



**Syndrome de Stevens-Johnson induit par le méthotrexate : à propos d'un cas**  
*Stevens-Johnson syndrome due to Methotrexate: a case report*

Liban Osman Adli<sup>1</sup>, Taoufiq Aatif<sup>2</sup>, Modibo Fane<sup>2</sup>, Driss El Kabba<sup>2</sup>, Abdelhafid Achbouk<sup>1</sup>

**Auteur correspondant**

Taoufiq Aatif

Courriel : drtaoufiqaatif@gmail.com

Service de néphrologie, hôpital militaire  
Mohamed V de Rabat,

Faculté de Médecine et de Pharmacie-  
Université Mohammed V de Rabat

**Summary**

Stevens-Johnson syndrome is a rare mucocutaneous disorder. It constitutes, together with toxic epidermal necrolysis (Lyell), opposite forms of a spectrum of diseases usually resulting from an adverse reaction to drugs. We report the case of a 67-year-old woman from Morocco who developed Stevens-Johnson syndrome after receiving methotrexate. The evolution was marked by death due to hemodynamic complications. Stevens-Johnson syndrome is a serious condition, with mortality in 10-34% of cases. Management consists in identifying and stopping the responsible drug, and maintaining hemodynamic and respiratory stability, care of skin lesions and pain relief. The use of prognostic scores can assist in management of some complicated cases. Methotrexate is a commonly prescribed drug because of its efficacy and cost-effectiveness/ease of administration. Therefore, physicians should be aware of the consequences of its use, with particular attention to patients with chronic renal failure in whom dosages should be adapted to renal function. This drug should not be used in end-stage patients because of its poor tolerance

**Keywords:** Stevens-Johnson syndrome, Chronic Kidney Failure, Methotrexate

Received: June 18<sup>th</sup>, 2023

Accepted: November 13<sup>th</sup>, 2024

<https://dx.doi.org/10.4314/aamed.v18i1.14>

1. Service de chirurgie plastique, réparatrice et des brûlés, hôpital militaire Mohamed V de Rabat,
2. Service de néphrologie, hôpital militaire Mohamed V de Rabat,
3. Faculté de Médecine et de Pharmacie- Université Mohammed V de Rabat.

**Résumé**

Le syndrome de Stevens-Johnson est une affection cutanéomuqueuse rare. Il constitue avec la nécrolyse épidermique toxique ou syndrome de Lyell des formes opposées d'un spectre de maladies dermatologiques résultant généralement d'une réaction indésirable à des médicaments. Nous rapportons, le cas d'une femme marocaine de 67 ans ayant développé un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) après avoir reçu du méthotrexate. L'évolution chez notre cas a été marquée par le décès du fait des complications hémodynamiques. Le syndrome de Stevens Johnson est une affection grave, avec une mortalité dans 10 à 34 % des cas. La prise en charge consiste à identifier et arrêter le médicament responsable, et à maintenir une stabilité hémodynamique et respiratoire, soins des lésions cutanées et soulagement de la douleur. L'utilisation des scores pronostiques peut aider à la prise en charge dans certains cas compliqués. Le méthotrexate est un médicament couramment prescrit en raison de son efficacité et de son rapport coût-efficacité-facilité des prises. Par conséquent, les médecins doivent au préalable être avertis des conséquences de son utilisation, avec une attention particulière chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique chez qui les posologies doivent être adaptées à la fonction rénale et déconseiller aux patients au stade terminale du fait de sa mauvaise tolérance.

**Mots-clés :** Syndrome de Steven Johnson, Insuffisance rénale chronique, Méthotrexate

Reçu le 18 juin 2023

Accepté le 13 novembre 2024

<https://dx.doi.org/10.4314/aamed.v18i1.14>



## Introduction

Le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) constitue avec la nécrolyse épidermique toxique ou syndrome de Lyell (SL), des formes opposées d'un spectre de maladies dermatologiques résultant généralement d'une réaction indésirable à des médicaments. Le SSJ est une forme rare mais grave de trouble cutanéomuqueux caractérisé par un décollement de l'épiderme dû à la mort des kératinocytes (1). Elle représente une atteinte de moins de 10 % de la surface corporelle totale (SCT) et peut toucher les muqueuses buccale, oculaire, pharyngolaryngée, œsophagienne et génitale (1). L'incidence du SSJ et du SL est de 1 à 6 et de 0,4 à 1,2 cas par million d'habitants et par an respectivement. Cette incidence est deux fois plus élevée chez les Asiatiques (2). Les causes peuvent être diverses comme les médicaments, l'immunisation, la radiothérapie, la maladie du greffon contre l'hôte et les produits chimiques environnementaux (1). Les cas de SSJ d'origine médicamenteuse représentent 50 % à plus de 80 % des cas, tandis qu'au moins 80 % des cas de SL sont d'origine médicamenteuse (1).

Bien que l'utilisation de médicament, notamment les antibiotiques ont été associée à l'évolution du SSJ, le méthotrexate n'a été

décrit que dans quelques cas (3-4). Nous rapportons le cas d'une femme de 67 ans, insuffisance rénale chronique qui a développé un SSJ lié à l'administration de méthotrexate pour polyarthrite rhumatoïde.

