

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2016

THESE N°: 320

SYNDROME DE LYELL ET CHOC SEPTIQUE
A PROPOS DE TROIS CAS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. El Mehdi KABIR

Né le 16 Août 1991

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Syndrome de Lyell – Choc – Septique.

JURY

Mr. M. BOUI

Professeur de Dermatologie

PRESIDENT

Mr. S. SIAH

Professeur d'Anesthésie Réanimation

RAPPORTEUR

Mr. K. ABOUELALAA

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Mr. T. DENDANE

Professeur d'Anesthésie Réanimation

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنتَ العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 32

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CH
KILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALD Younes	Pathologie Chirurgicale

Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYA OUI Mohamed

Neurologie

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADN AOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*

Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation

Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale

Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie

Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtiham
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation

Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*

Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamy
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie

Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

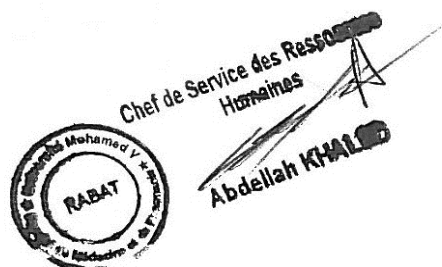
2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015





DEDICACES

 *Je dédie cette thèse à ...* 

A mon cher père
Dr. KABIR LAHCEN

*Aucune dédicace ne saurait exprimer la reconnaissance, le respect et l'amour
que je te porte.*

Tu es pour moi l'exemple du sérieux et de la droiture.

*Tu es Celui qui a été ma source de motivation, le moteur de mes ambitions,
qui m'a appris que le savoir est une richesse que nul ne peut voler.*

*Je te serai cher père reconnaissant toute ma vie, pour tout le mal que tu t'es
donné pour moi à chaque étape de ma vie, pour ta patience et ton amour.*

*J'espère être l'homme et le fils que tu as voulu que je sois, et je m'efforcerai
d'être digne de ce que tu aurais souhaité que je sois. Ce titre de Docteur en
Médecine je le porterai fièrement et je te le dédie tout particulièrement.*

*Que Dieu te garde et te prête une longue vie. Sans toi je ne suis rien. Je te
dois tout.*

A ma très chère mère

MALIKA CHARAF

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

*A ma sœur FATIMAZAHRA, son mari OUSSAMA AZHARI et ma
petite nièce NADA*

*Je vous remercie pour votre aide et votre soutien et vos encouragements,
vous étiez toujours là pour moi et je serai toujours de même, que dieu vous
bénisse. Je vous dédie ce travail et vous souhaite une vie pleine de bonheur
et de succès. Je vous aime...*

A ma petite sœur SARA

Je te remercie infiniment pour ton soutien...

Je te remercie aussi pour tous les moments de rire et de folie...

Et j'espère que l'avenir sera plein de belles choses pour toi...

Je t'aime petite sœur...

A mon frère AMINE.

*Je te souhaite une vie pleine de bonheur, santé, prospérité, et surtout une
bonne continuation dans ton parcours universitaire. Je t'aime*

A ma petite sœur DOUAA

Tu es la fleur de notre famille...

Je me rappelle très bien encore du jour de ta naissance...

C'était le plus beau jour pour nous tous...

Je t'aime

A ma chère FATIMAEZAHRA HJIRA

Tu étais toujours là pour moi, je te remercie pour ton aide et ton soutien...

Sans toi, ce travail n'aurait jamais vu le jour.

A mes chers amis YOUNESS SKRI, SAAD BENALI et leurs familles

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères sur qui je peux compter.

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de réussite et de bonheur.

A ma grand-mère « MMI »

Ta présence dans la famille est le secret de notre bonheur...

Que dieu te procure santé et joie pour le restant de ta vie...

A tous les oncles et tantes

Puisse ce travail témoigner de l'estime que je vous porte

A mes cousins et cousines

Je n'oublierai jamais les souvenirs d'enfance que, j'espère, partagerons aussi nos enfants...

*A mes amis d'enfance REDOUANE ABERDIN, HICHAM
ELMIMOUNI, ABDELHAK MOUBACHIR, KARIM
BOUKHALEF, et mes amis SLIMAN IKOURFALN, SIMO
MOUBACHIR, ACHRAF LAHMAR, KARIM AIT JAJA.*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments
que nous avons passé ensemble*

A tous mes proches et tous mes miens

Je dédie ce modeste travail.



REMERCIEMENTS

À Notre Maître Et Président De Thèse

Monsieur le professeur : BOUI MOHAMMED.

Professeur de dermatologie à HMIMV de Rabat

L'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de notre thèse est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde reconnaissance.

Votre compétence, votre dynamisme, ainsi que vos qualités humaines et professionnelles exemplaires ont toujours suscité notre admiration.

Veillez trouver ici, l'expression de notre grande estime.

A Notre Maître Et Rapporteur De Thèse

Monsieur le professeur : SIAH SAMIR

Professeur d'Anesthésie Réanimation à HMIMV de RABAT.

*Pour vos propositions judicieuses, inhérentes au choix du sujet de cette
thèse.*

*Pour les efforts inlassables que vous avez déployés pour que ce travail soit
élaboré.*

*Pour votre soutien indéfectible et votre compétence à toutes les étapes de ce
travail.*

Vous étiez, cher professeur, très patient et toujours à l'écoute.

*Veillez accepter, cher maître, mes sincères remerciements de même que le
témoignage de mon profond respect.*

A Notre Maître Et Juge De Thèse

Monsieur le professeur : ABOU EL ALAA KHALIL.

Professeur agrégé d'anesthésie réanimation à HMIMV de RABAT.

Nous sommes profondément touchés par votre gentillesse, votre accueil et vos remarquables qualités humaines et professionnelles qui méritent toute admiration et tout respect.

