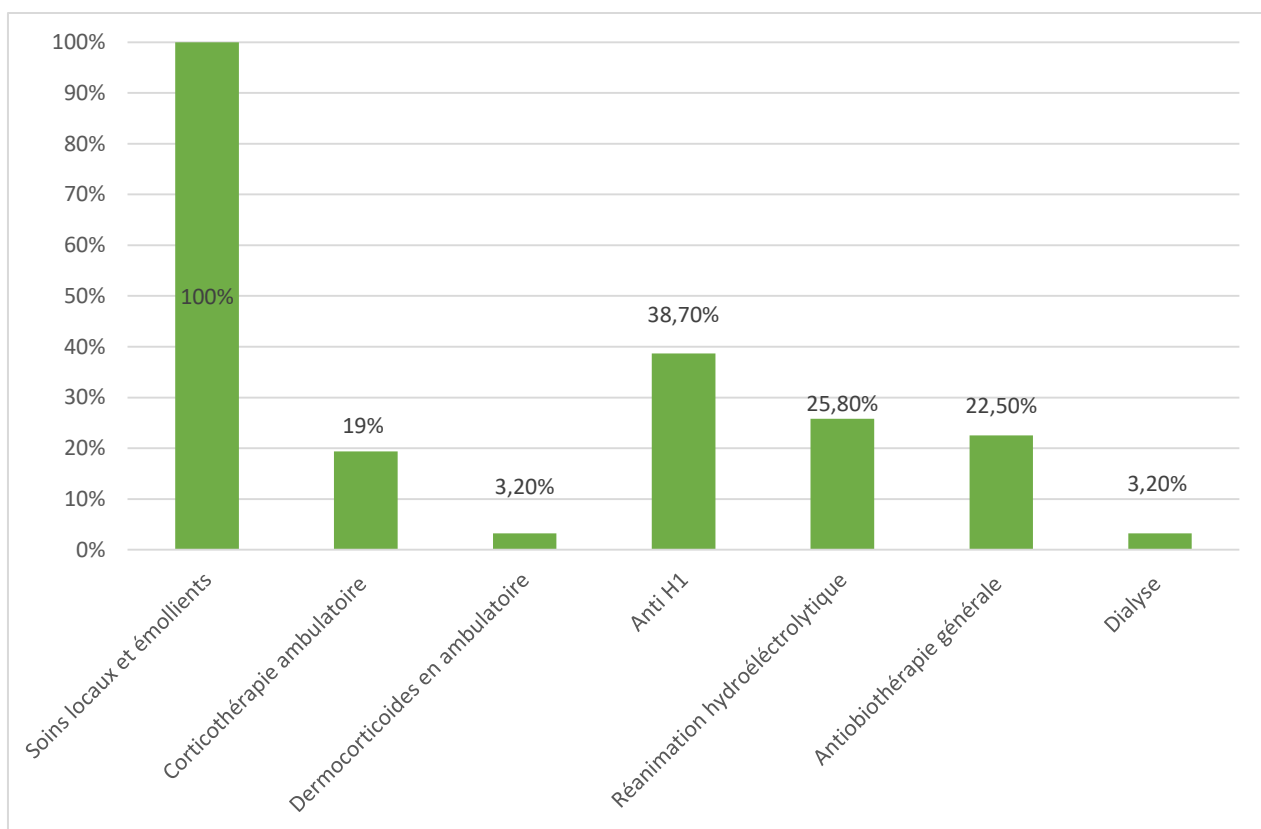


Figure 14 : Traitements reçus

II. ETUDE ANALYTIQUE

A. Paramètres corrélés à l'atteinte viscérale

Paramètre	r	tobs	P value	Significativité
GB	0.18	1.00	0.16	NS
PNN	0.13	0.71	0.24	NS
CRP	0.35	2.02	0.027	*
Age	0.19	0.90	0.14	NS
Sexe	0.01	0.41	0.37	NS
Comorbidités	0.21	1.2	0.041	NS
Atteinte muqueuse	0.11	0.68	0.31	NS

L'âge, le sexe, l'existence ou non de comorbidités et l'atteinte muqueuse n'étaient pas corrélés significativement à l'atteinte viscérale. Parmi les trois principaux paramètres biologiques utiles au diagnostic et au suivi de la PEAG (taux de GB, taux de PNN, CRP), seules les valeurs de la CRP étaient corrélées significativement ($p=0.021$) au risque d'atteinte systémique quel que soit sa forme.

B. Paramètres corrélés au risque de décès

Paramètre	r	tobs	P value	Significativité
GB	0.06	0.35	0.37	NS
PNN	0.08	0.43	0.33	NS
CRP	0.35	2.00	0.028	*
Age	0.61	4.13	0.000	***
Sexe	0.28	1.58	0.06	NS
Comorbidités	0.24	1.2	0.21	NS
Corticothérapie avant l'admission	-0.14	0.79	0.22	NS
Atteinte viscérale	0.48	2.97	0.003	**
Atteinte muqueuse	0.09	0.36	0.34	NS
Complications	0.38	2.18	0.02	*

Les paramètres associés à la mortalité au cours de la PEAG étaient l'âge ($p= 0.000$), la survenue d'une atteinte systémique ($p= 0.003$), la survenue de complications au cours de l'hospitalisation ($p = 0.02$) et les valeurs de la CRP ($p = 0.028$). L'existence ou non de comorbidités, la notion de corticothérapie locale ou générale antérieure, le sexe, l'atteinte muqueuse, les taux de GB et de PNN n'étaient pas corrélés significativement au risque de décès.

DISCUSSION

1. Historique

Pendant longtemps la PEAG fut considérée comme une forme clinique de psoriasis pustuleux. Ce n'est qu'en 1968 que Bayker et Rayan [1] identifient dans une série de 104 patients atteints de psoriasis pustuleux, un groupe de 5 patients sans antécédents de psoriasis qui présentaient une éruption pustuleuse d'installation suraiguë et de résolution rapide sans récurrence. Les auteurs proposent alors le terme de « psoriasis pustuleux exanthématique » tout en mettant l'accent sur l'existence de probables facteurs déclenchants médicamenteux ou infectieux.

Dans le même temps, des tableaux similaires furent rapportés dans la littérature sous diverses appellations : *toxic pustuloderma* [2] ou *pustular drug rash* [3], ou attribués à d'autres étiologies d'éruption pustuleuse. La nosologie et les caractéristiques cliniques de ces entités demeuraient alors imprécises.

En 1980, Beylot et al. [4] introduisent le terme de pustulose exanthématique aiguë généralisée pour caractériser cette entité comme une toxidermie grave. Cette dénomination sera ensuite largement reprise dans la littérature anglo-saxonne et traduite sous le nom de « Acute generalized exanthematic pustulosis » (AGEP).

2. Épidémiologie

La PEAG est une toxidermie rare et probablement sous-notifiée [5]. À ce titre, les données épidémiologiques manquent à son sujet.

Elle peut atteindre tous les âges et certaines données semblent indiquer que les femmes seraient plus concernées que les hommes [6]. Notre étude a également montré une légère prédominance féminine avec un sexe ratio de 0.93. Les bases de données du centre national de pharmacovigilance confirment cette constatation puisque les notifications de PEAG concernent des femmes dans 57 % des cas [7].

L'étude EUROSCAR [8] est la plus vaste étude menée sur le sujet en Europe. Sa forme (cas-témoin) ne permet pas de calculer de taux d'incidence exact, toutefois certains auteurs ont utilisé ses données pour estimer l'incidence à 0.35–5/million/an [9]. La prévalence

serait plus forte en France par rapport aux autres pays européens, probablement en rapport avec l'utilisation plus large des médicaments pourvoyeurs de PEAG [10].

Dans cette même étude, l'âge moyen était de 56ans (4-91) avec une prédominance féminine de l'ordre de 80%. Dans notre étude, bien que la population pédiatrique ne soit pas incluse, l'âge moyen était de 45.4 ans (23-80) soit 11 ans de moins que la moyenne européenne. Cette différence existe aussi à l'échelle nationale où 75% des notifications de PEAG concernent des sujets jeunes entre 18 et 44ans [7]. Les différences démographiques entre les populations européenne et marocaine, notamment concernant l'espérance de vie, sont susceptibles d'expliquer la sous-représentation de la population gériatrique dans notre série

Au Maroc, peu de données épidémiologiques sont disponibles concernant la PEAG. Une étude prospective menée sur un an à l'Hôpital Cherif Idrissi de Kenitra, afin de déterminer la fréquence des effets indésirables médicamenteux cutanés, n'a retrouvé qu'un seul cas de PEAG sur les 45 patients ayant présenté une toxidermie [11]. La PEAG représenterait donc moins de 3% des toxidermies. Elle serait également la moins fréquente des toxidermies graves nécessitant une hospitalisation. Ainsi, sur la période de notre étude la PEAG tient le dernier rang des toxidermies graves hospitalisées au sein de notre service avec seulement 31 cas colligés contre 53 cas de SSJ/Lyell et 41 cas de DRESS [12]. Les données nationales fournis par le centre marocain de pharmacovigilance reflètent davantage encore la rareté de la PEAG avec une incidence annuelle estimée à 4.8 cas par an pour tout le royaume. A titre de comparaison le nombre total de toxidermies notifiées au Maroc sur les 20 ans de notre étude est de 6027. Sur cette même période seul 77 cas de PEAG ont été recensés par le centre national de pharmacovigilance [7].

Dans une étude comparative des comorbidités du psoriasis et de la PEAG publiée en 2019, Shalom et al. [12] ont retrouvé des antécédents personnels de psoriasis chez 28% des patients atteints de PEAG. Les comorbidités classiquement retrouvées dans le psoriasis (HTA, DT2, dyslipidémie, obésité, tabagisme, cardiopathie ischémique, BPCO, maladie de Cohn) étaient présentes chez 43% des patients du groupe PEAG contre 97% du groupe

psoriasis. Les auteurs ont conclu que l'identification de ces comorbidités pouvait contribuer à la distinction de la PEAG du psoriasis pustuleux généralisé.

Dans notre étude aucun patient ne présentait d'antécédents personnels de psoriasis, toutefois les comorbidités classiques du psoriasis étaient retrouvées dans 29% des cas, avec une prédominance de l'HTA (16.1%), du DT2 (12.9%) et du tabagisme (22.5%). Ces comorbidités, présentes chez moins d'un patient sur 3, étaient ainsi faiblement représentées dans notre échantillon conformément aux données de Shalom et al. [12].

Dans la même étude comparative suscitée, les patients atteints de PEAG présentaient des antécédents d'hypersensibilité médicamenteuse dans 36% des cas. De façon comparable notre étude a retrouvé une part significative de patients (19.3%) avec un antécédent de rash médicamenteux, notamment à la pénicilline. Dans le groupe PEAG, les antécédents familiaux ou personnels d'atopie n'étaient retrouvés que dans 7% des cas. Dans notre étude, aucun cas d'atopie n'a été observé. Contrairement aux antécédents d'hypersensibilité médicamenteuse, l'atopie semble ainsi jouer un rôle mineur dans la prédisposition à la survenue d'une PEAG.

3. Physiopathologie

a. Etiologies

La PEAG est d'origine médicamenteuse dans 90% des cas [14 ; 15]. Une grande variété de classes thérapeutiques a été incriminée dans la survenue de cette toxidermie (Tableau 5). Les antibiotiques sont les plus rapportés notamment les macrolides, les aminopénicillines, et les quinolones [10]. Les sulfamides, considérés comme de grands pourvoyeurs de réactions médicamenteuses, semblent étrangement moins impliqués dans la PEAG que dans les autres toxidermies [6].

Les antifongiques tels que la terbinafine, le fluconazole ou le ketokonazole sont également fréquemment mis en cause [8 ; 16-18].

Les principales autres classes thérapeutiques concernées sont les inhibiteurs calciques, les antiépileptiques, les AINS, l'allopurinol et l'hydroxychloroquine [8]. Cette dernière a notamment été incriminée dans un contexte d'infection par le SARS-Cov 2 [19].

Dans une minorité de cas la PEAG a pu être rattachée à une cause non médicamenteuse. Il s'agit essentiellement d'infections à Parvovirus B19 [20], cytomégalovirus [21], Coxackie B4 [22], *chlamydiae pneumoniae* [23], *E. Coli* [24], ou encore *Echinococcus* [25]. Plus récemment, l'infection par le SARS-Cov2 a également été incriminée comme inductrice de PEAG [26].

De façon exceptionnelle d'autres agents étiologiques peuvent être impliqués, tels que les piqûres d'araignée [27 ; 28], la PUVA thérapie [29] ou encore l'exposition aux laques [30] ou au mercure [31].

Dans notre étude, 96.7% des cas étaient rattachés à une prise médicamenteuse. Seul un cas, attribué à une morsure d'araignée, fut relié à une cause non médicamenteuse. Les causes infectieuses n'ont été incriminées dans aucun cas. Toutefois, ces dernières, n'ayant pas fait l'objet d'une recherche systématique, ne peuvent être exclues avec certitude d'autant plus que des réactivations virales peuvent survenir dans un contexte de prise médicamenteuse [32].

Dans l'étude Euroscar, les macrolides, en particulier la pristinamycine, étaient la première cause de PEAG suivie par les aminopénicillines [8]. Dans notre série, les macrolides étaient peu représentés avec un seul cas attribué à la prise d'azithromycine. L'amoxicilline, le plus souvent associée à l'acide clavulanique, représentait la première cause. Nos résultats concordent avec les données nationales dans lesquelles les pénicillines arrivent en tête des médicaments inducteurs de PEAG avec 42.9% des cas, suivis par les autres antibiotiques essentiellement représentés par les imidazolés (9.1%) et les fluoroquinolones (6.5%) [7]. La prescription plus large de pristinamycine en France d'où sont originaire la majorité des cas de l'étude Euroscar, est susceptible d'expliquer cette différence.

