

# Une nécrolyse épidermique induite par pembrolizumab chez un patient atteint d'un cancer pulmonaire

## Pembrolizumab Induced Epidermal Necrolysis in Treatment for Pulmonary Cancer

T. Bathoum · F. Lienart · F. Guerisse

Reçu le 6 novembre 2018 ; accepté le 11 février 2019  
© SFMU et Lavoisier SAS 2019

### Introduction

La nécrolyse épidermique est une urgence dermatologique rare [1,2]. Deux entités sont définies selon le pourcentage de décollement cutané : moins de 10 %, le syndrome de Stevens-Johnson et plus de 30 % le syndrome de Lyell [3]. On parle de syndrome de chevauchement si la surface décollée est comprise entre 10 et 30 %. Nous rapportons le cas d'un syndrome de chevauchement induit par le pembrolizumab, une immunothérapie, chez un patient atteint d'un cancer pulmonaire.

### Cas clinique

Un homme de 73 ans se présente aux urgences pour une éruption cutanée généralisée douloureuse, non prurigineuse, apparue il y a quatre jours. Son unique plainte est la difficulté de se mobiliser au vu des douleurs.

Deux mois auparavant, un double cancer bronchique lui a été diagnostiqué dans un contexte de dégradation de l'état général : une masse médiastinale rétrocarinaire et une masse au niveau du lobe inférieur gauche. Ces deux lésions correspondaient à deux histologies différentes : adénocarcinome et carcinome non à petites cellules. La décision de la consultation oncologique multidisciplinaire a été de débiter une immunothérapie par pembrolizumab. Le patient a reçu deux

cures de pembrolizumab, la première dose a été administrée 26 jours avant les premières réactions cutanées et la seconde quatre jours avant.

Dans les antécédents du patient, on note une broncho-pneumopathie chronique obstructive post-tabagique oxygène-dépendante. Les traitements à domicile du patient sont les suivants : une association de furoate de fluticasone et de vilantérol, tiotropium, théophylline, une association de bromure d'ipratropium et bromhydrate de fénotérol et pantoprazole. Aucun de ces médicaments n'a été introduit récemment (plus de trois mois). Notons que le patient ne fume plus depuis plusieurs années et n'a pas d'allergie connue.

À son admission aux urgences, le patient est stable sur le plan hémodynamique, hormis une tachycardie à 121 battements par minute. À l'examen physique, on relève des conjonctives rouges et des paupières œdématisées. Une éruption cutanée maculeuse purpurique est présente sur tout le corps, épargnant le visage. Des bulles au niveau des membres inférieurs ainsi que des érosions au niveau des bras gauche et genoux sont relevées. Il n'y a pas de signe de Nikolsky à son admission. La prise de sang montre un syndrome inflammatoire (CRP : 154 mg/l) ainsi qu'une légère anémie (taux d'hémoglobine : 11,3 g/dl). Il n'y a pas d'altération des fonctions rénale et hépatique. L'examen des urines est sans particularité. La radiographie du thorax ne montre pas de nouvelles lésions. Des frottis cutanés sont réalisés. Face à ce tableau clinique, il est important de penser aux toxidermies graves, à l'épidermolyse staphylococcique et aux dermatoses bulleuses auto-immunes. L'enquête médicamenteuse révèle une première prise de pembrolizumab 26 jours avant l'apparition des lésions cutanées, ce qui nous oriente vers une toxidermie de type nécrolyse épidermique. Le score d'ALDEN est de 5 : le pembrolizumab est probablement responsable de la nécrolyse épidermique. À son admission, le patient présente un score de SCORTEN à 3 qui permet d'évaluer le risque de mortalité [3].