Veillez accepter, l'expression de notre profond respect et notre reconnaissance.

Nous vous remercions pour la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de nous juger.

Cet honneur que vous nous faites est pour nous l'occasion de vous témoigner respect et considération.

A Notre Maître Et Juge De Thèse

Monsieur le professeur : DENDANE TAREK

Professeur agrégé d'anesthésie réanimation au C.H.U de RABAT.

*Nous avons été touchés par la bienveillance et la cordialité de votre
accueil.*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en
acceptant de juger notre travail.*

C'est pour nous l'occasion de vous témoigner estime et respect.

Soyez assuré de nos remerciements sincères.



*LISTE
DES ILLUSTRATIONS*

ABREVIATIONS :

CIVD	: Coagulation intraveineuse disséminée
CMV	: Cytomégalovirus
CRP	: Protéine c réactive
DDB	: Dilatation des bronches
EPs	: Echanges plasmaphérèses
GVHa	: Maladie (aiguë) du greffon contre l'hôte (graft-versus-host disease).
IN	: Infection nosocomiale.
LPS	: Lipopolysaccharide
Lymphocytes NK	: Natural killer
MTE	: Maladie thromboembolique
NET	: Nécrolyse épidermique toxique
NFS	: Numération de la formule sanguine
NVP	: Névirapine
PBMC	: Cellules mononuclées du sang périphérique
PSE	: Pousse-seringue électrique
QSP	: Quantité suffisante pour
SAMR	: staphylococcus aureus résistant à la méticilline

SC	: Surface corporelle
SDRA	: Syndrome de détresse respiratoire aigue
SSJ	: Syndrome de Stevens-Johnson
TAs	: Tension artérielle systolique
VES	: Volume d'éjection systolique
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Mécanismes d'action du système perforine –granzyme

Figure 2 : schéma d'activation du système « Fas Fas-ligand

Figure 3: Circulation de sFasL est médié par l'apoptose des kératinocytes, entraînant des érosions et des ulcérations cutanées diffuses

Figure 4 : Aspect précoce de nécrolyse épidermique. Bulles à toit nécrotique

Figure 5 : Aspect caractéristique de décollement de l'épiderme nécrosé

Figure 6: Aspect en linge mouillé.

Figure 7: Signe de Nikolsky : décollement épidermique provoqué par le frottement cutané

Figure 8 : Règle des neuf de Wallace

Figure 9 : la surface du décollement épidermique dans SSJ/SSJ-NET/NET

Figure 10 : SDRA, sonde d'intubation au niveau de la trachée

Figure 11 : Proposition d'algorithme chez un patient avec une infection suspectée

Figure 12 : L'environnement bactériologique de l'unité de soins des brûlés

Figure 13 : Unité de réanimation des brûlés HMIMV.

Figure 14 : Vue d'ensemble du recrutement des patients et soutien hémodynamique

Figure 15 : Grands axes de la prise en charge des états infectieux graves :

Early Goal Directed Therapy

Figure 16 : relation physiologique entre la précharge et le volume d'éjection ventriculaire

Figure 17 : Effets des variations cycliques de la ventilation mécanique sur la courbe de pression artérielle.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Prédilection génétique à la NET

Tableau 2 : Les principales molécules incriminées dans la NET.

Tableau 3: Caractéristiques cliniques distinguant entre SSJ/SSJ-NET/NET

Tableau 4 : Caractéristiques cliniques et histologiques permettant de différencier NET de la GVHa

Tableau 5 : Score SOFA

Tableau 6 : Critères d'infections nosocomiales

Tableau 7 : Comparaison des incidences des infections nosocomiales

Tableau 8 : Germes isolés chez nos 3 patients

Tableau 9 : Principaux antibiotiques prescrits lors d'une antibiothérapie probabiliste

Tableau 10 : Les précautions standards à respecter lors de soins à tout patient

Tableau 11 : Traitement de la NET/SJS par la corticothérapie.

Tableau 12 : Traitement de la NET par les IGIV.

Tableau 13 : Traitement de la NET par les IGIV sans aucune différence significative concernant la mortalité

Tableau 14 : Synthèse des recommandations thérapeutiques. (Prophylaxie thromboembolique)

Tableau 15 : Le score pronostique SCORTEN



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
OBSERVATIONS	4
OBSERVATION N° 1	5
OBSERVATION N° 2	9
OBSERVATION N°3	12
DISCUSSION	16
I.HISTORIQUE	17
II.PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE	21
III.PHYSIOPATHOLOGIE	22
1.ANOMALIES DU METABOLISME MEDICAMENTEUX	23
2.REPONSE IMMUNITAIRE	24
IV.ETIOLOGIES	30
1.Rôle des médicaments	30
2.Médicaments responsables	31
3.Médicaments incriminés chez nos patients	34
V.FACTEURS DE RISQUE	35
1.Virus de l'immunodeficiency humaine	35
2.Greffe de la moelle osseuse allogénique	35
3.Autres facteurs de risque	37
VI.DIAGNOSTIC POSITIF	37

1.Clinique	37
1.1.Les signes du début	38
1.2.Les lésions cutanées	38
1.3.Les lésions muqueuses	46
1.3.1.Les lésions oropharyngées	46
1.3.2.Les lésions oculaires	46
1.3.3.Les lésions uro-génitales et anales	47
1.4.Les manifestations extra dermatologiques	47
1.4.1.Les manifestations générales	47
1.4.2.Les atteintes viscérales	48
1.4.2.1. L'atteinte respiratoire	48
1.4.2.2. L'atteinte digestive	49
1.4.2.3 l'atteinte rénale	50
1.4.2.4. L'atteinte hématologique	51
2.Paraclinique	52
2.1.Histologie	52
2.2.Biologie	52
2.3.Radiographie thoracique	52
VII.DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	53
1.Syndrome de Stevens-Johnson	53
2.Réaction du greffon contre l'hôte	56