Les AINS sont également des pourvoyeurs fréquents de PEAG [8]. L'acide acétylsalicylique était l'anti-inflammatoire le plus incriminé dans notre étude avec une fréquence de 16%, suivi par le diclofénac (6.4%). Au niveau national, l'acide acétylsalicylique est également l'AINS le plus impliqué avec 6.5% des cas, suivi par le diclofénac (5.2%).

Le paracétamol est un inducteur moins fréquent de PEAG par rapport aux autres toxidermies [33], toutefois dans notre étude, il était impliqué dans 16% des cas. A l'échelle nationale il serait incriminé dans 13% des cas déclarés de PEAG arrivant en deuxième position après les antibiotiques. Son utilisation large par la population y compris en automédication pourrait expliquer sa fréquente implication.

Sulfasalazine, pseudoéphédrine et gadopentate diméglumine ont été retrouvés dans 1 cas chacun. Ils n'ont été que ponctuellement rapportés dans la littérature [34 ; 35], et ne constituent pas des inducteurs classiques de PEAG.

Dans la littérature, le délai moyen entre le début de la prise médicamenteuse et l'éruption est estimé à 48h. Notre étude a retrouvé, conformément à ces données, un délai moyen de 1.9j toute médication confondue. Des périodes de latence plus courtes, notamment de quelques heures, ou plus longues allant jusqu'à 25j ont également été rapportées [36]. La médiane serait de 1 jour pour les antibiotiques et de 11 jours pour les autres substances [10]. De façon comparable, notre étude retrouvait en moyenne des délais plus courts pour les antibiotiques (1.8j pour l'amoxicilline et 1j pour l'azithromycine), par rapport aux autres classes thérapeutiques (salazopyrine 15j, l'acide acétylsalicylique 2.8j, le diclofénac 2.3j, le paracétamol 2j et la pseudoéphédrine 2j). On observait toutefois deux exceptions pour le produit de contraste et la morsure d'araignée qui s'accompagnaient d'un délai plus court (1j).

Anti-infectives as causative drugs for AGEP	Non-anti-infective drugs as causes of AGEP (in alphabetical order)
b-Lactam antibiotics	Acetylsalicylic acid
Macrolides	Allopurinol
Cephalosporins	Amoxapine
Quinolones	Buphenine
Tetracyclins	Bufexamac
Other antibiotics	Calcium channel blockers
Chloramphenicol	Carbamazepine
Gentamycin	Carbutamide
Imipenem	Chemotherapy (high dose)
Isoniazid	Chromium picolinate
Metronidazol	Cimetidine
Trimethoprim sulfamethoxazole	Clemastine
Vancomycin	Clobazam
Antimycotics	Clozapine
Griseofulvin	Dexamethasone
Itraconazol	Disulfiram
Nystatin	Enalapril
Terbinafine	Eprazinon
Other antiinfectives	Fenoterol
(Hydroxy-)chloroquine	Furosemide
Diaphenylsulfone	Lansoprazole
Nifuroxazide	Nadoxolol
Pyrimethamine	Nifedipine
Protease inhibitors	Mercury
	Paracetamol
	Prostaglandine E1
	Piperazine ethionamate
	Pneumococcal vaccine
	Quinidine
	Sulbutiamine
	Sulfasalazine
	Thalidomide
	Topical agents
	PUVA

Tableau 5 : Liste non exhaustive des principaux médicaments inducteurs de PEAG)

[6]

b. Predisposition génétique

Pour l'heure, il n'est pas connu de facteurs génétiques prédisposant à la PEAG. Toutefois, de récentes études moléculaires suggèrent une corrélation avec la mutation du gène IL-36RN codant pour l'antagoniste du récepteur de l'IL-36, appelé IL-36RA [37]. Ce dernier possède des propriétés antiinflammatoires qui résultent du blocage des cytokines pro-inflammatoires IL36- α ; IL-36 β et IL-36 γ

Les mutations de IL-36N pourraient ainsi conduire à une dysrégulation de la signalisation de l'IL-36 avec production en aval d'autres cytokines et chimiokines pro-inflammatoires [38]. Ce mécanisme pourrait également intervenir dans la survenue de certains psoriasis pustuleux induits et ne semble donc pas spécifique à la PEAG [39].

Le phénotype HLA ne semble pas jouer un rôle prépondérant contrairement à d'autres réactions médicamenteuses. Seule une étude a montré une fréquence plus élevée que dans la population générale de HLA B51, DR11 et DQ3 [40].

c. Pathogénie

Les résultats des tests in vitro et des patchs tests semblent montrer que la PEAG correspond à une hypersensibilité de type IVb dans laquelle les lymphocytes T jouent un rôle majeur dans la réponse inflammatoire neutrophilique qui la caractérise sur le plan histologique [41-43].

L'activation, la prolifération et la migration de lymphocytes T CD8 et CD4 spécifiques de l'agent causal constituent les premières étapes de la réponse immune suite à l'exposition au médicament [44].

L'action cytotoxique des lymphocytes T CD8 et des protéines larguées in situ telles que le granzyme B ou la perforine entraînent une nécrose kératinocytaire qui aboutit secondairement à la formation de vésicules sous-cornées [43 ;45]. Comme dans la

nécrolyse épidermique toxique (NET) la granulysine est exprimée par les lymphocytes CD4, CD8 ainsi que les cellules NK suggérant son implication dans les phénomènes de nécrose kératinocytaire [45].

Par ailleurs les lymphocytes T spécifiques de l'agent causal semblent également produire une quantité considérable d'IL8 qui agit comme un facteur chimiotactique sur les PNN jouant un rôle central dans la formation des pustules [42 ; 43]. D'autres cytokines telles que l'IL-17, l'IL-22 ou encore le GM-CSF pourraient agir dans ce phénomène, notamment en augmentant la production d'IL-8 ou en diminuant l'apoptose des PNN [46].

Les cellules de l'immunité naturelle semblent fortement impliquées dans la pathogénie de la PEAG, en ce qu'elles pourraient orienter la réaction immunitaire adaptative vers un profil particulier favorisant le recrutement et l'activation des PNN [46]. En effet les études in vivo chez les patients atteints de PEAG montrent une surexpression de l'IL-17 au sein des PNN, des mastocytes et des macrophages et une faible expression au niveau des Lymphocytes T. Les mutations de l'IL-36N sont d'autant plus suspectes d'être impliquées qu'elles s'accompagnent d'une augmentation de IL-1, IL-6, IL-12, IL-23, IL-17, TNF α et de IL-8, qui sont des cytokines activant ou renforçant l'activité des PNN [36 ; 37 ; 45].

En réalité les cytokines de l'immunité innée semblent davantage corrélées à la gravité clinique des toxidermies que la réaction lymphocytaire. Ainsi des taux élevés de TNF α , IL-6, IL1R α , IL-15 et sST2 sont associés à un pronostic péjoratif [48].

Par ailleurs, une surexpression de l'IL-5 par les lymphocytes T est observée chez une partie des patients présentant une PEAG, ce qui pourrait expliquer l'éosinophilie retrouvée chez 30% des malades [42].

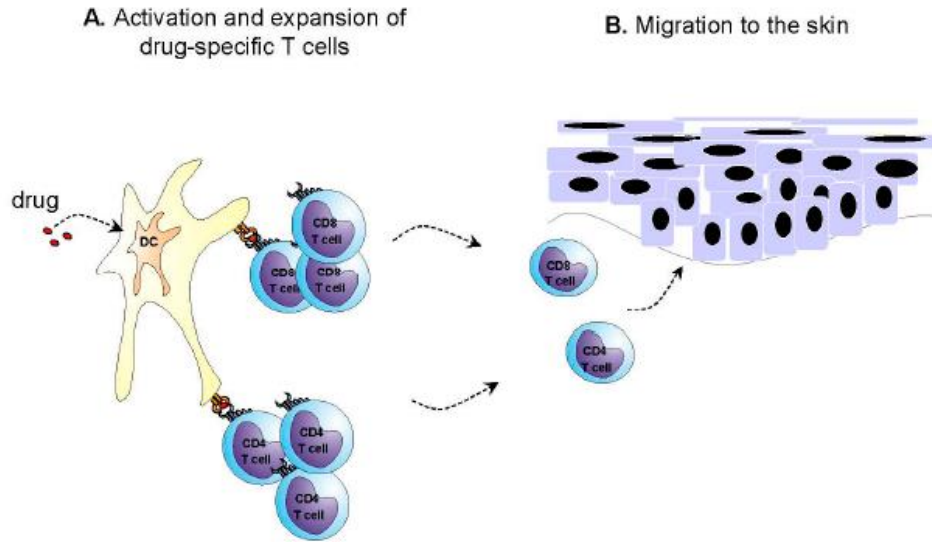


Figure 15 : Activation des lymphocytes T spécifiques et migration à la peau [5]

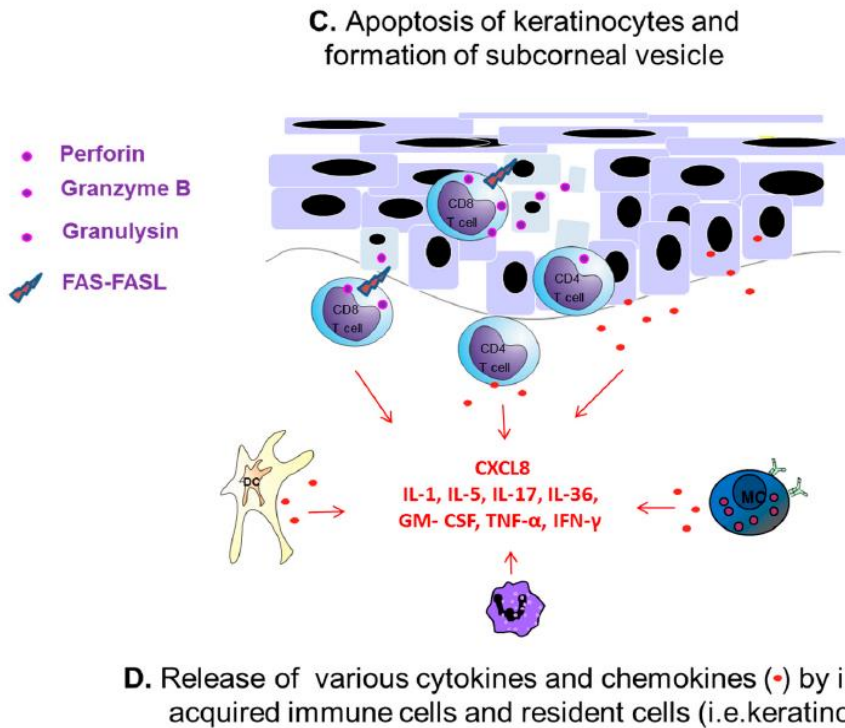


Figure 16 : Induction de l'apoptose des cellules kératinocytaires et formation des vésicules sous-cornées [5]

E. Recruitment of further leucocytes, i.e. neutrophils and formation of pustules

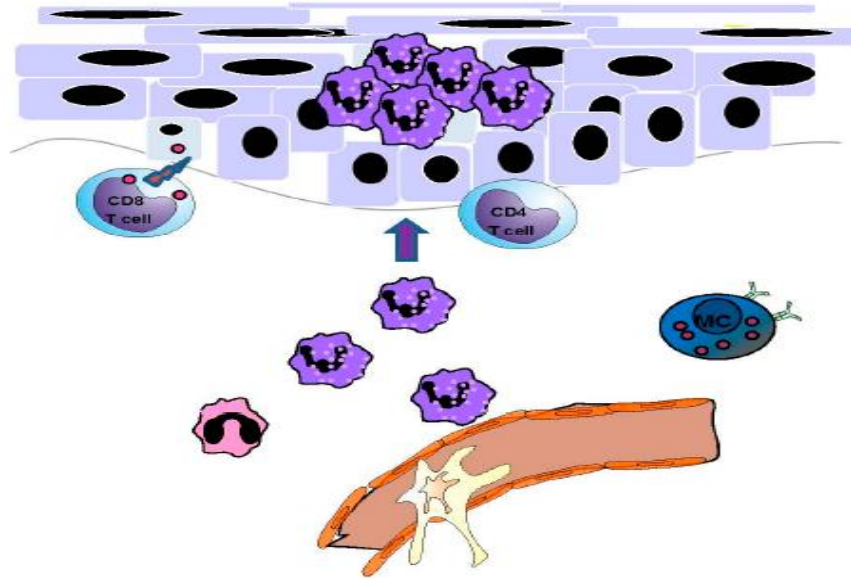


Figure 17 : Recrutement des cellules immunitaires et formations de pustules par l'action des neutrophiles [5]

4. Manifestations clinico-biologiques

Le tableau clinique de la PEAG associe de manière plus ou moins marquée, des signes généraux, des signes cutané-muqueux et des signes liés aux atteintes viscérales.

a. Signes généraux

Dans la PEAG, les signes cutanés sont presque toujours accompagnés de signes généraux caractéristiques de la phase inflammatoire aiguë [6]. Les données classiques de la littérature retrouvent des signes généraux, notamment une fièvre élevée ($>38^{\circ}\text{C}$), dans plus de 90% des cas [14 ; 49 ; 50]. A ce titre, la fièvre élevée $> 38^{\circ}\text{C}$ figure parmi les critères diagnostiques Euroscar 2001 [6]. L'hyperthermie reste néanmoins d'intensité variable d'un patient à l'autre et peut parfois manquer dans certaines présentations. Ainsi, dans une série

rétrospective sur 5 ans colligeant 19 malades, Thienvibul et al. n'ont retrouvé une fièvre que dans 52.6% des cas [36].

Comme dans la majorité des séries [14 ; 49 ; 50], notre étude retrouvait une fièvre élevée (>38°C) chez plus de 90% des malades (93.5%) fréquemment associée à une altération sévère de l'état général dans (41.9%).