## Description du cas

Il s'agissait d'une femme de 67 ans admise pour des lésions cutanées à type de décollement avec sensation de brûlure et de démangeaison. La patiente ayant comme antécédent une hypertension artérielle (HTA) bien contrôlée sous Irbésartan 150mg par jour et hydrochlorothiazide 12,5 mg par jour par voie orale, et une insuffisance rénale chronique terminale sur néphropathie indéterminée.

L'histoire de la maladie remontait à 6 jours avant son admission, marquée par l'apparition de lésions cutanées à type de décollement suite à l'administration du méthotrexate en intraveineux à la dose de 12,5 mg par semaine pour polyarthrite rhumatoïde active diagnostiquée récemment.

À l'examen, on note de multiples lésions cutanées sous forme des lésions de décollement cutané sur le visage (figure 1) de macule et papule sur le dos (figure 2), le dos et les membres supérieurs, avec une atteinte de 10 % de la SCT. L'éruption était érythémateuse avec présence de cloques et d'un noyau nécrotique le long de la lésion avec présence du signe de Nikolsky.



Photo de face

Figure 1 : lésion érythémateuse au niveau de la lèvre inférieure

Photo de profil

Figure 2 : lésion cutanée à type de décollement au niveau du dos

Photo trois quart

Figure 3 : lésion à type de macule au niveau du front



Sur les lèvres, il y avait une lésion ulcéro-croûteuse et hémorragique, ainsi qu'un dépôt blanchâtre sur le dos de la langue. Nous n'avons décelé aucune lésion oculaire. L'examen général était marqué par une pression artérielle (PA) systolique qui dépassait rarement 100 mmHg, une PA moyenne supérieur à 55 mmHg, une tachycardie à 125 battements par minute et une saturation en oxygène à 99% sous 2l/min d'oxygène.

A l'admission, le score de gravité de la maladie : Severity-of-illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis (SCORTEN) (5) était évalué à 4.

Sur le plan biologique, on observait une pancytopenie avec anémie à 5 g/dl (taux normal chez la femme : 13-18), thrombopénie à 37 000 éléments/mm<sup>3</sup> (chez l'Homme : 150-400 000) et leucopénie à 600 éléments/mm<sup>3</sup> (normal 6000 -10000). La CRP était à 377mg/l (normal < 6mg/l), l'urée sanguine à 2g/l (normal 0,16-0,38), la créatininémie à 49 mg/l (normal 6-12), l'ionogramme sanguin montrait une hyperkaliémie à 5,8 mmol/l (normal 3,5-5,3) sans signes électriques. Les autres paramètres étaient dans les limites de la normale.

La patiente était admise en réanimation et la prise en charge instaurée était à base de transfusion de 3 culots globulaires et 10 concentrés plaquettaires pendant la séance de dialyse, une antibiothérapie probabiliste à base d'imipénème adaptée à la fonction rénale et de soins quotidiens cutanés à la baignoire. Les soins cutanés avaient consisté à la réalisation de pansement antiseptique. L'évolution de la patiente a été marquée par l'aggravation de son état clinique avec la survenue de méléna de moyenne abondance suivie d'un état de choc réfractaire aux drogues, ayant instabilité hémodynamique et respiratoire. Le décès surviendra le jour suivant.

### **Discussion**

Le SSJ est une réaction d'hypersensibilité à médiation immunitaire potentiellement mortelle, causée par des médicaments ou des infections (1). Il représente environ 30 à 50 % des réactions cutanées aux médicaments (6). Certains facteurs de risque ont été identifiés pour le SSJ. Une prédisposition génétique a été décrite notamment l'allèle HLA-B\*1502 associée au SSJ lié à la carbamazépine (7).

Certaines infections bactériennes et virales dues au virus de l'herpès simplex et au mycoplasme, la vaccination contre la rougeole (8), l'immunodépression liée au VIH et/ou à une néoplasie active, et les maladies auto-immunes (1), constituent également des facteurs de risque. Chez notre patiente, l'insuffisance rénale chronique terminale constitue un facteur d'immunodépression. Il existe un large éventail de réactions indésirables aux médicaments, notamment le SSJ/SL, le syndrome d'hypersensibilité (SHS), l'anaphylaxie et la vascularite cutanée due à la maladie sérique. Le SSJ secondaire aux réactions médicamenteuses les plus fréquemment observées est due à la pénicilline, la carbamazépine et l'allopurinol dans le traitement de la goutte (9). Le délai d'apparition de la réaction après l'administration du médicament incriminé est d'environ 4 à 28 jours. Dans notre cas, la patiente a présenté la manifestation clinique 6 jours après la première dose de méthotrexate. Le spectre des manifestations cliniques secondaires au SSJ peuvent aussi bien atteindre la peau que les muqueuses ; ce large éventail laisse oublier l'atteinte oculaire qui peut conduire à une cécité. Dans le cas en discussion, la patiente ne présentait pas d'atteinte oculaire et le saignement digestif à type de méléna pourrait être expliqué par des ulcérations de la muqueuse du tube digestif haut.