3.Erythème pigmenté fixe (EPF)	59
4.Epidermolyse staphylococcique	59
5.Toxic shock syndrome (TSS)	60
6.DRESS : (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)	60
7.Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG).....	61
8.Dermatose bulleuse à immunoglobulines A linéaires (DIGAL)	62
9.Erythème polymorphe	63
VIII.EVOLUTION	64
IX.COMPLICATIONS ET SEQUELLES	65
IX.1. Les séquelles muqueuses	65
IX.1.1. Les séquelles oculaires	65
IX.1.2. Les séquelles uro-génitales	66
IX.1.3. Les séquelles bucco-dentaires	67
IX.2. Les complications viscérales	68
IX.2.1. Les complications pulmonaires	68
IX.2.1.1. Œdème pulmonaire lésionnel-SDRA	68
IX.2.1.2. Pneumonie bactérienne	72
IX.2.2. Les complications rénales	72
IX.2.3. Les complications digestives	72
IX.3. Les complications infectieuses	73
IX.3.1. Définition des états infectieux	73

IX.3.2. Physiopathologie de l'infection au cours du syndrome de Lyell .	79
IX.3.2.1. Contamination endogène	79
IX.3.2.2. Contamination exogène	81
IX.3.3. Epidémiologie microbienne	83
IX.3.3.1. Ecologie bactérienne	83
IX.3.3.2. Sensibilité aux antibiotiques des principaux germes identifiés	93
IX.3.4. Surveillance de la contamination bactérienne	97
IX.3.5. Prévention des infections nosocomiales	98
X. TRAITEMENT	103
X.1. Traitement symptomatique	105
X.1.1. Attitude vis-à-vis du ou des médicaments suspects	106
X.1.2. Réanimation initiale	107
X.1.2.1. Remplissage vasculaire	107
X.1.2.2. Prise en charge de la douleur	109
X.1.2.3. Réchauffement	109
X.1.2.4. Oxygénothérapie	110
X.1.2.5. Apport nutritionnel	110
X.1.2.5.1. Choix de la voie de nutrition	110
X.1.2.5.2. Besoins en énergie et macronutriments	112
X.1.2.4.3. Besoins en micronutriments	115

X.2. Traitement local	116
X.2.1. Principe des soins cutanés	117
X.2.2. Principe des soins muqueux	118
X.2.3. Balnéothérapie	120
X.3. Traitement de fond	121
X.3.1. Corticothérapie systémique	121
X.3.2. Immunoglobulines intraveineuses (IGIV)	125
X.3.3. Inhibiteurs de la TNF α	130
X.3.4. Immunosuppresseurs	131
X.3.5. Plasmaphérèse	132
X.4. Prise en charge du choc septique	135
X.5. Prévention de l'ulcère de stress	154
X.6. Prophylaxie thromboembolique	155
XI.PRONOSTIC	158
CONCLUSION	160
RESUME	163
BIBLIOGRAPHIE	167



INTRODUCTION

Le syndrome de Lyell ou Nécrolyse Épidermique Toxique (NET) est une urgence dermatologique caractérisée par une nécrose aiguë de l'épiderme excédant 30% de l'aire corporelle à la différence du syndrome de Stevens-Johnson (SJS) qui touche moins de 10% de la surface corporelle.

C'est une affection rare, son incidence est faible de 1 à 2 cas par million d'habitants par an, (11) mais elle s'accompagne d'une mortalité élevée qui varie entre 25 et 50%. Elle atteint surtout l'adulte mais peut se voir à tout âge.

Plusieurs facteurs génétiques, immunologiques et viraux sont supposés être impliqués dans la physiopathologie du syndrome de Lyell, mais qui reste encore mal élucidée. (5-12)

Le plus souvent d'origine médicamenteuse, les principaux groupes médicamenteux impliqués sont les sulfamides antibactériens, les anticonvulsivants, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et la névirapine. (11)

Cependant, d'autres étiologies, y compris l'infection, les tumeurs malignes, et la vaccination peuvent exister. Les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine ont une incidence plus élevée de la NET. (11-12)

La nécrolyse se traduit cliniquement par un érythème généralisé et un décollement épidermique avec signe de Nikolsky et des lésions muqueuses. (4) La fièvre est présente et l'état général est gravement altéré, ainsi qu'une atteinte multiviscérale. (5)

Sur le plan histologique, le syndrome de Lyell se caractérise par une nécrose des kératinocytes et une altération de la jonction dermoépidermique associés à un infiltrat cellulaire. (12)

Les manifestations ophtalmologiques et pulmonaires sont fréquentes et laissent des séquelles chez 50 % des survivants.(12)

La cause la plus fréquente des décès est le choc septique, nécessitant une antibiothérapie bien adaptée et une meilleure mise en condition. (2)

La prise en charge précoce des patients dans les unités de soins intensifs pour grands brûlés a amélioré le taux de mortalité. (11)

Nous rapportons les observations de trois patients âgés respectivement de 83,61 et 73 ans avec syndrome de LYELL compliqué de choc septique colligés au service de réanimation des grands brûlés de l'hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat.

L'objectif de ce travail est de :

Montrer que la gravité du syndrome de LYELL est déterminée par l'installation du choc septique. En associant les données de nos observations avec celles de la littérature.



OBSERVATION N° 1 :

Il s'agit de Madame A.S âgée de 61 ans admise au service de réanimation des grands brûlés de l'hôpital Militaire d'Instruction Med V de Rabat pour une éruption cutanée étendue extensive.