D'autres signes systémiques sont susceptibles d'enrichir le tableau clinique dans une proportion variable [50]. Dans notre étude des signes cliniques systémiques autres que la fièvre et l'AEG étaient retrouvés dans 22.5% des cas (7 cas). Les adénopathies étaient la principale manifestation, retrouvée dans 12.9% des cas. Dans la série de Thienvibul et al. [36], une adénomégalie était présente chez 33% des patients. Lorsqu'elles sont multiples et associées à un syndrome général intense, les adénopathies peuvent simuler un tableau de lymphome [51]. 3 patients présentaient une hypotension artérielle à l'admission mise sur le compte d'une déshydratation (9.6%). Une oligo-anurie a été retrouvée chez 1 patiente. Des signes digestifs à type de nausées et vomissements étaient présents chez 1 patient. Ces symptômes, non spécifiques et moins fréquents que la fièvre, sont susceptibles d'être attribués aussi bien au retentissement de l'éruption, qu'à des états pathologiques précédant la prise médicamenteuse. A ce titre, Ils ne constituent pas des signes généraux typiques ou caractéristiques de la PEAG, et ne sont que peu rapportés dans la littérature.

b. Manifestations dermatologiques

Typiquement les patients atteints de PEAG développent une éruption faite de pustules non folliculaires de la taille d'une tête d'épingle (<5mm) reposant sur une base érythémateuse et œdémateuse. Les lésions débutent d'abord aux grands plis (axillaires, inguinaux, sous-mammaires) avant de s'étendre rapidement en quelques heures au tronc et aux membres. La confluence des pustules peut donner un aspect de décollement cutané évoquant à tort un tableau de syndrome de Lyell.

Comme dans notre étude, toutes les séries de la littérature retrouvent la présence de pustules et d'érythème chez tous les patients, faisant de ces deux lésions élémentaires les principales manifestations dermatologiques de la PEAG (Figure 20-21). Néanmoins

d'autres lésions élémentaires moins spécifiques peuvent coexister. On retrouve ainsi dans près de 50% des cas un œdème du visage (Figure 20), un purpura des membres inférieurs (Figure 21), des lésions en pseudo-cocardes ou encore des lésions vésiculo-bulleuses [5]. Dans notre étude, 14 patients (45.1%) présentaient au moins un type de lésion autre que des pustules et de l'érythème. Ces manifestations dermatologiques étaient représentées par ordre de fréquence par un œdème du visage (21%), un décollement cutané (16.1%), un purpura (12.9%) et des lésions urticariformes dans 1 cas (3.2%).

Dans la série de Roujeau et al. [14] le début de l'éruption était le plus fréquemment localisé aux grands plis et au visage. Une atteinte diffuse était notée chez la majorité des patients. Dans une large série portant sur 58 patients, Hotz et al. [50] ont également retrouvé une atteinte étendue du tégument chez 89.6% des patients. Notre étude a objectivé une atteinte diffuse chez 30 patients (96.7%) dont 2 cas d'érythrodermie. 1 seul patient présentait une atteinte limitée à moins de 10% de la surface corporelle.

Dans leur série Thienvibul et al. [36] ont rapporté une description détaillée de la distribution topographique des lésions mettant en évidence une atteinte prédominante des grands plis, notamment axillaires, du tronc mais aussi de la face.

Dans notre étude les localisations préférentielles étaient les grands plis, atteints chez l'ensemble des patients, le tronc (80.6%) et les membres (77.4%). Les plis inguinaux et axillaires étaient les plus fréquemment touchés avec respectivement 90.3% (28cas) et 83.8% des cas (26cas), suivis par les plis du coude (77.4% des cas), le creux poplité (74.2%) et le pli interfessier (64.5%). On notait une atteinte du pli sous-mammaire dans 25.8% des cas (8cas).

Le visage et le cou étaient atteints dans 29% et 9.6% des cas respectivement. Ce résultat est comparable à celui de Thienvibul et al. [36] qui ont retrouvé une atteinte faciale dans 31% des cas et une atteinte cervicale dans 15% des cas. Ces données semblent indiquer que l'atteinte de l'extrémité céphalique survient de façon relativement fréquente, bien que peu décrite dans les rapports de cas isolés.

Par ailleurs, notre série a également retrouvé dans une faible proportion des localisations moins habituelles, notamment au niveau de l'ombilic (9.6% des cas), du cuir chevelu (9.6%), du pli rétro-auriculaire (3.2% des cas) et de la région palmo-plantaires (3.2%). Ces localisations peu évocatrices sont susceptibles de rendre la distinction avec un psoriasis pustuleux plus délicate.

Il est à noter qu'il existe également une douzaine de cas rapportés de réactions purement localisées, décrites sous l'appellation ALEP et qui font référence à des toxidermies pustuleuses ressemblant à la PEAG mais dont l'extension des lésions reste très limitée [52-55].

En outre, des présentations atypiques de PEAG ont été rapportées dans le cadre de syndromes de chevauchement avec le DRESS, le syndrome de Lyell ou de Steven Johnson [56]. Le tableau clinique associe alors variablement en plus des signes de PEAG, des signes de DRESS ou de NET. L'histologie montre également un chevauchement des patterns. Dans notre série aucun cas de syndrome de chevauchement n'a été identifié.

Les signes fonctionnels les plus courants sont le prurit et les sensations de cuisson [5]. Dans la série de Guevara-Gutierrez et al. [49], tous les patients rapportaient un prurit. Ce dernier semble a fortiori plus fréquemment associé à la PEAG que les sensations de cuisson. Dans notre étude, près de 3/4 des malades présentait un prurit. Les sensations de cuisson ou des douleurs cutanées étaient rapportées par 6 patients (19.3%). L'association prurit et cuisson cutanée était retrouvée dans 6.4%.

Une atteinte muqueuse est retrouvée dans 10 à 23% des cas [14 ; 50]. Sur les 63 patients de leur série Roujeau et al. [14] ont retrouvé 14 cas d'atteinte muqueuse sous formes d'érosions des lèvres et de la langue. Dans la série de Hotz et al. [50] 6 patients sur 58 avaient une atteinte muqueuse, avec 4 cas de chéilite, 2 cas d'érosions buccales et 1 cas de conjonctivite. L'atteinte muqueuse reste ainsi généralement peu sévère et limitée à un seul site, notamment au niveau de la muqueuse orale [5]. Toutefois des formes avec des atteintes muqueuses sévères ont été rapportées et semblent liées à un pronostic péjoratif [44; 57]. Dans notre étude, une atteinte muqueuse était observée chez 4 patients (12.9%

des cas). Elle était bénigne dans tous les cas et consistait en une chéilite desquamative non érosive chez 3 patients, et une pustulose oro-génitale chez 1 patient (Figure 22). Aucun cas d'atteinte conjonctivale, nasale ou anale n'a été retrouvé.

L'évolution de l'éruption se fait habituellement vers la régression spontanée en quelques jours à deux semaines après arrêt du médicament inducteur [5]. Les pustules s'assèchent et laissent alors place à des collerettes desquamatives très évocatrices (Figure 23). Ce caractère rapidement réversible est un argument majeur en faveur du diagnostic de PEAG qui figure parmi les critères diagnostiques Euroscar 2001 [6]. Dans l'étude de Hotz et al. [50], les 58 patients de la série présentaient un blanchiment en moins de 15 j. Roujeau et al. [14] trouvaient une moyenne de 9.7j avec des extrêmes de 4 à 30j pour la résolution des pustules. De façon comparable, dans notre étude le délai de résolution des lésions pustuleuses variait de 3j à 1mois avec une moyenne de 9.6j.



Figure 18 : PEAG avec atteinte du cou : nappes érythémateuses surmontées de pustules stériles.



Figure 19 : PEAG avec atteinte du tronc : érythème surmonté de lésions pustuleuses stériles coalescentes donnant un aspect de décollement par endroit.



Figure 20 : PEAG avec atteinte faciale : Œdème inflammatoire du visage surmonté de lésions pustuleuses en tête d'épingle



Figure 21 : PEAG avec lésions purpuriques des membres inférieures



Figure 22 : PEAG avec atteinte muqueuse sous forme de chéilite fissuraire et lésions pustuleuse de la lèvre



Figure 23 : PEAG en phase desquamative : assèchement des pustules et desquamation caractéristique en collerette prédominant au niveau des plis

c. Atteintes viscérales

La PEAG n'est pas classiquement associée à des atteintes systémiques [58]. Lorsqu'elles existent, les atteintes hépatiques, rénales et pulmonaires sont les plus fréquemment retrouvées [44]. L'atteinte hépatique peut prendre la forme d'une cytolyse ou d'une cholestase avec élévation des phosphatases alcalines et des G-glutamyltransférase. L'échographie abdominale peut également révéler une stéatose ou une hépatomégalie [50 ; 59]. L'atteinte pulmonaire peut se manifester par une détresse respiratoire ou des épanchements pleuraux bilatéraux potentiellement hypoxémiant [44]. L'atteinte rénale se traduit par une insuffisance rénale ou un tableau de néphrite interstitielle [57]. Des adénopathies ou encore une atteinte neurologique ont également été rapportés [36; 51 ; 60].

Une atteinte multiviscérale est beaucoup plus rare et peut provoquer une instabilité hémodynamique mimant un choc septique conduisant à la poursuite de l'antibiothérapie souvent responsable de ce tableau [58]. De tels cas ont été rapportés avec l'amoxicilline [61] et la vancomycine [62].

Dans l'une des plus vastes études menées sur le sujet, Hotz et al. [50] ont retrouvé une atteinte systémique associée à la PEAG chez 17% des patients. Dans 70% des cas il s'agissait d'une atteinte hépatique, essentiellement sous la forme d'hépatites mixtes. Une insuffisance rénale était présente chez 5% des malades. L'atteinte pulmonaire sous forme d'épanchement pleural et de détresse respiratoire était retrouvée chez 3.4% des malades. L'évolution était favorable chez tous les patients.

Nos résultats ont mis en évidence un taux d'atteinte systémique plus élevé avec 22.5% des patients qui présentaient au moins une atteinte viscérale. Comme dans l'étude de Hotz et al. [50], l'atteinte hépatique était majoritaire (16.1%), suivie par l'atteinte rénale (12.9%) et pulmonaire (3.2%). Les hépatites mixtes étaient la principale forme d'atteinte hépatique. L'atteinte rénale se manifestait essentiellement par une insuffisance rénale (3 cas sur 4) et

dans 1 cas sous la forme d'une détérioration de la fonction rénale sur fond d'IRC. Le seul cas d'atteinte pulmonaire identifié correspondait à une atteinte radiologique isolée sous la forme d'un syndrome alvéolo-interstitielle bilatéral. Dans notre étude le seul paramètre corrélé au risque d'atteinte viscérale était la valeur de la CRP. Le taux de GB et de PNN, l'âge, le sexe, l'existence de comorbidités et l'atteinte muqueuse ne semblent pas être associés au risque d'atteinte systémique de façon significative. Par ailleurs, l'atteinte viscérale en elle-même est corrélée positivement au risque de décès. ($p= 0.003$).

d. Manifestations biologiques

La PEAG se caractérise par l'existence quasi-constante d'un syndrome inflammatoire biologique. La réponse inflammatoire neutrophilique caractéristique de cette toxidermie se retrouve aussi bien au niveau sanguin que tissulaire, et figure parmi les critères diagnostiques Euroscar 2001 [6]. Ainsi, les signes cutanés sont presque toujours accompagnés d'une hyperleucocytose à prédominance neutrophile ($>7500/mm^3$) et d'une CRP élevée [44]. Le syndrome inflammatoire biologique peut également se traduire par une augmentation des autres biomarqueurs de l'inflammation tels que la VS, la ferritine ou le fibrinogène.

D'autres anomalies biologiques peuvent aussi être observées, notamment une éosinophilie retrouvée chez près d'1/3 des malades [6]. L'hypocalcémie serait par ailleurs très fréquente (75 %), probablement liée à une perturbation du métabolisme de l'albumine [5]. Les formes sévères avec atteinte viscérale peuvent se compliquer de cytopénies traduisant une atteinte médullaire, ou d'une CIVD potentiellement létale [44].

Dans la série historique de Roujeau et al. [14] 90% des patients présentaient une hyperleucocytose à PNN $>7000/mm^3$ et 24% avaient une éosinophilie $>700/mm^3$. Ils enregistraient une hypocalcémie chez 73% des patients et une hypoalbuminémie chez la moitié $< 35g/L$. Les valeurs de la CRP n'étaient pas rapportées et aucun cas de cytopénie n'a été recensé. Dans une série plus récente, Hotz et al. [50] ont pu corréler les valeurs de la CRP et du taux de PNN à l'atteinte systémique de la PEAG. Ainsi le groupe sans atteinte systémique présentait en moyenne une CRP et un taux de PNN significativement plus bas

que le groupe avec atteinte systémique (respectivement 103.3mg/L et 13300/mm³ contre 241.6 mg/L et 21900/mm³). Taux de PNN et CRP apparaissent ainsi comme des marqueurs biologiques dotés d'une valeur diagnostique et pronostique. Dans cette même série, a été rapporté un cas de neutropénie sévère évoluant vers une agranulocytose spontanément résolutive.

Notre étude a permis une analyse des trois lignées sanguines chez tous les patients. Comme dans les précédentes séries les anomalies hématologiques majeures étaient représentées par l'hyperleucocytose >100000/mm³ et l'élévation du taux de PNN >7500/mm³ présents respectivement chez 93.5% et 87% des patients. 2/3 des malades avaient un taux de PNN > 10000/mm³ et près de la moitié présentaient un taux >20000/mm³. Une éosinophilie sanguine (>500/mm³) était observée dans 25.8% des cas. Des anomalies de la lignée lymphocytaire étaient présentes chez 3 patients dont 2 présentaient une lymphopénie (6.4%) et 1 une lymphocytose (3.2%). Dans 19.3% des cas une anomalie de la lignée érythrocytaire était notée sous la forme d'une anémie. Cette dernière reflète probablement l'intensité de l'inflammation systémique et son retentissement sur le métabolisme martial. Une thrombocytose a priori réactionnelle était notée chez 12.9% des patients. Du fait de leur faible fréquence, la signification des anomalies hématologiques, en dehors de l'élévation des globules blancs, des PNN et des éosinophiles, reste incertaine et semble occuper une place marginale aussi bien dans le diagnostic et que l'évaluation du pronostic de la PEAG.