Au vu de l'évolution défavorable et d'un décollement cutané atteignant 15 % de la surface corporelle après huit

T. Bathoum (✉) · F. Guerisse (✉)  
Service des urgences, CHU Tivoli,  
34, avenue Max-Buset, B-7100 La Louvière, Belgique  
e-mail : tilila.bathoum@ulb.ac.be, fabien.guerisse@chu-tivoli.be

F. Lienart (✉)  
Service de médecine interne, CHU Tivoli,  
34, avenue Max-Buset, B-7100 La Louvière, Belgique  
e-mail : fabienne.lienart@chu-tivoli.be

jours d'hospitalisation (Fig. 1), il est décidé de transférer le patient au centre des brûlés pour une prise en charge multidisciplinaire et spécialisée. La biopsie montre une dégénérescence vacuolaire ainsi qu'une nécrose des kératinocytes. Elle est en faveur d'une nécrolyse épidermique. Une prévention des infections, des apports hydroélectrolytiques adaptés et une nutrition entérale sont mis en place. Le patient est sous pompe tramadol et xylocaïne ainsi que sous morphiniques per os à la demande. Les soins cutanés locaux consistent en l'application de pansements à base d'argent. Des bains de bouche et du miconazole oromuqueux sont administrés. Au niveau ophtalmique, de la tobramycine est appliquée. L'évolution du patient est marquée par une surinfection pulmonaire avec un foyer radiologique en base droite. Une nette amélioration est observée sous antibiothérapie. Après une dizaine de jours au centre des brûlés, les lésions cutanées furent en voie de résolution. Une déclaration de l'effet indésirable à l'agence fédérale belge des médicaments et des produits de santé a été réalisée.

## Discussion

Il est décrit 1 à 12 cas de syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell par millions d'habitants par an [1,2]. La mortalité à court terme varie entre 20 et 30 % et peut atteindre 50 % chez des patients âgés et immunodéprimés [3,4].

La principale cause de nécrolyse épidermique est médicamenteuse. Les médicaments incriminés sont régulièrement prescrits. L'étude EuroSCAR a mis en évidence les médicaments les plus à risque d'induire des réactions cutanées sévères [5]. Pour évaluer l'imputabilité de médicaments dans le développement d'une nécrolyse épidermique, l'utilisation du score d'ALDEN est préconisée [6]. Des études ont montré une association entre certains antigènes HLA et le risque de développer une nécrolyse épidermique pour un médicament donné [3,7]. La revue systématique de Somkrua et al. [8] suggère une association entre HLA-B\*5801 et un syndrome de Stevens-Johnson induit



**Fig. 1** A. Macules purpuriques disséminées et zone de décollement au niveau du siège. B. Décollement cutané au niveau du membre inférieur gauche (reproduit avec l'autorisation du patient)

<b>Tableau 1</b> Cas publiés de toxidermies bulleuses sous pembrolizumab			
<b>Toxidermies</b>	<b>Délai de survenue (jours)</b>	<b>Cancer</b>	<b>Publications</b>
Syndrome de Lyell	14	Mélanome métastatique	Demirtas et al. [12]
Syndrome de Stevens-Johnson	140	Carcinome nasopharyngé métastatique	Saw et al. [13]
Syndrome de Stevens-Johnson	77	Carcinome rénal sarcomatoïde métastatique	Saw et al. [13]

par l'allopurinol. Plus rarement, d'autres causes notamment infectieuses sont suspectées (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*...) [4,7].

Sur le plan clinique, les lésions caractéristiques sont des macules purpuriques ou pseudococardes disséminées prédominant au niveau du tronc, des membres et du visage dans un premier temps [4,9]. En phase aiguë, jusqu'à 77 % des patients peuvent présenter une atteinte urogénitale [3]. Les lésions évoluent vers un décollement bulleux. Suite à une pression du doigt sur l'épithélium, il peut se détacher indiquant un signe de Nikolsky. L'atteinte muqueuse, souvent multifocale, est fréquente et douloureuse. Les muqueuses les plus fréquemment atteintes sont : oculaire, orale et génitale [3]. Les épithéliums trachéobronchiques et digestifs peuvent être atteints, des symptômes de type dyspnée, diarrhées peuvent en témoigner. Un syndrome grippal fébrile précède l'apparition des lésions cutanées [4,10].

Le diagnostic est clinique et est confirmé par la biopsie. La biologie aide à la réalisation du score de SCORTEN et a donc un rôle pronostique. Une radiographie de thorax, des frottis pour la bactériologie ainsi qu'une biopsie doivent être réalisés [10]. Des photographies des lésions permettent d'en suivre l'évolution.