On trouve dans ses antécédents un mois auparavant une kératite par le Sulfaméthoxazole-Triméthoprimé pendant un mois.

Huit jours avant son admission, la patiente avait développé un érythème localisé au niveau des membres supérieurs et s'étendant progressivement sur le reste du corps avec une sensation de mal de gorge, ce qui a motivé une consultation chez un médecin généraliste qui lui a prescrit une antibiothérapie à base d'amoxicilline et d'acide clavulanique.

Aucune amélioration clinique n'est apparue, bien au contraire, l'état de la patiente s'est compliqué avec apparition de bulles et de vésicules, en plus d'un œdème généralisé.

Cette situation a conduit la malade à une consultation au service de dermatologie du Centre Hospitalier Universitaire Ibn Sina de Rabat où des soins locaux ont été prodigués et le diagnostic d'une nécrolyse épidermique toxique (NET) a été établi.

La patiente est alors évacuée vers le service de réanimation des grands brûlés de l'hôpital Militaire.

A son admission, la patiente était consciente, la fréquence cardiaque (FC) à 65bat/min, la tension artérielle (TA) : 140/73 mm Hg, la température à 37°C, la saturation en oxygène (SaO₂) à 96 %, la fréquence respiratoire (FR) à 19 cycles/min.

L'examen cutané retrouve des lésions maculaires et maculo-papuleuses qui touchent le visage, le thorax et les membres inférieurs avec signe de Nikolsky (décollement de l'épiderme en zone saine sous la pression du doigt), l'évaluation de la surface cutanée atteinte est de 70 %.

Le diagnostic du syndrome de Lyell au sulfaméthoxazole-Triméthoprim est alors confirmé et le cas a été signalé au centre de pharmacovigilance.

Examen ophtalmologique retrouve une conjonctivite allergique avec sécheresse oculaire, une acuité visuelle conservée et une cornée indemne.

Absence de lésions muqueuses à l'examen gynécologique.

Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

▪ **Biologie :**

- NFS normale
- Ionogramme normal
- CRP = 180 mg/l
- Taux de procalcitonine > 0.5 µg/l et tend vers des résultats largement supérieurs.
- Albuminémie < 20g/l

- Le bilan de la coagulation est normal : Plaquettes = 180 000 /mm³, TP=90%, TCA= 32s.
- Un prélèvement de sang pour hémoculture s'est révélé négatif.

Conduite à tenir :

- Monitoring hémodynamique et respiratoire
 - Surveillance horaire de la diurèse, la température, la FR, FC et la SaO₂.
 - Oxygénothérapie à 5l/min
 - Réanimation hydroélectrolytique
 - Alimentation parentérale
 - Prévention de la maladie thromboembolique par **Héparine 0.4mg/24h**
 - Prévention de l'ulcère de stress par **Oméprazole 40 mg/24h**.
 - Perfusion d'albumine à 20%.
- **Traitement des atteintes oculaires :**
- Prévention des infections ophtalmologiques par l'acide fucidique et l'hexamidine
 - Réduction de la sécheresse oculaire par le carbomère.
- **Les soins cutanés**
- Application de pansements à base d'antiseptiques non irritants.
 - Application quotidienne de la Biafine et des gazes paraffinés
 - Balnéothérapie quotidienne.

L'évolution était marquée par l'installation d'une tachycardie à 130, SaO₂ à 93%, la température à 40°C, une oligurie, tension artérielle était à 80/40 mmHg.

La CRP =200 mg/l, le taux des globules blancs = 20 000/mm³, PNN = 15 650 /mm³.

L'hypotension artérielle ne répondait pas au remplissage, ce qui a nécessité l'administration de la Noradrénaline

C'était un choc septique à *Klebsiella pneumoniae* retrouvée dans les hémocultures.

Une antibiothérapie adaptée à l'antibiogramme à base d'Amikacine, Vancomycine et Moxifloxacine a été instaurée.

L'hyperglycémie franche à 18 mmol/l et hypokaliémie à 3 mmol/l nécessitant un suivi quotidien de la glycémie capillaire, la réalisation de l'ECG et une perfusion de KCl.

Le suivi ophtalmologique a révélé des complications sous forme de conjonctivite fibrosante, brûlure des deux paupières et un symblépharon (adhérence entre la membrane conjonctive des paupières et la membrane conjonctive qui recouvre le globe oculaire) qui a suscité la mise en place d'un conformateur.

La nutrition artificielle a permis un gain en matière de régénération cutanée.

L'évolution était favorable après une durée d'hospitalisation de 20 jours.

OBSERVATION N° 2:

Il s'agit d'un patient âgé de 83 ans admis au service de réanimation des grands brûlés de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat pour éruption cutanée.

On retrouve dans ses antécédents un tabagisme chronique, une ischémie aiguë des membres inférieurs, une insuffisance rénale aiguë nécessitant un traitement par furosémide et dialyse par cathéter fémoral, un Œdème aigu des poumons, une tumeur du bas rectum traitée par radiothérapie et port de prothèse aorto-bifémoral nécessitant un traitement préventif par l'aspirine.

Quelques jours avant la survenue des événements cutanés, le patient faisait des séances hebdomadaires de dialyse rénale suite à laquelle il a contracté une infection nosocomiale sur cathéter artériel fémoral qui a nécessité un traitement à la pipéracilline-tazobactam.

A son admission, le patient présentait un trouble de conscience, il était fébrile à 39°C avec une instabilité hémodynamique avec une hypotension artérielle : 80/40 mm Hg ne répondant pas au remplissage vasculaire, une tachycardie à 95 battements/minutes, SaO₂= 90 % Et une oligoanurie.

A l'examen cutané, un décollement épidermique de 30 % de la surface cutanée touchant le cou, le dos, les mains, le thorax et s'étendant jusqu'aux jambes avec signe de Nikolsky positif.