Dans notre série, la CRP était augmentée chez l'ensemble des patients avec une valeur moyenne de 125.3 mg/L (\pm 70.4mg/L) avec des extrêmes allant de 24 à 319mg/L. Les autres marqueurs biologiques de l'inflammation tels que la VS, la ferritinémie et la procalcitonine n'ont pas fait l'objet d'une mesure systématique et n'était disponible que pour quelques patients rendant leur interprétation peu certaine. Toutefois il est à noter que sur les 8 patients chez qui la VS a été mesurée, seuls 3 cas présentaient une valeur accélérée. De même la ferritinémie n'était élevée que chez 2 patients sur les 6 ayant bénéficié d'un dosage. Ces marqueurs semblent donc bien moins spécifiques que la CRP pour le diagnostic et l'évaluation de la PEAG.

La calcémie était documentée dans 4 cas avec une valeur diminuée chez 2 patients. L'albuminémie était renseignée chez 7 patients dont 3 présentaient une hypoalbuminémie. Ces résultats sont insuffisamment fournis pour permettre une comparaison avec la littérature.

Comme dans la série de Hotz et al. [50], notre étude a pu retrouver une corrélation positive statistiquement significative ($p= 0.027$) entre les valeurs de la CRP et le risque d'atteinte systémique toute localisation confondue. Un taux élevé apparaît également comme un paramètre associé au risque de décès ($p=0.028$). En revanche, les taux de GB ($p=0.16$) et de PNN ($p=0.24$) ne semblent pas reliés aussi fortement à l'atteinte viscérale ou à la mortalité. La CRP serait donc un facteur prédictif majeur de morbi-mortalité et constitue à ce titre le meilleur marqueur biologique pronostique.

5. Histologie

La biopsie cutanée dans la PEAG est fondamentale en ce qu'elle permet d'écartier les autres causes d'éruption pustuleuse. Elle devrait systématiquement porter sur une lésion pustuleuse afin de permettre une bonne analyse histologique [5]. Elle montre typiquement des pustules spongiformes sous cornées et/ou intra-épidermiques (Figure 24) contenant des éosinophiles avec un œdème du derme papillaire et un infiltrat inflammatoire péri-vasculaire contenant des PNN et quelques éosinophiles [63]. La majorité des pustules intraépidermiques sont localisées à l'épiderme supérieur et sont souvent contiguës aux pustules sous-cornées. Les pustules contiennent des éosinophiles et ont tendance à être de grande taille pouvant être le siège d'une spongiose. L'épiderme peut également être spongiotique avec exocytose de polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles. Dans certains cas, des images de nécrose kératinocytaire (Figure 25) et des lésions de vasculite leucocytoclasique peuvent être observées [44].

Dans la série de Roujeau et al. [14] ayant analysé les résultats histologiques de 63 patients, les principaux signes histopathologiques étaient les pustules sous-cornées spongiformes (67%), l'œdème papillaire (61%), l'infiltrat péri-vasculaire polymorphe avec des éosinophiles (35%) et les lésions de vascularite leucocytoclastique (29%). Dans la plupart

des cas (61%), l'épiderme était normal ou spongiotique sans acanthose psoriasiforme. Une nécrose focale des kératinocytes a pu être observée dans 25% des cas.

Dans une étude plus récente, qui constitue la plus vaste série histopathologique de la PEAG, Halevy et al. [64] ont complété ces résultats et réalisé une analyse comparative avec les patients atteints psoriasis. Les 102 patients de l'étude présentaient des pustules sous-cornéennes et/ou intraépidermiques avec une prépondérance de la localisation sous cornée (41%). La spongiose était moins marquée dans les pustules sous-cornées par rapport aux pustules intraépidermiques (44% et 95% respectivement). Comme pour la série de Roujeau et al. [14], les principales anomalies épidermiques étaient la nécrose kératinocytaire (67%) et la spongiose (80%) avec exocytose des neutrophiles (77%). Le derme était le siège d'un œdème papillaire dans 88% des cas. L'infiltrat inflammatoire dermique contenait des neutrophiles dans 100% des cas et des éosinophiles dans 81% des cas. Contrairement à Roujeau et al. [14] les lésions de vascularite étaient généralement absentes.

Cette étude a également permis de mettre en évidence que l'existence d'antécédents de psoriasis ne semblait pas modifier l'aspect histologique de la PEAG. Ainsi les caractéristiques classiques du psoriasis en plaques étaient peu fréquentes et aucune différence significative n'a été observée entre les sous-groupes avec et sans psoriasis. Il n'en demeure pas moins que la distinction histologique entre PEAG et psoriasis pustuleux n'est pas toujours aisée. Toutefois, dans le psoriasis on retrouve souvent une acanthose, une parakératose, des microabcès et des vaisseaux tortueux dilatés généralement absents dans la PEAG. Ainsi, L'absence de ces derniers signes conjuguée à la présence d'éosinophiles, de lésions de nécrose kératinocytaire et d'un infiltrat inflammatoire perivascularaire constituent les principaux arguments histologiques en faveur de la PEAG [64; 65].

Dans notre étude, une biopsie cutanée était réalisée chez 28 patients (93.5%). Tous les résultats anatomopathologiques étaient compatibles avec le diagnostic de PEAG, toutefois un compte rendu histologique détaillé n'était renseigné que dans 17 dossiers. Comme pour les précédentes séries, les signes histologiques majoritaires étaient les pustules sous-

cornées (68.7%), l'œdème papillaire (75%), l'infiltrat périvasculaire (68.8%), la spongiose (62.3%) et l'exocytose (56.3%). De façon comparable à la série de Halevy et al. [64] on ne trouvait aucun cas de vascularite leucocytoclasique et la spongiose était plus marquée pour les pustules intraépidermiques (37.5%) que pour les pustules sous-cornées (25%). On notait toutefois peu d'aspect de nécrose kératinocytaire (31.3%) et les éosinophiles n'étaient présents dans l'infiltrat dermique que dans 37.8% des cas. En outre, comme rapporté dans la littérature [14 ; 44; 64], les aspects classiques du psoriasis étaient absents dans la quasi-totalité des cas. Seul un patient présentait une acanthose et une parakératose. Par ailleurs, on notait dans un cas une dermatite d'interface dont la présence n'est pas classique de la PEAG.

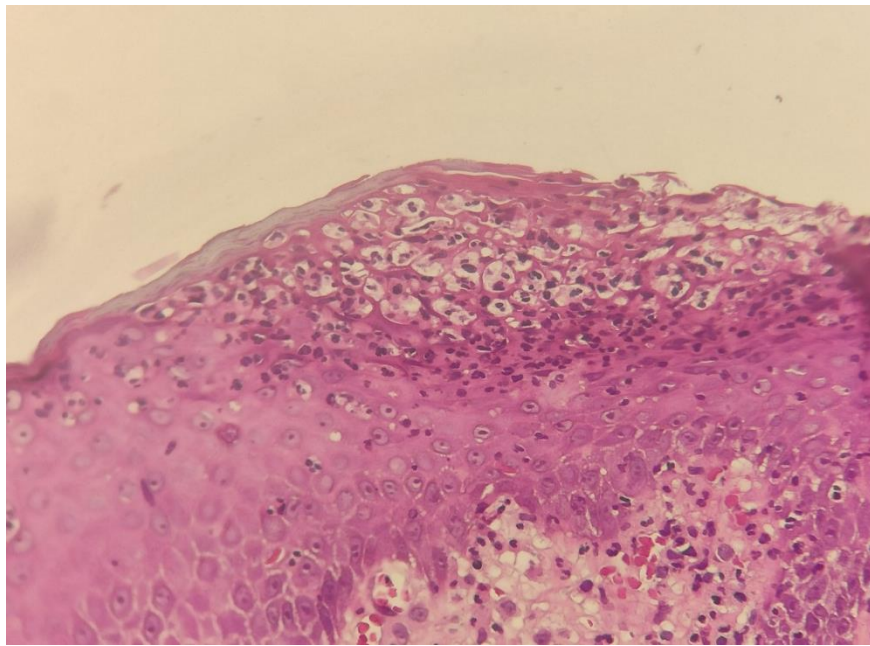
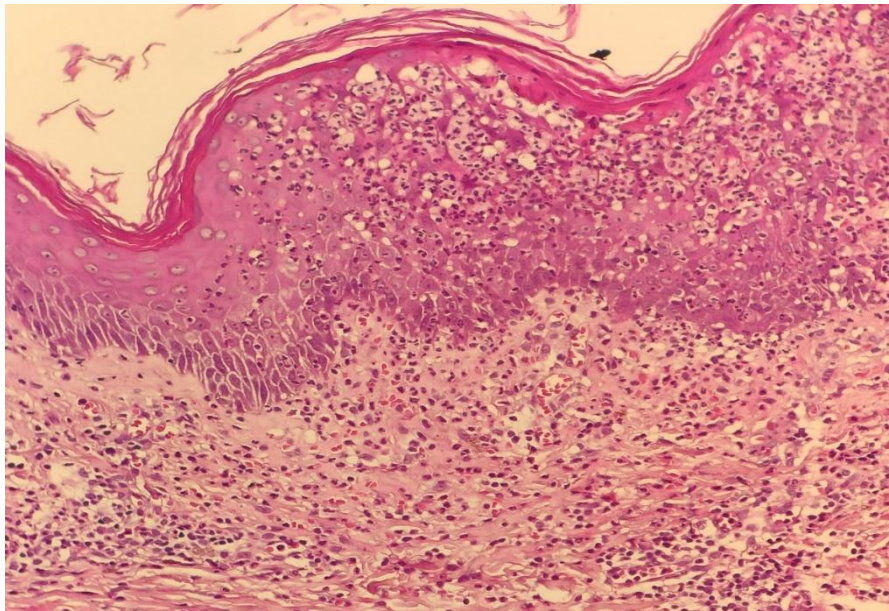


Figure 24 : Pustule sous-cornéenne spongiforme avec œdème papillaire et



extravasation de globules rouges (HES x200)

Figure 25 : Pustule intraépidermique spongiforme avec nécrose kératinocytaire et spongieuse dans la partie inférieure de l'épiderme (HESx200)

6. Diagnostic

a. Diagnostic positif

En conclusion de leur analyse rétrospective de 63 cas, Roujeau et al. [14] ont suggéré les cinq critères suivants pour le diagnostic de la PEAG: 1) Plusieurs dizaines de pustules non folliculaires survenant sur un érythème œdémateux; 2) Des aspects histopathologiques compatibles avec le diagnostic de PEAG; 3) Une fièvre $>38^{\circ}\text{C}$; 4) Un taux de PNN $>7000/\text{mm}^3$; 5) Une évolution aiguë avec résolution spontanée des pustules en moins de 15 jours.

A la suite d'une étude cas-témoins multinationale sur les toxidermies sévères (projet EuroSCAR), ces critères ont été jugés comme imprécis, notamment pour l'évaluation rétrospective des cas. Sidoroff et al. [6] ont ainsi élaboré un modèle plus sophistiqué de scoring de la probabilité de PEAG (Annexe 1). Ce score se base sur des critères cliniques, évolutifs, biologiques et histologiques, mais ne tient pas compte de la notion d'exposition à un médicament et du délai de survenu de l'éruption. Il permet de définir 4 situations diagnostiques : non PEAG (≤ 0), PEAG possible (1-4), PEAG probable (5-7) et PEAG certaine (8-12). L'absence de biopsie cutanée ne constitue pas une limitation au calcul du score puisque l'absence d'histologie ou un résultat non concluant sont prévus dans l'item histologie mais ne confèrent aucun point.

La majorité des études prospectives et rétrospectives portant sur la PEAG [8; 12; 36; 49; 50; 64] ont recours à ce score pour l'établissement du diagnostic. Dans notre étude ce score a été calculé rétrospectivement pour tous les malades. Néanmoins l'absence de résultat

histologique détaillé chez 12 malades ne permettait pas de chiffrer le score de chaque critère histologique, bien que le diagnostic histologique de PEAG ait été posé. Ainsi pour ces malades un score de 0 a été attribué à l'item histologie, tout comme pour les 3 cas dans lesquelles une biopsie cutanée n'a pu être réalisée. La fréquence des patients avec un score de PEAG probable (22.5%) est ainsi probablement surestimée et doit être pondérée par l'absence de prise en compte systématique du résultat histologique. Le diagnostic de PEAG certaine restait toutefois largement majoritaire et était porté chez près de 3/4 des malades.

b. Diagnostic différentiel

- *Pustules folliculaires*

Ne posent que rarement des problèmes de diagnostic différentiel avec la PEAG. Les causes d'éruption pustuleuse folliculaire sont essentiellement représentées par les folliculites bactériennes ou fongiques notamment candidosiques. Elles sont rapidement éliminées par un examen clinique minutieux et l'absence de contexte d'altération aiguë de l'état général.

- *Pustules non folliculaires*

Elles sont davantage susceptibles de poser des problèmes de diagnostic différentiel avec la PEAG.

- Psoriasis pustuleux de Von Zumbusch

Le psoriasis pustuleux généralisé constitue le diagnostic différentiel majeur de la PEAG. La distinction se base sur un faisceau d'arguments notamment l'existence d'antécédents personnels ou familiaux de psoriasis, la rapidité et la durée d'évolution de l'éruption, la notion de prise médicamenteuse récente et surtout l'histologie (Tableau 6). Dans le psoriasis pustuleux l'éruption survient de façon moins aiguë et les pustules ont tendance à fusionner en de grandes collections purulentes. Il peut être induit par une grossesse, une prise médicamenteuse ou une infection. Sur le plan histologique, la présence de parakératose, de micro-abcès, de mitoses, de vaisseaux tortueux et dilatés est l'apanage du psoriasis pustuleux plus que la PEAG.

Compte tenu de nombreux points communs entre ces deux entités la discrimination peut s'avérer délicate notamment lorsqu'une PEAG survient chez un patient ayant des antécédents de psoriasis. Toutefois, il a été mis en évidence que l'existence d'antécédents de psoriasis ne semblait pas modifier l'aspect histologique de la PEAG [64].