Récemment un nombre important de cas a été rapporté dans la littérature où le méthotrexate serait impliqué dans la survenue du SSJ/SL (3). Le SSJ est une maladie grave et mortelle, avec un taux de mortalité globale compris entre 10% et 34%, ce qui justifie un diagnostic et un traitement précoces basés sur une approche multidisciplinaire. Le taux de mortalité du SSJ-SL peut être prédit à l'aide du score de gravité SCORTEN, qui se base sur des paramètres tels que l'âge du patient, la fréquence cardiaque (>120 battements/min), les taux sanguins élevés d'urée, de glucose, de bicarbonates et la SCT concernée. Un score supérieur à 4 correspond à un taux de mortalité de 90% (5). Dans une étude de cohorte récente portant sur 59 patients, le score de gravité SCORTEN a été modifié par l'ajout de deux paramètres supplémentaires à savoir : l'intervalle entre le début de la



maladie et le début du traitement à l'hôpital ( $\geq 8$  jours) et les troubles respiratoires dans les 48 heures suivant l'admission, ce qui a permis de mieux prédire le pronostic (9). Pour notre patiente le score SCROTEN était évalué à 4 soit une mortalité supérieure à 50 %. La prise en charge consiste d'une part à identifier le médicament coupable et à arrêter son utilisation. D'autre part à l'instauration d'un traitement symptomatique avec des soins cutanés et la mise en place d'antalgique approprié. Parmi les traitements médicaux à l'étude figurent les corticostéroïdes, la ciclosporine, les immunoglobulines intraveineuses (IGIV) et les inhibiteurs du TNF- $\alpha$  (12). Cependant, le rôle et l'utilisation de ces différents traitements dans la prise en charge du SSJ/SL est encore controversé (10). Ce qui ouvre la voie à de futures études. En toute modestie, nous pensons que l'intérêt clinique du cas réside dans la mise en garde du risque du SSJ comme effet indésirable grave lié à l'utilisation du méthotrexate en cas d'insuffisance rénale chronique.

#### Conclusion

Le méthotrexate est un médicament couramment prescrit en rhumatologie et en dermatologie en raison de son efficacité et de son meilleur rapport coût-efficacité-fréquence de prise. Par conséquent, les médecins doivent être avertis des conséquences de son utilisation, avec une attention particulière chez les patients atteints d'insuffisance rénale chez qui les posologies doivent être adaptées voire déconseillés en fonction du stade de la maladie.

#### Contribution des auteurs

Liban Osman Adli et Modibo Fane : suivi du cas, conception et rédaction du manuscrit.  
Taoufiq Aatif, Driss EL Kabbaj et Abdelhafid Achbouk: relecture, correction et validation du manuscrit.

#### Références

1. Ergen EN, Hughey LC. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *JAMA Dermatol* 2017; **153** (12):1344.
2. Yang SC, Hu S, Zhang SZ, Huang JW, Zhang J, Ji C et al. The Epidemiology of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in China. *J Immunol Res* 2018; **2018**:4320195.
3. Masmoudi I, Baklouti F, Siala N, Yaye Y, Masmoudi A. Methotrexate Induced Stevens-Johnson Syndrome: Two Cases Reports. *Clin Med Rev Case Rep* 2022; **9**:395.
4. Nandy M, De S, Asad M, Polle N. Analysis of causation of Stevens Johnson Syndrome in a patient of rheumatoid arthritis with increased dose of methotrexate. *IAIM* 2017; **4** (12): 132-136.
5. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: a severity-of illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000 Aug; **115** (2):149-153.
6. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; **331**(19):1272-1285.
7. Tangamornsuksan W, Chaiyakunapruk N, Somkrua R, Lohitnavy M, Tassaneeyakul W. Relationship between the HLA-B\*1502 allele and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2013 Sep; **149** (9):1025-1032.
8. Hazir T, Saleem M, Abbas KA. Stevens-Johnson syndrome following measles vaccination. *J Pak Med Assoc* 1997; **47** (10):264-265.
9. Yang SC, Hu S, Zhang SZ, Huang JW, Zhang J, Ji C, Cheng B. The Epidemiology of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in China. *J Immunol Res* 2018; **11**: 4320195.
10. Zimmermann S, Sekula P, Venhoff M, Motschall E, Knaus J, Schumacher M et al. Systemic Immunomodulating Therapies for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2017; **153** (6):514-522.

Voici comment citer cet article : Adli LO, Aatif T, Fane M, El Kabbaj D, Achbouk A. Syndrome de Steven Johnson induit par le méthotrexate : à propos d'un cas. *Ann Afr Med* 2024; **18** (1): e5865-e5868. <https://dx.doi.org/10.4314/aamed.v18i1.14>

## Embolie pulmonaire révélatrice d'une coarctation de l'aorte compliquée d'anévrisme chez une patiente de 58 ans : à propos d'un cas