Le diagnostic du syndrome de Lyell à la pipéracilline-tazobactam a été confirmé et a été signalé au centre de pharmacovigilance avec d'emblée un choc septique.

Examen des muqueuses oculaire et génitale était sans particularités.

Le reste de l'examen clinique est sans particularité

Examens complémentaires :

- NFS : Anémie à 8g/dl et hyperleucocytose $18\ 600/\text{mm}^3$
- Urémie et créatinine largement supérieures à la norme
- Clairance rénale effondrée à $26\ \text{ml}/\text{min}/1.73\cdot\text{m}^{-2}$
- Hyperglycémie à 1,65 g/l
- Hypokaliémie à 2.5 mmol/l
- Albuminémie < 20g/l
- CRP à 196 mg/l et procalcitonine à 2 µg/l
- Bilan de la coagulation normal
- L'hémoculture : a révélé une infection à *Escherichia coli* et *Enterobacter cloacae*.

Notre conduite à tenir était d'instaurer un remplissage vasculaire et l'administration de noradrénaline tout en assurant un suivi hémodynamique et respiratoire avec contrôle horaire de la diurèse, la FC, la TA et la température, avec :

- Oxygénothérapie à 5 l/min
- Apport d'eau et d'électrolyte (KCl) permettant de régulariser la kaliémie
- Alimentation parentérale : Oliclinomel 1 flacon/jour

La prévention de l'ulcère de stress était assurée par Oméprazole 40 mg/jour en intraveineux et la prévention des maladies thromboemboliques par Héparine à bas poids moléculaire Enoxaparine 40 mg/j en sous cutané.

Le patient a également bénéficié d'une perfusion quotidienne d'albumine à 20% qui a permis de rétablir l'albuminémie.

La prise en charge de l'infection par une antibiothérapie adaptée à l'antibiogramme à base d'imipénème et de moxifloxacine.

Les soins cutanés par l'application quotidienne de pansements et une balnéothérapie avec prévention d'escarre par un changement de position et friction des zones d'appui.

Une séance d'hémodialyse de 4 heures a permis de rétablir les valeurs homéostatiques

Mesure de la glycémie capillaire était effectuée toutes les 4 heures.

L'état de santé du patient a évolué vers une pancréatite aigüe avec une élévation du taux d'amylasémie et de lipasémie, le score de Ranson à 4, un stade D de Balthazar à la classification scannographique.

La réanimation adaptée, la mise en place d'une sonde nasogastrique, l'instauration d'un traitement par inhibiteur de pompe à protons et la poursuite du traitement antibiotique à base d'imipénème et moxifloxacine a permis l'amélioration de l'état de santé du patient.

La nutrition parentérale a permis un gain en matières protéiques et une régénération de l'épiderme et l'antibiothérapie s'est avérée efficace.

Le suivi par l'endocrinologue a permis une correction de la glycémie, l'état du patient s'est amélioré avec guérison après une durée d'hospitalisation de 10 jours.

OBSERVATION N°3 :

Patient âgé de 71ans, père de trois enfants admis au service de réanimation des grands brûlés de l'hôpital Militaire d'Instruction Med V de Rabat pour une éruption cutanée étendue qui évolue depuis 3 jours .

On trouve dans ses ATCD un tabagisme depuis 50 ans une cardiopathie ischémique depuis 4ans, pour laquelle il a été mis sous Sintrom* (AVK), Coronat* 6,25 (B bloquant), Redlip* (Statine), Triatec* (IEC), une BPCO. Une Néphrectomie depuis 40 ans pour une néphropathie non documentée.

Prise de Rinomicine* pour un syndrome grippal.

Le début de la symptomatologie remonte à trois jours de son admission, par l'apparition de lésions cutanées maculaires et bulleuses étendues associé à un décollement de 30% de la surface cutanée.

L'examen à l'admission retrouve un Patient conscient, fébrile à 39°C.

Le patient est eupnéique, sa fréquence respiratoire est à 17 cycles/min.

La pression artérielle chiffrée à 150/85 mmHg, la fréquence cardiaque à 80 bat/min.

L'examen cutané retrouve des lésions maculaires, vésiculeuses et bulleuses diffuses associées à un décollement épidermique, touchant la tête, le cou, les mains, la face antérieure du tronc, la surface de décollement est de 30% avec signe de Nikolsky positif.

On a noté une absence de lésions ou d'érosions muqueuses lors de l'examen ORL, oculaire, uro-génital et anal.

L'examen pleuropulmonaire retrouve des râles ronflants bilatéraux à l'auscultation et un hippocratisme digital. Le reste de l'examen était sans particularités.

Le diagnostic du syndrome de Lyell à Rinomicine (paracétamol) est retenu et a été signalé au centre de pharmacovigilance.

Le bilan biologique met en évidence une hyperleucocytose modérée à 10200 éléments/mm à PNN, sans anémie (HB = 14g/dl), un syndrome inflammatoire avec une CRP à 89.2 mg/L. La Glycémie est à 1.46 g/l, la fonction rénale est normale, l'Albuminémie à 38g/l.

Il n'existe pas de troubles hydro électrolytiques.

Le bilan d'hémostase était normal (TP : 77% TCA : 29 secondes)

On a mis en place un monitoring hémodynamique et respiratoire avec la surveillance horaire de la diurèse, la température, la FR, FC et la SaO₂, le remplissage vasculaire par le sérum salé 9 ‰ 500 ml/4h. L'alimentation parentérale est mise en route par Oliclinomel 1 poche/jr.

La prophylaxie thromboembolique est assurée par HBPM 0.4ml/24h et la prévention de l'ulcère de stress par l'oméprazole 40 mg /24h avec la poursuite de son traitement initial.