	AGEP	Generalized Pustular Psoriasis
History of psoriasis (family/personal)	usually lacking	often present
Distribution pattern	initially predominance in the folds	more generalized
Onset of pustules	fast (hours or few days after use of medication)	slower
Duration of pustules	Shorter (rapid resolution in a few days, max. 15 days, after drug suspension)	longer
Size of pustules	tiny (pinhead)	larger
Duration of eruption/fever	shorter (resolution in a few days after drug suspension)	longer
History of drug reaction	usual	uncommon
Recent drug administration	very frequent	less frequent
Arthritis	rare	about 30%
Histology	single-cell necrosis of keratinocytes, edema of papillary dermis, vasculitis, exocytosis of eosinophils	papillomatosis, acanthosis, tortuous or dilated vessels

Tableau 6 : Principaux caractères distinctifs entre PEAG et psoriasis pustuleux généralisé [5]

- Vasculite pustuleuse

Des lésions bulleuses et / ou pustuleuses peuvent survenir dans les vascularites leucocytoclastiques. Le contexte clinique et l'association fréquente à d'autres manifestations caractéristiques des angéites telles que le purpura nécrotique, le livedo ou les nécroses cutanées, permet souvent d'orienter le diagnostic. Par ailleurs, il semble qu'une forme particulière de vascularite leucocytoclastique induite par les médicaments se caractérise par le développement de nombreuses pustules localisées principalement sur le dos des mains, ce qui constitue un caractère distinctif majeur avec la PEAG [6]. L'histologie est caractéristique et montre une leucocytoclastie marquée [66].

- DRESS (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)

Bien que le DRESS soit surtout caractérisé par une éruption morbilliforme d'extension descendante du visage aux membres inférieurs, des lésions pustuleuses peuvent être occasionnellement observées. Le délai entre la prise médicamenteuse et l'éruption est toutefois plus long (2 à 6 semaines) même si des DRESS à délai court, jamais en dessous de 48h, ont été rapportés [67]. Les muqueuses sont plus fréquemment touchées et l'atteinte viscérale est plus sévère que dans la PEAG [68].

Le diagnostic différentiel peut être plus délicat lorsque les signes cliniques et histologiques de DRESS et de PEAG sont associés, soulevant ainsi l'hypothèse de syndromes de chevauchement [68]. De plus, des signes histologiques de PEAG ont été rapportés dans des cas de DRESS induits par la carbamazépine [70 ; 71].

- Pustulose sous cornée de Sneddon-Wilkinson

La pustulose de Sneddon-Wilkinson est caractérisée par des bulles flasques avec formation d'hypopion souvent disposées de façon annulaire. L'évolution de la maladie est beaucoup moins aiguë que dans la PEAG et l'histologie est assez caractéristique notamment lorsqu'il existe un dépôt intercellulaire d'IgA en IFD.

- Syndrome de Sweet pustuleux

Le syndrome de Sweet se manifeste par une éruption de plaques érythémateuses infiltrées essentiellement localisée sur la face, le cou et les bras. Des lésions pustuleuses notamment au niveau des mains, de même qu'une atteinte orale peuvent également faire partie du tableau. A l'histologie l'œdème caractéristique du derme papillaire, l'infiltrat neutrophilique massif, ainsi que l'absence de vascularite permettent de retenir aisément le diagnostic

- Syndrome de Lyell/SSJ

La necrolyse épidermique toxique ne se manifeste pas par des lésions pustuleuses, toutefois les formes très étendues de PEAG notamment avec atteinte muqueuse peuvent prêter à confusion avec un syndrome de Lyell. En effet, la confluence des lésions pustuleuses peut être à l'origine de décollements cutanés importants avec signe de

Nickolsky positif. L'existence éventuelle de lésions atypiques en pseudo-cocardes est d'autant plus trompeuse. Dans le PEAG, le décollement cutané reste néanmoins plus superficiel et l'atteinte muqueuse moins sévère. Ces tableaux ne correspondent pas à de réelles syndromes de chevauchement mais plutôt à des présentations « TEN-Like » de PEAG [58]. En effet, L'histologie du syndrome de Lyell est nettement différente de la PEAG et montre une nécrose de la totalité de l'épiderme avec un infiltrat majoritairement lymphocytaire au niveau de la jonction dermo-épidermique. Les authentiques cas de syndrome de chevauchement sont beaucoup plus rares et associent les caractéristiques cliniques et histologiques des deux entités. L'évolution peut être alors plus sévère que dans les formes classiques de PEAG [57]

	SJS/TEN	DRESS	AGEP
Onset of eruption	1-3 wk	2-6 wk	24-48 h
Duration of eruption, wk	1-3	Several	<1
Fever	+++	+++	+++
Cutaneous features	Bullae, mucocutaneous erosions	Morbilliform characterized by a diffuse, pruritic, macular exanthema	Nonfollicular, sterile pustules on an erythematous base with minimal mucous membrane involvement
Histology	Epidermal necrosis	Perivascular lymphocytic infiltrate	Intracorneal, subcorneal, and/or intraepidermal pustules
Visceral involvement	Tubular nephritis and tracheobronchial necrosis	Interstitial nephritis, pneumonitis, myocarditis, and thyroiditis	In up to 20% of cases
Neutrophils	↓	↑	↑↑↑
Eosinophils	—	↑↑↑	↑
Mortality, %	30-40	10	5

Tableau 7 : Principaux caractères distinctifs entre PEAG, DRESS et SSJ/Lyell [72]

c. Étiologique

c.1 Enquête d'imputabilité

La recherche du médicament responsable impose une enquête minutieuse. Cependant, la preuve formelle de l'imputabilité d'un médicament au terme de cette enquête n'est pas toujours évidente.

La déclaration de pharmacovigilance est bien évidemment indispensable. Cette déclaration permet de faire un relevé statistique des cas et de réfléchir à l'imputabilité de chaque médicament, notamment chez les patients polymédiqués.

L'évaluation de l'imputabilité s'applique séparément à chaque molécule prise par le patient dans les heures, jours ou semaines précédant l'éruption. Le score d'imputabilité est une démarche de type probabiliste, qui vise à établir le degré de causalité entre l'événement constaté et la prise du médicament.

La méthode française est la plus utilisée et se base sur des scores d'imputabilité intrinsèque et extrinsèque. Elle constitue un outil fiable, rapide et reproductible pour l'identification du médicament responsable [73] :

- L'imputabilité intrinsèque est établie de manière indépendante pour chaque médicament sans prendre en compte celle des médicaments associés. Elle repose sur 7 critères répartis en 2 groupes : les critères chronologiques notés sur une échelle à 4 niveaux (C0 à C3), et les critères sémiologiques sur 3 niveaux (S1 à S3). La combinaison des niveaux chronologiques et sémiologiques permet de calculer le score d'imputabilité intrinsèque I.
- L'imputabilité extrinsèque repose sur la revue des données bibliographiques concernant les effets indésirables d'un médicament. Elle comprend quatre degrés :
 - B3 : effet notoire bien décrit dans les ouvrages usuels de pharmacologie
 - B2.: effet non notoire du médicament, publié uniquement une ou deux fois
 - B1 : effet non décrit dans la littérature
 - B0 : effet non décrit après recherche exhaustive dans la littérature

CRITÈRES CHRONOLOGIQUES
<ul style="list-style-type: none"> - Délai entre l'administration du médicament et la survenue de l'événement: Très suggestif (choc anaphylactique), incompatible (délai insuffisant, accident avant la prise) ou compatible (délai suffisant, accident après la prise). - Évolution de l'effet inattendu: suggestive (régression à l'arrêt), non concluante (régression retardée, avec traitement, inconnue...) ou non suggestive (régression malgré poursuite du médicament). - Réadministration du médicament: positive (récidive), négative (pas de récurrence) ou nulle (pas faite)
SCORE CHRONOLOGIQUE
<ul style="list-style-type: none"> - C₀: improbable - C₁: douteux - C₂: plausible - C₃: vraisemblable

CRITÈRES SÉMIOLOGIQUES
<ul style="list-style-type: none"> - La sémiologie proprement dite - La présence d'un facteur favorisant bien validé - Diagnostic différentiel possible - Examen complémentaire spécifique et fiable confirmant le diagnostic
SCORE SÉMIOLOGIQUE
<ul style="list-style-type: none"> - S₁: douteux - S₂: plausible - S₃: vraisemblable

Tableau 8: Critères des scores chronologiques et sémiologiques

CHRONOLOGIE	SÉMIOLOGIE		
	S ₁	S ₂	S ₃
C ₀	I ₀	I ₀	I ₀
C ₁	I ₁	I ₁	I ₂
C ₂	I ₁	I ₂	I ₃
C ₃	I ₃	I ₃	I ₄
I ₀ : nulle, I ₁ : douteuse, I ₂ : plausible, I ₃ : vraisemblable, I ₄ : très vraisemblable			

Tableau 9: Calcul du score d'imputabilité intrinsèque

c.2 Patch tests

Lorsque l'identification du médicament responsable n'est pas claire, en particulier dans un contexte de polymédication, un patch test peut être utilisé pour identifier l'agent causal de la PEAG [74]. Sauf erreur humaine de prescription, les tests de réintroduction orale ne sont jamais réalisés. Ils exposent à un risque de PEAG plus grave avec des atteintes viscérales sévères, notamment lorsque le médicament inducteur est l'amoxicilline [50].

Les Patch tests consistent en l'application sur la peau du ou des médicaments suspects ou de leur substance active, dilués dans un vecteur (eau, vaseline, ethanol). Cet examen est généralement réalisé sur le dos après résolution de l'éruption, à distance de l'épisode aigu [58]. Un test positif se manifeste par une éruption pustuleuse localisée au site d'application du produit [75].

Dans le PEAG l'utilisation d'un patch test est d'une grande valeur pour le diagnostic étiologique, notamment car il présente une sensibilité élevée par rapport aux autres toxidermies sévères [76]. Dans une étude multicentrique de 134 patients, les patch tests pour la PEAG présentaient un taux de positivité de 58% par rapport à 64% dans le DRESS et 24% dans le SSJ /NET [77]. Dans cette étude la valeur des patch tests dépendait non seulement du type de toxidermie mais aussi du médicament testé. Les résultats étaient ainsi plus fréquemment positifs pour les bêta-lactamines et la pristinamycine, mais généralement négatifs pour l'allopurinol et la salazopyrine. La sécurité de cette technique semble bonne puisque sur les 45 patients PEAG testés, seul un cas a présenté une rechute suite à l'application d'un patch test. Aucun cas de réaction retardée (>120h) n'a été observé.

Dans notre étude, du fait de la non disponibilité des techniques allergologiques au sein de notre institution, seuls deux cas ont fait l'objet d'une exploration par patch test avec des résultats non concluants. .

7. Morbi-mortalité au cours de la PEAG

Le pronostic global de la PEAG est généralement considéré comme bon. Dans la quasi-totalité des cas l'éviction du médicament inducteur s'accompagne d'une régression spontanée des lésions dans un délai de moins de 15j. Ce caractère rapidement résolutif est d'ailleurs un argument majeur en faveur du diagnostic de PEAG, qui figure parmi les critères diagnostiques Euroscar 2001[6].

Sauf en cas d'atteinte systémique sévère ou de surinfection des lésions, le pronostic vital est rarement engagé. Les facteurs prédictifs d'atteinte systémique sont l'élévation importante de la CRP et/ou du taux de PNN, ainsi que la réintroduction d'amoxicilline chez un patient préalablement sensibilisé [50]. La mort survient le plus souvent dans un contexte de défaillance multiviscérale ou de CIVD, et concerne essentiellement des patients âgés ou avec des comorbidités importantes [44]. La gravité de l'atteinte muqueuse est également considérée comme un facteur de risque de mortalité [78].

La mortalité est évaluée à 30-40% dans le SSJ/NET et 10% dans le DRESS. La mortalité globale de la PEAG reste nettement moindre et est estimée inférieure à 5% [79]. Ainsi dans la série de Hotz et al. [50], sur les 58 patients de l'étude dont 17% présentait une atteinte systémique, aucun décès n'a été enregistré et seuls deux cas ont nécessité un séjour en USI.

Dans la majorité des séries, il n'est pas fait mention des complications intercurrentes survenues au cours de l'hospitalisation. Dans notre étude, ces complications étaient observées chez 12 patients soit 41.3% des cas. Les troubles hydroélectrolytiques (25.8%) et les complications septiques (22.5%) sous formes de pneumopathies nosocomiales (12.9%) et de surinfection des lésions cutanées, (9.6%) étaient majoritaires. Par ailleurs, une complication infectieuse était identifiée comme la cause de tous les séjours en réanimation et des deux décès enregistrés. Nos résultats montrent ainsi que les complications métaboliques et surtout septiques sont bien plus fréquentes que les atteintes systémiques directes de la PEAG. Par ailleurs, leur survenu est corrélée de façon significative au risque de décès. Leur identification en tant que facteur pronostic et leur prise en charge précoce pourraient ainsi diminuer la mortalité.

Par ailleurs, on observait chez les deux patientes décédées un âge avancé (74ans et 80 ans), des comorbidités (HTA et DT2) et une atteinte viscérale, qui sont les principaux facteurs de risque de mortalité rapportés dans la littérature [44]. En outre, pour les 2 patientes, la molécule incriminée était l'amoxicilline connue pour être pourvoyeuse de formes sévères [50]. Toutefois, seule une patiente montrait une élévation majeure de la CRP et du taux de PNN, et aucune des deux malades ne présentait d'atteinte muqueuse. Dans notre étude, les paramètres associés à la mortalité au cours de la PEAG étaient l'âge ($p= 0.000$), la survenue d'une atteinte systémique ($p= 0.003$), la survenue de complications au cours de l'hospitalisation ($p = 0.02$) et les valeurs de la CRP ($p = 0.028$). En revanche, l'existence ou non de comorbidités, la notion de corticothérapie locale ou générale antérieure, le sexe, l'atteinte muqueuse, les taux de GB et de PNN n'étaient pas corrélés significativement au risque de décès.