Le médicament incriminé dans le cas de notre patient est probablement le pembrolizumab, compte tenu de la clinique et du score d'ALDEN. Cette immunothérapie, un anticorps Ig4 anti-PD1, est utilisée chez les patients atteints d'un cancer exprimant les molécules immunosuppresseurs PDL1, d'abord indiquée chez les patients atteints de mélanome. Le traitement par immunothérapie est encore récent (autorisation de mise sur le marché en Europe en 2015), son utilisation et ses indications vont certainement encore croître. Il n'y a pas encore assez de recul quant à tous les effets secondaires [11].

Dans la littérature, quelques cas de nécrolyse épidermique chez des patients sous immunothérapie ont été rapportés. Un cas de syndrome de Lyell d'évolution fatale chez un patient atteint d'un mélanome métastatique a été décrit [12]. Deux cas de syndrome de Stevens-Johnson ont été décrits chez des patients avec un cancer différent du mélanome [13]. Chez ces derniers, une résolution des lésions a

été mise en évidence après un traitement par ciclosporine et corticoïdes (Tableau 1).

En termes de prise en charge, il n'y a pas de lignes thérapeutiques claires dans la littérature. Premièrement, il est important d'interrompre tous les médicaments susceptibles d'être responsables du tableau clinique [3]. Une rapide prise en charge multidisciplinaire doit être organisée (dermatologue, ophtalmologue, intensiviste). Ensuite, le transfert des patients dans un centre spécialisé pour assurer des soins de support intensifs est de règle hormis pour les patients avec une atteinte de la surface corporelle de moins de 10 % sans facteurs de gravité et sans progression [10,14].

En conclusion, la nécrolyse épidermique est une toxidermie grave menaçant le pronostic vital. Le pembrolizumab, une immunothérapie récente, peut en être responsable.

**Liens d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

1. Frey N, Jossi J, Bodmer M, et al (2017) The epidemiology of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the UK. *J Invest Dermatol* 137:1240–7
2. Hsu DY, Brieva J, Silverberg NB, et al (2016) Morbidity and mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in United States Adults. *J Invest Dermatol* 136:1387–97
3. White KD, Abe R, Ardem-Jones M, et al (2018) SJS/TEN 2017: building multidisciplinary networks to drive science and translation. *J Allergy Clin Immunol* 6:38–69
4. Lebrun-Vignes B, Valeyrie-Allanore L (2015) Toxidermies. *Rev Med Interne* 36:256–70
5. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, et al (2008) Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-Study. *J Invest Dermatol* 128:35–44
6. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, et al (2010) ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. *Clin Pharmacol Ther* 88:60–8
7. Villani AP, Vocanson M, Laoubi L, et al (2017) Nécrolyse épidermique toxique : physiopathologie et avancées thérapeutiques. *Rev Fr Allergol* 57:418–25
8. Somkrua R, Eickman EE, Saokaew S, et al (2011) Association of HLA-B\*5801 allele and allopurinol-induced Stevens-Johnson

- syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Genet* 12:118
9. Pierard-Franchimont C, Devillers C, Paquet P, et al (2008) Urgences dermatologiques de première ligne. *Rev Med Liege* 63:710–14
  10. Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P, et al (2016) UK guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 69:119–53
  11. Spain L, Diem S, Larkin J (2016) Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev* 44:51–60
  12. Demirtas S, El Aridi L, Acquitter M, et al (2017) Syndrome de Lyell aux anti-PD1 d'évolution fatale. *Ann Dermatol Venereol* 144:65–6
  13. Saw S, Lee HY, Ng QS (2017) Pembrolizumab-induced Stevens-Johnson syndrome in non-melanoma patients. *Eur J Cancer* 81:237–9
  14. Haute Autorité de santé (2017) Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). Nécrolyse épidermique : syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/ald\\_31\\_pnds\\_sjs\\_lyell\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/ald_31_pnds_sjs_lyell_web.pdf) (Dernier accès le 28 juillet 2018)