Les soins cutanés reposaient sur l'application de pansements à base d'antiseptiques non irritants, l'application quotidienne de la Biafine et des gazes paraffinés. Le patient a bénéficié d'une balnéothérapie quotidienne.

A J 3 de son hospitalisation, l'état du patient s'est aggravé par l'installation de trouble de conscience et d'une détresse respiratoire aiguë avec des signes de lutte et polypnée (Fréquence respiratoire à 30 cycles/min) et une instabilité hémodynamique : désaturation brutale avec tachycardie à 130 bat/min, hypotension artérielle à 80/50 mmhg qui ne répondait pas au remplissage vasculaire nécessitant l'administration de noradrénaline en PSE.

Le patient était fébrile à 40°C. La diurèse s'est effondrée est devenue < 0.5ml/kg/h.

La gazométrie sanguine montre une hypoxie et une acidose : Pao₂=76mm Hg.

Le pH à 7.31. Reserve Alcaline : 18 mmol/l. Lactatémie = 4mmol/l.

La CRP était élevée à 242.5 mg/L.

La fonction rénale altérée avec un taux d'urée à 0.79 g/l et de créatinine à 11 mg/l.

Hyperkaliémie : 6 mmol/L

Albuminémie à 22 g/l

Glycémie à 3 g/l

Cytolyse hépatique avec : ASAT : 870 U/l et ALAT : 213 U/l

Hyperlactatémie à 4.1 mmol/l

Le bilan a révélé également une neutropénie à 3100 éléments/mm³ et une anémie à 12 g/dl.

Bilan d'hémostase : TP : 47% TCA : 35.3s

On a complété par une radiographie thoracique qui montrait une surcharge hilare bilatérale.

A noter qu'on a éliminé l'origine cardiaque de la détresse respiratoire devant : ECG normal + taux de troponine normal, échographie transthoracique également réalisée et revenue sans particularités.

Devant l'aggravation de la détresse respiratoire une deuxième radiographie thoracique a été faite objectivant un poumon blanc (atélectasie) du poumon gauche conduisant à la réalisation d'une fibroscopie bronchique montrant un décollement de l'épithélium pulmonaire, une hémorragie alvéolaire avec obstruction bronchique, l'examen cytbactériologique d'une aspiration bronchique qui a révélé la présence de coccobacilles (*Acinetobacter baumannii*) et de BGN (*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus Mirabilis*)

Des prélèvements bactériologiques avec antibiogrammes ont été réalisés: Une Hémoculture qui met en évidence la présence de BGN, à l'identification il s'agissait de *Klebsiella pneumoniae* et *Proteus Mirabilis*, et la réalisation de culture d'un cathéter central met en évidence la présence de BGN (Identification : *Proteus Mirabilis*).

Le patient a été intubé et ventilé, et il ne s'est pas amélioré malgré la ventilation mécanique.

Il s'agissait d'un choc septique à point de départ cutané et pulmonaire, associée à une atteinte pulmonaire spécifique du syndrome de Lyell.

On a mis en route une antibiothérapie adéquate à base de :

Imipénème 1g/8h, Amikacine 500 mg/12h, Teicoplanine 400mg/24h

L'aggravation de l'état hémodynamique et respiratoire conduisant au décès dans un tableau de défaillance multi viscérale.



I. HISTORIQUE :

En 1922, **ALBERTMASON STEVENS** et **FRANK CHAMBLISS JOHNSON** avaient rapporté deux observations d'enfants présentant une éruption cutanée disséminée fébrile associée à une stomatite érosive et une atteinte oculaire sévère. Les lésions cutanées étaient faites de macules discrètes rouges foncées, comprenant parfois un centre nécrotique. Plus tard le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) a été assimilé à l'érythème polymorphe (EP) majeur.

En 1956, **ALANLYELL** dermatologue écossais, introduit le terme de **nécrolyse épidermique toxique**, sous laquelle il décrit quatre adultes présentant une perte extensive de l'épiderme due à une nécrose, menant ainsi à une mise à nu du derme.

En réalité, la publication originale portait sur trois pathologies distinctes : l'érythème pigmenté fixe (EPF) généralisé, l'épidermolyse staphylococcique d'origine toxique et le syndrome de Lyell ou nécrolyse épidermique toxique (NET).

LYELL ne fit d'abord aucun rapprochement clinique, car les patients de **STEVENS ET JOHNSON**, ne présentaient ni bulles, ni décollement épidermique.

En fait, il apparut très vite que la NET et le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) étaient des maladies proches : atteinte muqueuse souvent superposable. Ultérieurement, on a noté que les mêmes médicaments pouvaient induire tantôt un SSJ, tantôt une NET et qu'un syndrome de Steven Johnson pouvait souvent s'aggraver progressivement et prendre l'aspect d'un syndrome de Lyell.

En 1967, LYELL séparait définitivement les cas d'origine médicamenteuse chez l'adulte, de ceux dus à une toxine staphylococcique exfoliante chez l'enfant.

En 1992, un groupe d'experts internationaux a proposé une classification unanime qui a permis de séparer l'érythème polymorphe (EP) du spectre SSJ/NET :

- L'EP bulleux : associe un décollement cutané inférieur à 10% de la surface cutanée (SC) et des cocardes typiques.
- Le SSJ : associe un décollement cutané inférieur à 10% SC et des cocardes atypiques et planes et non palpables, et des macules érythémateuses purpuriques étendues.
- Le syndrome frontière SSJ/NET : associe un décollement cutané compris entre 10% et 30% de la SC, des cocardes atypiques et planes et des macules érythémateuse purpuriques étendues.
- La NET avec macules associe un décollement cutané supérieur à 30% de la SC, des cocardes atypiques planes et des macules érythémateuses purpuriques étendues.
- La NET sans macules avec un décollement cutané supérieur à 10% de la SC en lambeaux sans autres lésions.