Une évolution favorable était par ailleurs notée dans 27 cas sur les 29 cas où l'évolution complète était documentée. Le délai de résolution des lésions pustuleuses variait de 3j à 1mois avec une moyenne de 9.6 j ($\pm 5.6j$). Ces résultats rejoignent les données des différentes séries dans le sens où l'évolution était bénigne et rapidement favorable dans la quasi-totalité des cas.

Toutefois, dans notre série, la mortalité apparaît légèrement supérieure aux données standards de la littérature (6.4% contre <5%). Ce léger écart est susceptible de s'expliquer par un biais de recrutement des patients du CHU où sont majoritairement admis des malades multitarés et plus graves que ceux des autres structures hospitalières.

Aucune complication à long terme de la PEAG n'est rapportée dans la littérature. Toutefois, du fait de sa rareté, la majorité des études concernant la PEAG ont un caractère rétrospectif ne permettant pas de décrire avec précision l'évolution à long terme des patients à distance de l'hospitalisation. Pour les mêmes raisons, dans notre étude la morbidité à long terme n'a pu être déterminée.

8. Traitement

a. Mesures générales

La première étape de la prise en charge doit être une hospitalisation dans un service de dermatologie afin de surveiller l'évolution clinique et biologique, de rechercher les complications précoces et d'initier le traitement le cas échéant.

L'arrêt du ou des médicaments suspects et de tout médicament non indispensable avec une déclaration au centre de pharmacovigilance est primordiale avant la mise en place de tout traitement.

Les soins locaux avec éventuel recours aux antiseptiques topiques sont nécessaire à la phase pustuleuse afin de prévenir la surinfection. Les émoullients sont utiles à la phase desquamative [5].

La fièvre est avant tout traitée par des mesures physiques, parfois par des antipyrétiques si ceux-ci ne sont pas considérés comme suspects

Les antibiotiques ne sont pas recommandés sauf en cas de surinfection manifeste ou dans les rares formes post-infectieuses [44].

Les mesures générales de mise en condition, réhydratation et prise en charge des tares sous-jacentes sont toujours de mise. En cas d'atteinte multiviscérale, une prise en charge adaptée en USI est nécessaire.

Dans notre étude comme dans toutes les séries de la littérature, l'arrêt du ou des médicaments incriminés ainsi que de tout médicament non indispensable, les soins locaux et les émoullients étaient préconisés chez tous les patients.

Lorsque le prurit était sévère, un traitement d'appoint par antihistaminiques était prescrit au cours de l'hospitalisation ou maintenu après prescription en ambulatoire chez 38.7% des cas.

Une antibiothérapie par voie générale a été indiquée dans 19.3% des cas (6 patients) dans des indications de pneumopathie infectieuse ou de surinfection des lésions cutanées.

Une réanimation hydroélectrolytique a été indiquée chez près d'1/4 des malades (25.8%) dans des cas d'atteinte rénale ou de déshydratation. Des séances de dialyse en urgence ont été nécessaires dans un cas. Un séjour en réanimation était nécessaire dans 12.9% des cas (4 patients).

b. Traitements spécifiques

Dans les formes très étendues et sévères de PEAG certaines équipes ont recours à des traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs. Toutefois, Il n'existe à ce jour aucune recommandation ni consensus clair pour la prise en charge de ces patients.

Bien qu'il n'y ait aucune preuve qu'il réduit la durée de la maladie, le traitement par corticoïdes systémiques pendant une courte période peut être discuté [6]. En effet, de nombreuses séries rapportent son efficacité dans les formes graves, néanmoins son utilisation reste empirique et non étayée par des études randomisées. De tels essais sont difficiles à réaliser dans une maladie rare mais n'en demeurent pas moins nécessaires pour fournir une réponse définitive. Il semble par ailleurs n'y avoir aucune différence entre les différents schémas thérapeutiques concernant l'évolution et la durée de la maladie ou de la fièvre [5]. Signalons en outre que, bien que rares, des cas de PEAG induits par les corticoïdes oraux ont été rapporté [80; 81]. Nos résultats ne plaident pas non plus en faveur de leur utilisation compte tenu de la fréquence importante des complications septiques observées dans notre série, susceptibles de s'aggraver sous un tel traitement débilisant. Les dermocorticoïdes de classe forte pourraient être utiles afin de diminuer le prurit et la douleur dans les formes d'évolution prolongée, voire réduire la durée d'hospitalisation [44; 82].

Dans notre étude, du fait de l'absence de preuve formelle de son efficacité, la corticothérapie locale ou générale n'a été utilisée dans aucun cas. En cas de prescription ambulatoire avant l'hospitalisation, celle-ci était systématiquement arrêtée, notamment chez 6 patients ayant reçu une corticothérapie générale courte et une patiente des dermocorticoïdes de classe forte.

La cyclosporine a également été rapportée comme efficace, notamment dans les cas réfractaires aux corticostéroïdes systémiques [83; 84]. Elle possède une action immunosuppressive sélective sur les lymphocytes T en inhibant la calcineurine phosphorylase et peut donc jouer un rôle dans l'inhibition des lymphocytes T spécifiques du médicament inducteur de la PEAG [85]. Dans une analyse rétrospective récente de 31 patients, 8 ont été traités par cyclosporine et 23 avec des stéroïdes. L'étude a révélé que la cyclosporine était une alternative thérapeutique non inférieure aux corticoïdes systémiques [86].

Les anti-TNF α pourraient également trouver une place dans l'arsenal thérapeutique des PEAG sévères, notamment avec décollement cutané important. Ainsi, 3 cas de PEAG de type « TEN-Like » ont été traités avec succès par Infliximab après échec des corticostéroïdes systémiques [85]. Dans cette indication les immunoglobulines IV ont également montré leur efficacité [88; 89].

Des études prospectives sont nécessaires pour évaluer l'efficacité réelle de ces différentes thérapeutiques. En l'absence de quoi, le rapport bénéfice/risque doit être minutieusement apprécié au cas par cas avant de toute prescription de traitement systémique. Du fait du caractère spontanément résolutif de la PEAG dans la majorité des cas, de tels traitements doivent être réservés à des formes particulièrement graves engageant le pronostic vital. Certains auteurs recommandent une approche par pallier avec utilisation des corticoïdes ou de la cyclosporine en première intention, puis de l'infliximab et/ou des IVIG chez les patients réfractaires [58].

9. Prévention

Bien que les récentes études aient amélioré la compréhension de la physiopathologie de la PEAG, à ce jour aucun marqueur permettant de prédire quels patients développeront la maladie, n'a été identifié [5]. Contrairement au DRESS et au SSJ/NET, la réalisation d'un génotypage HLA ne revêt aucun intérêt dans la prévention de l'affection. A la différence des autres toxidermies graves, les données concernant la prédisposition génétique sont

moins bien établies, et ne paraissent pas constituer un facteur prédictif majeur de la survenue d'une PEAG.

Il reste toutefois probable qu'une proportion importante des cas de PEAG pourrait être évitée si les médicaments étaient utilisés de façon optimale. La lutte contre l'automédication et la surveillance clinique après prescription des médicaments à risque, tels que le pristnamycine ou les aminopenicillines, notamment chez les malades avec antécédents de rash médicamenteux, restent les principaux moyens de prévention.

Les patients ayant présenté une PEAG doivent par ailleurs être éduqués et sensibilisés à la nécessité de ne jamais reprendre le médicament incriminé au risque de développer des formes plus sévères voire mortelles [44]. Les médecins doivent également, dans le cadre des règles de bonnes pratiques de prescription, s'enquérir des antécédents d'hypersensibilité médicamenteuse avant de mettre en place toute thérapeutique.

L'identification rapide de cette toxidermie par les praticiens, afin d'éviter des prescriptions supplémentaires de médicaments inutiles voire dangereux, est également un axe de prévention des complications [6].

CONCLUSION

La PEAG est une toxidermie rare, sévère et probablement sous notifiée. En comparaison aux autres toxidermies graves, elle reste méconnue de nombreux médecins et les données épidémiologiques manquent à son sujet. Actuellement, des critères diagnostics fiables sont disponibles afin de poser un diagnostic quasi certain dans les plus brefs délais.

Les facteurs de risque impliqués dans sa survenue ne sont pas complètement élucidés, bien que l'hypothèse d'une prédisposition génétique soit actuellement privilégiée. Les antibiotiques sont les principaux pourvoyeurs de cette toxidermie mais des inducteurs non médicamenteux, notamment infectieux, sont également rapportés. Dans notre contexte l'amoxicilline est la molécule la plus incriminée.

Les atteintes viscérales sont peu fréquentes et le pronostic est considéré comme relativement bon avec une mortalité inférieure à 5%. Notre étude a néanmoins révélé une mortalité plus élevée (6.4%) avec des complications intercurrentes fréquentes. Dans notre expérience les complications septiques et métaboliques étaient plus fréquentes que les atteintes viscérales directes de la PEAG et significativement associées à la mortalité. A ce titre, nous pensons que ces complications sont susceptibles de constituer des facteurs pronostiques supplémentaires de la PEAG, dont l'identification et la prise en charge précoce pourraient contribuer à réduire la mortalité. L'âge aussi bien que les valeurs de la CRP apparaissent également comme des marqueurs pronostiques majeurs dont la prise en compte dans l'évaluation globale de la gravité de maladie est nécessaire.

Le traitement reste par ailleurs non codifié et repose principalement sur l'éviction du médicament responsable et des mesures générales de mise en condition. Le recours à une corticothérapie ou d'autres immunosuppresseurs n'est pas étayé par des preuves solides. Bien qu'une corticothérapie antérieure à l'hospitalisation ne soit pas significativement corrélée à la mortalité, le risque d'aggravation des complications infectieuses, particulièrement fréquentes dans notre étude, ne plaide pas en faveur de leur utilisation dans notre contexte.

Des études prospectives randomisées sont nécessaires pour juger de l'efficacité réelle des thérapeutiques et apprécier leur rapport bénéfice risque dans une maladie spontanément résolutive dans la majorité des cas.

Comme pour toutes les toxidermies, les règles de bonnes pratiques de prescription sont le principal moyen de réduire le risque de survenue de la PEAG.

RESUME

Profil épidémiologique et anatomo-clinique de la Pustulose Exanthématique Aigue Généralisée : Etude rétrospective de 31 cas

Auteur : Mehdi Khallaayoune

Mots clés : PEAG ; Toxidermie ; Peau

Introduction

Peu de données épidémiologiques sont disponibles concernant la PEAG au Maroc. Nous proposons ici d'analyser rétrospectivement les cas hospitalisés à l'hôpital Ibn Sina afin de déterminer, dans notre contexte, les particularités épidémiologiques, cliniques et paracliniques de cette toxidermie.

Matériel et méthode

Ce travail est une étude épidémiologique, descriptive et rétrospective monocentrique à partir des dossiers de patients hospitalisés pour PEAG au service de dermatologie du CHU Ibn Sina de Rabat, sur une période d'inclusion de 20ans (Janvier 2000 à décembre 2020).

Résultats

Nous avons colligé 31 patients, 16 femmes pour 15 hommes soit un sexe ration de 0.93. L'âge moyen était de 45.41 ans. 54.8 % avaient une ou plusieurs comorbidités associées. Une étiologie médicamenteuse était retrouvée chez 30 patients avec un seul cas attribué à une morsure d'araignée. La totalité des patients présentaient des lésions érythémateuses et pustuleuses. 45.1% montraient au moins un autre type de lésion élémentaire sous forme d'œdème du visage (21%), de décollement cutané (16.1%), de purpura (12.9%) ou des lésions urticariformes (3.2%). Une atteinte muqueuse bénigne, essentiellement de la cavité orale, était observée chez 4 patients (12.9%). 7 patients présentaient au moins une atteinte viscérale (22,5%). Une évolution favorable était notée dans 27 cas. Des complications intercurrentes étaient observées chez 12 patients (41.3%) sous forme de troubles hydroélectrolytiques (25.8%) et de complications infectieuses (22.5%). Les valeurs de la CRP étaient corrélées significativement ($p=0.021$) au risque d'atteinte systémique. Les paramètres associés à la mortalité au cours de la PEAG étaient l'âge ($p= 0.000$), les

atteintes systémiques ($p= 0.003$), la survenue de complications au cours de l'hospitalisation ($p = 0.02$) et les valeurs de la CRP ($p = 0.028$).

Conclusion

La PEAG est une toxidermie rare dont la morbi-mortalité semble moins lourde que celle des autres toxidermies graves. Nos résultats semblent montrer toutefois que les complications intercurrentes notamment infectieuses sont corrélées à la mortalité, et bien plus fréquentes que les atteintes systémiques directes de la PEAG.

ملخص

الملاحح الوبائية والتشريحية السريرية للبتور الطّفحي الحاد المعمم: دراسة بأثر رجعي لـ 31 حالة

الباحث: مهدي اكحل العيون

الكلمات الرئيسية: البتار الطّفحي الحاد المعمم؛ طفح دوائي؛ جلد

مقدمة:

تقل المعطيات الوبائية في المغرب بخصوص البتار الطّفحي الحاد المعمم، لذلك نقترح تحليلا استيعاديا لحالاته بمستشفى ابن سينا من أجل تحديد خصائصه الوبائية والسريرية واللاسريية في سياقنا.

الوسائل والمنهجيات:

تنطلق هذه الدراسة الوبائية الوصفية الاستيعادية الأحادية المركز من ملفات مرضى البتار الطّفحي الحاد المعمم بمصلحة أمراض الجلد بالمركز الاستشفائي الجامعي بن سينا بالرباط خلال 20 سنة (من يناير 2000 إلى دجنبر 2020).

النتائج:

جمعنا 31 مريضا، 16 امرأة و15 رجل بنسبة الجنس 0.93. بلغ متوسط الاعمار 45.41 سنة، كان لـ 54.8% منهم امراضات مصاحبة. وجدنا سببا دوائيا عند 30 حالة، وحالة واحدة نتيجة لدغة عقرب. عان أغلب المرضى من آفات حُمَامِيَّة وبثرية (45.1%)، و21% من وذمة الوجه، و16.1% من انفصال جلدي، و12.9% من فرقرية أو آفات شروية (3.2%). لوحظت الإصابة المخاطية الحميدة لجوف الفم عند 4 مرضى (12.9%)، والإصابة الحشوية عند 7 مرضى (22.5%). تطورت الحالات بشكل إيجابي عند 27 حالة، بينما سجلت مضاعفات داغلة عند 12 مريضا (41.3%) على شكل اضطرابات كهربية (25.8%) ومضاعفات تعفننية (22.5%). ارتبطت قيمة البروتين المتفاعل c بشكل كبير بخطر الإصابة المجموعية ($p=0.021$). ارتبطت المؤشرات المصاحبة للوفاة خلال البتار الطّفحي الحاد المعمم بالسن ($p=0.000$) والإصابة المجموعية ($p=0.003$) وحدوث مضاعفات أثناء الاستشفاء ($p=0.02$) وبقيمة البروتين المتفاعل c ($p=0.028$).

الخلاصة:

يعتبر البثر الطفحي الحاد المعمم طفحا دوائيا نادرا، ويبدو أن المراضة والوفيات منه أقل حدة من الطفوح الدوائية الخطيرة الأخرى. تظهر نتائجا أن المضاعفات الداغلة خاصة التعفنية مرتبطة بالوفاة، وهي أكثر ترددا من الإصابات المجموعية المباشرة للبثر الطفحي الحاد المعمم.

ABSTRACT

Epidemiological and anatomo-clinical profile of Acute Generalized Exanthemous Pustulosis: A retrospective study of 31 cases

Author: Mehdi Khallaayoune

Keywords: AGEP; Drug eruption; Skin

Introduction

There is little published epidemiological data on AGEP in Morocco. We analyzed here the cases of patients with AGEP hospitalized at Ibn Sina Hospital in order to determine the epidemiological, clinical, biological and histological features of this rare drug eruption.

Material and method

This work is a single-center epidemiological, descriptive and retrospective study based on the cases of patients with AGEP from the department of dermatology at Ibn Sina University Hospital in Rabat, over an inclusion period of 20 years (January 2000 to December 2020).

Results

We collected 31 patients, 16 women for 15 men, ie a sex ration of 0.93. The average age was 45.41 years old. 54.8% had one or more associated comorbidities. Drug relation was found in 30 patients with only a single case attributed to a spider bite. All of the patients presented with erythematous and pustular lesions. 45.1% showed at least one other type of elementary lesion as facial edema (21%), skin detachment (16.1%), purpura (12.9%) or urticarial lesions (3.2%). Benign mucosal involvement, mainly of the oral cavity, was observed in 4 patients (12.9%). 7 patients presented at least one visceral involvement (22.5%). A favorable course was noted in 27 cases. Undercurrent complications were observed in 12 patients (41.3%) mainly as fluid and electrolyte disturbances (25.8%) and infectious complications (22.5%). CRP values were significantly ($p = 0.021$) correlated with the risk of systemic involvement. Features associated with mortality during AGEP were age ($p = 0.000$), systemic involvement ($p = 0.003$), occurrence of complications during hospitalization ($p = 0.02$) and CRP values ($p = 0.028$).

Conclusion

AGEP is a rare drug eruption which seems less severe than other SCARs. However, our results seem to show, that undercurrent complications, in particular infectious ones, are correlated with mortality, and much more frequent than direct systemic involvement of AGEP.

REFERENCES

- [1] Baker H, Ryan T. Generalized pustular psoriasis. A clinical and epidemiological study of 104 cases. *Br J Dermatol*. 1968; 80:771-793.
- [2] Staughton RC, Payne CM, Harper JI, McMichen H. Toxic pustuloderma – a new entity? *J R Soc Med* 1984; 77: 6.
- [3] Macmillan AL. Generalised pustular drug rash. *Dermatologica* 1973; 146: 285.
- [4] Beylot C, Bioulac P, Doutre MS. Acute generalized exanthematic pustuloses (four cases). *Ann Dermatol Venereol* 1980; 107: 37.
- [5] Feldmeyer L, Heidemeyer K, Yawalkar N. Acute generalized exanthematous pustulosis: pathogenesis, genetic Background, clinical variants and therapy. *Int J Mol Sci* 2016; 17:1214.
- [6] Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)—A clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol* 2001; 28: 113–119.
- [7] Base de données Vigibase du centre national de pharmacovigilance.
- [8] Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bavinck JN, Naldi L, Mockenhaupt M, Fagot JP, Roujeau JC. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol* 2007; 157: 989-996.
- [9] Mustafa SS, Ostrov D, Yerly D. Severe cutaneous adverse drug reactions: presentation, risk factors, and management. *Curr Allergy Asthma Rep* 2018; 18:26
- [10] Dodiuk-GAD RP, Laws PM, Shear NH. Epidemiology of severe cutaneous drug hypersensitivity. *Semin Cutan Med Surg*. 2014; 33: 2–9.
- [11] Elkhabbazi H, Benkirane R, Khadmooui A, Sefiani H, Quayou A, Mokhtari A, Soulaymani A, Soulaymani R. Les effets indésirables cutanés des médicaments au Maroc : étude prospective. *International Journal of Innovation and Applied Studies* 2014; 7: 634-640.
- [12] Registre des hospitalisations du service de dermatologie du centre hospitalier Ibn Sina.

- [13] Shalom G, Davidovici BB, Horev A, Halevy S. Acute generalized exanthematous pustulosis and psoriasis: what can be learned from comorbidities. *G Ital Dermatol Venereol* 2019; 154: 413-417.
- [14] Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C, Guillaume JC, Bernard P, Lok C, Plantin P, Claudy A, Delavierre C, Vaillant L. Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1333–1338.
- [15] Chang SL., Huang YH, Yang CH, Hu S, Hong HS. Clinical manifestations and characteristics of patients with acute generalized exanthematous pustulosis in Asia. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 363–365.
- [16] Greco M, Plantin P. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) induced by terbinafine with involuntary positive reintroduction. *Eur J Dermatol* 2005; 15:116.
- [17] Di Lernia V, Ricci C. Fluconazole-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *Indian J Dermatol* 2015; 60:212
- [18] Miteva L, Kadurina M, Schwartz RA. Childhood acute generalized exanthematous pustulosis induced by oral ketoconazole. *Acta Dermatovenerol Croat* 2010; 18: 267-270.
- [19] Litaïem N, Hajlaoui K, Karray M, Slouma M, Zegloui F. Acute generalized exanthematous pustulosis after COVID-19 treatment with hydroxychloroquine. *Dermatol Ther* 2020; 33: 1-2.1
- [20] Ofuji S, Yamamoto O. Acute generalized exanthematous pustulosis associated with a human parvovirus B19 infection. *J Dermatol* 2007; 34: 121–123.
- [21] Haro-Gabaldón V, Sánchez-Sánchez-Vizcaino J, Ruiz-Avila P, Gutiérrez-Fernández J, Linares J, Naranjo-Sintes R, Acute generalized exanthematous pustulosis with cytomegalovirus infection. *Int J Dermatol* 1996; 35: 735–737.
- [22] Feio AB, Apetato M, Costa MM, Sá J, Alcantara J. Acute generalized exanthematous pustulosis due to Coxsackie B4 virus. *Acta Méd Port* 1997; 10: 487–491.
- [23] Manzano S, Guggisberg D, Hammann C, Laubscher B. Acute generalized exanthematous pustulosis: First case associated with a *Chlamydia pneumoniae* infection. *Arch Pediatr* 2006; 13:1230-2.
- [24] Klein N, Hartmann M, Helmbold P, Enk A. Acute generalized exanthematous pustulosis associated with recurrent urinary tract infections. *Hautarzt* 2009; 60: 226-8.
- [25] Cannistraci C, Parola IL, RiganO R, Bassetti F, Ortona E, Santucci B, Picardo M, Siracusano S. Acute generalized exanthematous pustulosis in cystic echinococcosis: immunological characterization. *Br J Dermatol* 2003; 148: 1245-9.
- [26] Alzahrani MJ, Moussa MM, Alfaraj D. Acute generalized exanthematous pustulosis after COVID-19 infection: a case report from Saudi Arabia. *Cureus* 2020; 12: e11609.
- [27] Ben Said Z, Saidi W, Boussofara L, Ghariani N, Belajouza C, Sriha B, Denguezli M, Nourira R. Acute generalized exanthematous pustulosis following a spider bite: three cases from Tunisia. *Ann Dermatol Venereol* 2010; 137:813-8.

- [28] Guerrouj B, Lamchahab FZ, Chafiq F, Ourhroui MA, Soulaymani-Bencheikh R, Senouci K, Hassam B. Acute generalized exanthematous pustulosis after spider bite in Maghreb. *Presse Med* 2014; 43: 87-9.
- [29] Bonnetblanc JM, Combeau A, Dang PM. Hydroxychloroquine-puvatherapy photoinduced acute generalized exanthematous pustulosis. *Ann Dermatol Vénéréol* 1995; 122: 604–605.
- [30] Choi MJ, Kim HS, Park HJ, Park CJ, Lee JD, Lee JY, Kim HO, Park YM. Clinicopathologic manifestations of 36 Korean patients with acute generalized exanthematous pustulosis: A case series and review of the literature. *Ann Dermatol* 2010; 22: 163–169.
- [31] Belhadjali H, Mandhouj S, Moussa A, Njim L, Amri M, Zakhama A, Zili J. Mercury-induced acute generalized exanthematous pustulosis misdiagnosed as a drug-related case. *Contact Dermat* 2008; 59: 52–54.
- [32] Calistru AM, Lisboa C, Cunha AP, Bettencourt H, Azevedo F. Acute generalized exanthematous pustulosis to amoxicillin associated with parvovirus B19 reactivation. *Cutan Ocul Toxicol* 2012; 31: 258-261.
- [33] Popiołek I, Piotrowicz-Wójcik K, Porebski G. Hypersensitivity reactions in serious adverse events reported for paracetamol in the EudraVigilance database, 2007-2018. *Pharmacy (Basel)* 2019; 7: 12.
- [34] Marce S, Schaeffer T, Bannwarth B, Marty L, Dehais J. Generalized acute exanthematous pustulosis after ingestion of sulfasalazine. *Presse Med* 1993; 22: 271.
- [35] Padial MA, Alvarez-Ferreira J, Tapia B, Blanco R, Mañas C, Blanca M, Bellón T. Acute generalized exanthematous pustulosis associated with pseudoephedrine. *Br J Dermatol* 2004; 150: 139-42.
- [36] Thienvibul C, Vachiramom V, Chanprapaph K. Clinical study five-year retrospective review of acute generalized exanthematous pustulosis. *Dermatol Res Pract* 2015; 2015:260928.
- [37] Feldmeyer L, Heidemeyer K, Yawalkar N. Acute generalized exanthematous pustulosis: pathogenesis, genetic background, clinical variants and therapy. *Int J Mol Sci* 2016; 17:1214.
- [38] Gabay C, Towne JE. Regulation and function of interleukin-36 cytokines in homeostasis and pathological conditions. *J Leukoc Biol* 2015; 97:645–652.
- [39] Navarini AA, Valeyrie-Allanore L, Setta-Kaffetzi N, Barker JN, Capon F, Creamer D, Roujeau JC, Sekula P, Simpson MA, Trembath RC, Mockenhaupt M, Smith CH. Rare variations in IL36RN in severe adverse drug reactions manifesting as acute generalized exanthematous pustulosis. *J Investig Dermatol* 2013; 133: 1904–1907.
- [40] Bernard P, Lizeaux-Parneix V, Miossec V, Bonnet-Blanc JM, Drouet M. HLA et predisposition génétique dans les pustuloses exanthématiques aiguës généralisées (PEAG) et les exanthèmes maculo-papuleux (EMP). *Ann Dermatol Venereol* 1995; 122: 38-39.

- [41] Britschgi M, Pichler WJ. Acute generalized exanthematous pustulosis, a clue to neutrophil-mediated inflammatory processes orchestrated by T cells. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2: 325–331.
- [42] Britschgi M, Steiner UC, Schmid S, Depta JP, Senti G, Bircher A, Burkhart C, Yawalkar N, Pichler WJ. T-cell involvement in drug-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *J Clin Invest* 2001; 107: 1433–1441.
- [43] Schmid S, Kuechler PC, Britschgi M, Steiner UC, Yawalkar N, Limat A, Baltensperger K, Braathen L, Pichler WJ. Acute generalized exanthematous pustulosis: Role of cytotoxic T cells in pustule formation. *Am J Pathol* 2002; 161: 2079–2086.
- [44] Szatkowski J, Schwartz RA. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): A review and update. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 843-8.
- [45] Schlapbach C, Zawodniak A, Irla N, Adam J, Hunger RE, Yerly D, Pichler WJ, Yawalkar N. NKp46+ cells express granulysin in multiple cutaneous adverse drug reactions. *Allergy* 2011; 66: 1469–1476.
- [46] Kabashima R, Sugita K, Sawada Y, Hino R, Nakamura M, Tokura Y. Increased circulating Th17 frequencies and serum IL-22 levels in patients with acute generalized exanthematous pustulosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 485–488.
- [47] Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, Puel A, Pei XY, Fraitag S, Zribi J, Bal E, Cluzeau C, Chrabieh M, Towne JE, Douangpanya J, Pons C, Mansour S, Serre V, Makni H, Mahfoudh N, Fakhfakh F, Bodemer C, Feingold J, Hadj-Rabia S, Favre M, Genin E, Sahbatou M, Munnich A, Casanova JL, Sims JE, Turki H, Bachelez H, Smahi A. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med* 2011; 365: 620–628.
- [48] Lalevéé S, Audureau E, Riou A, Colin A, Anquetin M, Barau C, Valeyrie-Allanore L, Delfau-Larue MH, Chosidow O, Wolkenstein P, Ingen-Housz-Oro S, Hüe S. Acute generalized exanthematous pustulosis and epidermal necrolysis differ in innate cytokine patterns. *Clin Exp Allergy* 2019; 49: 1258-1261.
- [49] Guevara-Gutierrez E, Uribe-Jimenez E, Diaz-Canchola M, Tlacuilo-Parra A. Acute generalized exanthematous pustulosis: report of 12 cases and literature review. *Int J Dermatol* 2009; 48:253-8.
- [50] Hotz C, Valeyrie-Allanore L, Haddad C, Bouvresse S, Ortonne N, Duong TA, Ingen-Housz-Oro S, Roujeau JC, Wolkenstein P, Chosidow O. Systemic involvement of acute generalized exanthematous pustulosis: a retrospective study on 58 patients. *Br J Dermatol* 2011; 169: 1223-32.
- [51] Eeckhout I, Noens L, Ongenaë K, al Sarraf Z, Schelfhout A, Naeyaert JM. Acute generalized exanthematous pustulosis: a case with a lymphoma-like presentation. *Dermatology* 1997; 194: 408.
- [52] Corral de la Calle M, Martín Díaz MA, Flores CR, Vidaurrazaga C. Acute localized exanthematous pustulosis secondary to levofloxacin. *Br J Dermatol* 2005; 152: 1076–1077.
- [53] Kim SW, Lee UH, Jang SJ, Park HS, Kang YS. Acute localized exanthematous pustulosis induced by docetaxel. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 44–46.