Les formes muqueuses pures d'EP et de NET constituent cependant la limite de cette classification. Plusieurs études récentes ont confirmé l'intérêt de cette nouvelle classification.

La première a testé cette classification sur 76 malades et a permis de montrer qu'il existait bien une corrélation entre l'aspect clinique et l'étiologie, à savoir que l'EP est plus souvent d'origine infectieuse, en particulier herpétique, alors que la NET est quasiment toujours liée à une étiologie médicamenteuse.

Cette distinction étiologique semble à l'heure actuelle acceptée par la quasi-totalité des auteurs.

D'autres études ont mis en évidence des différences histologiques entre EP et NET.

Une étude rétrospective de 38 cas a montré que dans l'EP il existe moins de nécrose épidermique, un infiltrat inflammatoire dermique plus important et une exocytose plus importante que dans la NET et inversement.

Une autre étude portant sur 111 cas a également montré des différences histologiques entre EP et SJS/NET.

Celle-ci retrouvait un infiltrat lymphocytaire plus dense et une extravasation érythrocytaire plus importante dans l'EP que dans le SJS et la NET.

Enfin, une troisième étude histologique et immunohistochimique est venue confirmer qu'il existait bien un infiltrat inflammatoire différent en nature et en densité entre NET et EP.

Ainsi, il est désormais possible de séparer l'EP du spectre SJS/NET grâce à des critères étiologiques, cliniques et histologiques.

En **1993**, une revue de la littérature anglophone et francophone a permis de dresser une liste de 146 médicaments responsables de NET. Depuis cette date, de nombreux autres médicaments ont été rapportés.

En **1995**, les résultats d'une étude prospective européenne de type cas-témoins (étude SCAR) ont permis de préciser au mieux la responsabilité de ces médicaments dans la NET.

En comparant les médicaments utilisés chez 245 cas de SJS ou de NET aux médicaments utilisés par 1 147 témoins, cette étude a permis de montrer que le risque de NET était important lors de l'utilisation des sulfamides antibactériens, des anticonvulsivants et en particulier la carbamazépine, et le phénobarbital, des AINS de type oxicam, de l'allopurinol, de la chlormezanone (retirée du marché) et curieusement des corticoïdes.

Depuis **1996**, deux nouvelles molécules semblent être associées à un risque élevé de SJS/NET, la névirapine et la lamotrigine.

D'exceptionnels cas de **NET** ont été attribués à des infections bactériennes sévères.

Il a fallu attendre les années **2000** pour avoir de grandes avancées dans le domaine de la connaissance de l'étiopathogénie du syndrome de Lyell grâce aux techniques d'immunomarquage de la membrane des lymphocytes sur des biopsies cutanées de NET. (9)

On a pu constater par la suite que le syndrome de Lyell se complique souvent de choc septique. En 2016, une étude a été publiée menée à Dr. Hasan Sadikin General Hospital Bandung en Indonésie, sur 57 patients avec un syndrome de Lyell, à partir du 1er Janvier 2009 au 31 Décembre 2013, en Indonésie.

Tous les cas ont été causés par des médicaments tels que le paracétamol (16,56%) , la carbamazépine (7 %) , l'amoxicilline (5,73%) , l'ibuprofène (4,46%) , la rifampicine (3,18%) , et trihexyphénidyle (3,18%).

Tous les patients ont reçu une corticothérapie (100%) Sept à partir de 57 patients (12,28 %) sont décédés ; 5 cas ont développé **un choc septique** et 2 cas ont développé une insuffisance respiratoire. (14)

II. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE :

Il s'agit d'une maladie exceptionnelle observée dans le monde entier. (2-4)

Dans de nombreux pays, l'incidence du syndrome de Lyell a été évaluée à environ 1 à 2 cas par million d'habitants par an avec environ 120 cas par an en France. (2)

En Europe, l'incidence conjointe de la nécrolyse épidermique (SJS/TEN) est de 2 cas par million d'habitants par an. (2)

Elle pourrait être plus élevée dans certains pays, par exemple à Taiwan, pour des raisons génétiques (forte prévalence de groupes HLA favorisant, très rares en Europe).

Elle survient à tout âge. Le risque augmente au-delà de la quarantaine. BASTUSJI- GARIN rapporte une incidence 2,7 fois plus élevée chez les sujets de plus de 65 ans que dans une population plus jeune. (4) Les personnes âgées présentent un terrain fragile souvent polymédicamenté, ce qui est le cas chez nos patients.

La littérature rapporte une légère prédominance féminine avec un sexe ratio de 0,6, (4) sauf pour les patients atteints de SIDA.

Ainsi, Saka dans une étude rétrospective portant sur 89 patients a trouvé une prédominance féminine de 70%. (73)

Sanmarkan dans une étude rétrospective portant sur 25 patients a trouvé une prédominance féminine de 64%. (74)

Bahar dans une étude prospective sur 5 ans et portant sur 82 patients a trouvé au contraire une prédominance masculine (46% des cas). (75)

Au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), l'incidence de nécrolyse épidermique toxique est 100 à 1000 fois plus élevée que dans la population générale, avec environ 1 cas pour mille par an dans la population VIH-positif. Dans une étude de patients séropositifs de la région parisienne à la fin des années quatre-vingt et au début des années nonante, 15 cas de NET ont été signalés chez des patients atteints du SIDA par rapport à 0,04 cas attendus. (17)

III. PHYSIOPATHOLOGIE :

La physiopathologie de la NET est mal connue, obéit à des mécanismes multiples et variés, correspondant à des réactions inattendues et inexplicables par les propriétés pharmacologiques du produit. Elles sont imprévisibles, graves et ne dépendent pas de la posologie. (15)

La pathogénie du syndrome de Lyell associe des mécanismes immunologiques à une toxicité directe du médicament, favorisée par des anomalies du métabolisme médicamenteux d'origine génétique ou virale (15).