- [54] Liang CP, Yang CS, Shen JL., Chen YJ. Sorafenib-induced acute localized exanthematous pustulosis in a patient with hepatocellular carcinoma. *Br J Dermatol* 2011; 165: 443–445.
- [55] Tresch S, Cozzio A, Kamarashev J, Harr T, Schmid-Grendelmeier P, French LE, Feldmeyer L.T cell-mediated acute localized exanthematous pustulosis caused by finasteride. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 589–594.
- [56] Bouvresse S, Valeyrie-Allanore L, Ortonne N, Konstantinou, MP, Kardaun SH, Bagot, M, Wolkenstein, P, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis, DRESS, AGEP: Do overlap cases exist? *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7:72
- [57] Krishna S, Ortega-Loayza A, Malakouti N, Brinster N. A rapidly progressive and fatal case of atypical acute generalized exanthematous pustulosis. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 89-90.
- [58] Hadavand MA, Kaffenberger B, Cartron AM, Trinidad JC. Clinical presentation and management of atypical and recalcitrant acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP). *J Am Acad Dermatol* 2020; S0190-9622(20)32609-8.
- [59] Treudler R, Grunewald S, Gebhardt C, Simon J-C. Prolonged course of acute generalized exanthematous pustulosis with liver involvement due to sensitization to amoxicillin and paracetamol. *Acta Derm Venereol* 2009; 89:314-315.
- [60] Shingade PU, Wankhede V, Kataria PS, Sonone N. Rare case of phenytoin induced acute generalized exanthematous pustulosis with cerebellar syndrome. *Indian J Dermatol* 2014; 59: 210.
- [61] McDonald KA, Pierscianowski TA. A case of amoxicillin-induced acute generalized exanthematous pustulosis presenting as septic shock. *J Cutan Med Surg* 2017; 21:351-417
- [62] Jakkidi M, Basmadjian C, Roy S. An illusion of septic shock: Acute generalised exanthematous pustulosis with multiorgan dysfunction. *BMJ Case Rep* 2017; 2017:bcr2017220612
- [63] Burrows NP, Russell Jones RR. Pustular drug eruptions: a histopathological spectrum. *Histopathology* 1993; 22: 569.
- [64] Halevy S, Kardaun SH, Davidovici B, Wechsler J, EuroSCAR and RegiSCAR Study Group. The spectrum of histopathological features in acute generalized exanthematous pustulosis: a study of 102 cases. *Br J Dermatol* 2010; 163: 1245-1252.
- [65] Kardaun SH, Kuiper H, Fidler V, Jonkman MF. The histopathological spectrum of acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) and its differentiation from generalized pustular psoriasis. *J Cutan Pathol* 2010; 37: 1220–1229.
- [66] Braun-Falco O, Luderschmidt C, Maciejewski W, Scherer R. Generalized acute pustulosis. An unusual presentation of leukocytoclastic vasculitis. *Hautarzt* 1978; 29: 371.
- [67] 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: 606-611.
- [68] Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 68: 693-706.

- [69] Gey A, Milpied B, Dutriaux C, Mateus C, Robert C, Perro G, Taieb A, Ezzedine K, Jouary T. Severe cutaneous adverse reaction associated with vemurafenib: DRESS, AGEP or overlap reaction? *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2016; 30:178-179.
- [70] Matsuda H, Saito K, Takayanagi Y, Okazaki T, Kashima K, Ishikawa K, Kai Y, Takeo N, Hatano Y, Okamoto O, Fujiwara S. Pustular-type drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms due to carbamazepine with systemic muscle involvement. *J Dermatol* 2013; 40: 118-122.
- [71] Son CH, Lee CU, Roh MS, Lee SK, Kim KH, Yang DK. Acute generalized exanthematous pustulosis as a manifestation of carbamazepine hypersensitivity syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008; 18: 461-464.
- [72] Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 709-717.
- [73] Géniaux H, Laroche ML. La pharmacovigilance, fonctionnement et missions. *Actualités Pharmaceutiques* 2017; 56: 20–23.
- [74] Barbaud A. Skin testing and patch testing in non-IgE-mediated drug allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014; 14:442.
- [75] Barbaud, A. Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy. *Toxicology* 2005; 209: 209-216.
- [76] Wolkenstein P, Chosidow O, Fléchet ML, Robbiola O, Paul M, Dumé L, Revuz J, Roujeau JC. Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions, including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermatitis* 1996; 35: 234-6.
- [77] Barbaud A, Collet E, Milpied B, Assier H, Staumont D, Avenel-Audran M, Grange A, Amarger S, Girardin P, Guinépain MT, Truchetet F, Lasek A, Waton J; Toxidermies group of the French Society of Dermatology. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 2013; 168: 555-62.
- [78] Roujeau J-C. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology* 2005; 209:123-129.
- [79] Sidoroff, A. Acute generalized exanthematous pustulosis. *Chem Immunol Allergy* 2012; 97: 139–148.
- [80] Ishii S, Hasegawa T, Hirasawa Y, Tsunemi Y, Kawashima M, Ikeda S. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by oral prednisolone. *J Dermatol* 2014; 41:1135-1136.
- [81] Buettiker U, Keller M, Pichler WJ, Braathen LR, Yawalkar N. Oral prednisolone induced acute generalized exanthematous pustulosis due to corticosteroids of group A confirmed by epicutaneous testing and lymphocyte transformation tests. *Dermatology* 2006; 213: 40-43.
- [82] Ingen-Housz-Oro S, Hotz C, Valeyrie-Allanore L, Sbidian E, Hemery F, Chosidow O, Wolkenstein P. Acute generalized exanthematous pustulosis: a retrospective audit of practice between 1994 and 2011 in a single center. *Br J Dermatol* 2015; 172: 1455-1457.

- [83] İslamoğlu ZGK, Karabağlı P. A case of recalcitrant acute generalized exanthematous pustulosis with Sjogren's syndrome: Successfully treated with low-dose cyclosporine. *Clin Case Reports* 2019; 7: 1721-1724.
- [84] Yalçın B, Çakmak S, Yildirim B. Successful treatment of hydroxychloroquine induced recalcitrant acute generalized exanthematous pustulosis with cyclosporine: Case report and literature review. *Ann Dermatol* 2015; 27: 431-434.
- [85] Dehesa L, Abuchar A, Nuno-Gonzalez A, Vitiello M, Kerdel FA. The use of cyclosporine in dermatology. *J Drugs Dermatology* 2012; 11: 979-987.
- [86] Yanes D, Nguyen E, Imadojemu S, Kroshinsky D. Cyclosporine for treatment of acute generalized exanthematous pustulosis: a retrospective analysis. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83: 263-265.
- [87] Meiss F, Helmbold P, Meykadeh N, Gaber G, Marsch WC, Fischer M. Overlap of acute generalized exanthematous pustulosis and toxic epidermal necrolysis: Response to antitumour necrosis factor- α antibody infliximab: Report of three cases. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2007; 21: 717-719.
- [88] Copaescu AM, Bouffard D, Masse MS. Acute generalized exanthematous pustulosis simulating toxic epidermal necrolysis: Case presentation and literature review. *Allergy, Asthma Clin Immunol* 2020; 16: 1-8.
- [89] Goh TK, Pang SM, Thirumoorthy T, Goh SGN. Acute generalised exanthematous pustulosis and toxic epidermal necrolysis induced by carbamazepine. *Singapore Med J* 2008; 49: 507-510.

ANNEXES

ANNEXE 1

Critères Euroscar 2001 [6]

Morphology	
Pustules	
Typical*	+2
Compatible**	+1
Insufficient***	0
Erythema	
Typical	+2
Compatible	+1
Insufficient	0
Distribution/pattern	
Typical	+2
Compatible	+1
Insufficient	0
Postpustular desquamation	
Yes	+1
No/insufficient	0
Course	
Mucosal involvement	
Yes	-2
No	0
Acute onset (≤ 10 d)	
Yes	0
No	-2
Resolution ≤ 15 days	
Yes	0
No	-4
Fever ~ 38 °C	
Yes	+1
No	0
PNN $\sim 7000/\text{mm}^3$	
Yes	+1
No	0
Histology	
Other disease	-10
Not representative/no histology	0
Exocytosis of PNN	+1
Subcorneal and/or intraepidermal non spongiform or NOS	+2
pustule(s) with papillary edema or subcorneal and/or intraepidermal spongiform or NOS pustule(s) without papillary edema (NOS/2not otherwise specified)	
Spongiform subcorneal and/or intraepidermal pustule(s) with papillary edema	+3
Interpretation: ≤ 0 : no AGEP, 1–4: possible, 5–7: probable, 8–12: definite.	
Remarks: Patients are not included in the study, if only localized pustules are reported, the pustular rash already lasts longer than 3 weeks or a clear alternative diagnosis has been made by a dermatologist.	
*Typical: typical morphology as described in the “clinical features” section	
**Compatible: not typical, but not strongly suggestive of other disease.	

ANNEXE 2

FICHE D'EXPLOITATION PEAG

- **DATE D'HOSPITALISATION :**
- **IDENTITE :**
 - Age
 - Sexe
 - Profession
 - Etat civil
 - Origine
 - Couverture sociale
- **ATCDs :**
 - **Médicaux :**
 - Maladie auto-immune
 - VIH
 - HTA
 - Diabète
 - autre:
 - Terrain atopique : Eczéma Asthme Rhinite Conjonctivite
 - ATCDs de toxidermie: oui non
 - Si oui :
 - Type :
 - Quand ? :
 - Médicament incriminé :
 - Traitement :
 - Evolution :
 - **Chirurgicaux :**
 - **Toxiques:**
 - **Familiaux :**
- **PRESENTATION CLINIQUE :**
 - **Signes généraux :**

- Fièvre >38°
- Myalgies
- Malaise général
- Autres :
- **Signes cutanés :**
 - Nature de l'éruption
 - Pustules non folliculaires
 - Erythème
 - Œdème du visage
 - Purpura
 - Pseudo-cocardes
 - Bulles
 - Décollement
 - Autres :
 - Signes fonctionnels
 - Prurit
 - Cuisson
 - Autres :
 - Topographie :
 - Grands plis
 - Axillaires
 - Inguinaux
 - sous-mammaires
 - Cou
 - Coudes
 - Poplité
 - Tronc
 - Membres
 - Visage
 - Surface cutanée :
- **Atteinte muqueuse :**
 - Orale
 - Si oui, type et sévérité
 - Oculaire
 - Si oui, type et sévérité
 - Génitale
 - Si oui, type et sévérité
- **Atteinte phanérienne**
 - Ongles
 - Cuir chevelu
- **Signes d'atteinte viscérale**
 - ADP

- Atteinte hépatique
 - Cytolyse
 - Cholestase
- Atteinte rénale
- Atteinte pleuropulmonaire
- Choc/défaillance multiviscérale
- Autres :

- **SIGNES BIOLOGIQUES**

- NFS
 - GB
 - PNN
 - Lym
 - Eo
 - Mo
 - PLQ
- **Marqueurs de l'inflammation**
 - CRP :
 - VS :
 - PCT :
 - Autres (Fg, Ferritine...):
- **Bilan hépatique**
 - ASAT
 - ALAT
 - GGT
 - PAL
- **Urée/Créatinine :**
- **Albumine :**
- **Calcémie :**
- **CIVD :**
- **Autres :**

- **RESULTAT DE L'HISTOLOGIE**

- **Pustules sous-cornée**
 - **Spongiformes**
 - **Non spongiformes**
- **Pustule intraépidermiques**
 - **Spongiformes**
 - **Non spongiformes**
- **Œdème papillaire**
- **Spongiose**
- **Exocytose**

- **Présence d'éosinophiles**
 - **Nécrose kératinocytaire**
 - **Vascularite leucocytoclasique**
 - **Acanthose**
 - **Parakértose**
 - **Vaisseaux tortueux dilatés**
 - **Autres :**
- **SCORE EUROSCAR 2001 :**
- **AGENTS ETIOLOGIQUES**
 - **Prises médicamenteuses antérieures à la maladie :**
 - **Médicaments/ agents incrimines et niveau d'imputabilité :**
 - Imputabilité intrinsèque
 - Imputabilité extrinsèque
 - **Délai de survenue**
 - **Réalisation d'un patch test**
- **TRAITEMENT MIS EN PLACE :**
 - **Réanimation hydroélectrolytique**
 - **Emollients**
 - **Antihistaminiques**
 - **Corticothérapie**
 - **Autre:**
- **EVOLUTION:**
 - **Favorable**
 - Délai de résolution des signes cutanés :
 - **Rechute**
 - Si oui :
 - Délais :
 - Circonstances :
 - Traitement :
 - Évolution :
 - **Complications**
 - Si oui lesquelles :
 - **Décès**
 - Si oui, causes :
 - **Indéterminée**