1. ANOMALIES DU METABOLISME MEDICAMENTEUX :

Un métabolisme anormal médicamenteux, d'origine génétique ou virale favorisant l'accumulation exagérée dans l'organisme de la molécule mère et /ou des métabolites réactifs, pourrait expliquer la pathogénie de la NET (26).

Les sujets acétyleurs lents font plus de réactions aux médicaments. En effet, un génotype d'acétylation lente prédispose à des réactions secondaires à certains médicaments (27). Ces métabolites réactifs pourraient alors, s'ils ne sont pas détoxifiés par la glutathion -S- transférase, être toxiques pour les cellules épidermiques directement, ou en se conjuguant à des protéines porteuses (28-29). L'existence d'un déficit acquis en glutathion au cours du SIDA pourrait expliquer en partie la prévalence élevée des toxidermies sur ce terrain (30).

Certains allèles du complexe d'histocompatibilité HLA pourraient être liés à une susceptibilité accrue de développer une NET (Figure 7). Ces prédispositions génétiques dépendent des manifestations observées, du groupe ethnique dans lequel elles sont observées et du médicament en cause. Le sérotype HLA B-75 a été rapporté comme pouvant augmenter le risque de développer une NET à la carbamazépine, mais cela uniquement chez les patients asiatiques. Une augmentation des fréquences du génotype HLA B 1502 a été démontrée dans certains groupes ethniques comme les sujets ayant des ancêtres chinois Han pour le syndrome de Lyell à la carbamazépine. En revanche, ce génotype n'était pas retrouvé chez les sujets japonais ou caucasiens ayant une NET à la carbamazépine. Parmi les chinois Han, le génotype HLA B 1502 pourrait aussi être associé à la NET à la lamotrigine. Chez les patients japonais, c'est le génotype HLA B15 11 dont la présence pourrait augmenter le risque de

développer une NET à la carbamazépine. (33-34) Dans la population européenne, ce serait le HLA A3101 qui serait statistiquement lié aux hypersensibilités graves à la carbamazépine. (33-34)

Présentation clinique	Médicament	Allèles HLA	Groupe ethnique
Syndrome de Lyell	Abacavir	B 57 01	
Syndrome de Lyell	Carbamazépine	B 15 02	Chinois han ou Thaïs (ni dans les groupes Japonais ni Caucasiens)
Syndrome de Lyell	Carbamazépine	B 15 11	Japonais
Syndrome de Lyell	lamotrigine	B 15 02	Chinois Han
Syndrome de Lyell	Allopurinol	B 58 01	Chinois Han, Japonais, Européens

Tableau 1 : Prédiposition génétique à la NET (34)

Enfin, la mise en évidence des taux sériques très élevés de médicaments de plusieurs cas de syndrome de Lyell fournit des arguments supplémentaires pour s'intéresser au métabolisme systémique et cutané du médicament chez ces patients (30-31).

2. REPONSE IMMUNITAIRE :

Aucune relation immunologique n'a pu être mise en évidence dans le syndrome de Lyell, et l'hypothèse d'une hypersensibilité retardée repose uniquement sur des arguments indirects :(17)

- le délai entre la prise médicamenteuse et l'apparition des premiers signes cutanés (12 à 14 jours en moyenne après la première prise),moins de deux jours ou quelques heures dans les rares réintroductions , suggère une sensibilisation primaire ou une mémoire immunologique .

- L'association du syndrome de Lyell à certains groupes de maladies auto-immunes notamment au lupus érythémateux disséminé, la polyarthrite rhumatoïde, le Crohn, la rectocolite hémorragique, et certaines collagénoses ont été plusieurs fois rapportés.

- La survenue fréquente d'un syndrome sec dans les suites du syndrome de Lyell, sont également des arguments en faveur d'une réaction immune (18).

- les similitudes histologiques et immunologiques avec la réaction du greffon contre l'hôte (GVH) aiguë cutanée ; la réponse immune au cours de la NET semble être proche de la réaction cytotoxique à médiation cellulaire observée au cours des GVH aiguës cutanées avec aspects histologiques de satellite cell necrosis qui correspondent à des lymphocytes accolés aux kératinocytes nécrosés. (72)

- la nature de l'infiltrat cutané est très évocatrice d'un mécanisme immun cytotoxique à médiation cellulaire ; l'infiltrat dermique est majoritairement constitué de lymphocytes CD4+ (helper) alors que l'épiderme et le liquide de bulles sont envahis par des lymphocytes cytotoxiques CD8+ activés.

- la positivité de certains tests in vitro et in vivo plaide aussi pour un processus immun.

Les anticorps cytotoxiques ne participent probablement pas à la destruction épidermique. En effet, l'immunofluorescence cutanée directe est habituellement négative.

L'hypothèse d'une réaction cytotoxique à **médiation cellulaire** contre les cellules épidermiques est plus plausible, la nécrolyse épidermique est due à une apoptose des kératinocytes probablement d'origine multifactorielle (16) :

- La cytotoxicité des cellules T CD8 infiltrant l'épiderme et libérant des perforines et des granzymes qui entraînent un élargissement des pores membranaires des kératinocytes (20)
- L'activation des récepteurs (death receptors) transmembranaires pouvant transmettre rapidement le signal de mort cellulaire par apoptose. Parmi ces « death receptors », le système (Fas et Fas ligand) est l'un des puissants inducteurs d'apoptose.

Une avancée importante a été apportée par le groupe d'ABER et autres qui a montré que :

- Les fragments d'épiderme nécrosé des patients atteints de NET induisaient in vitro l'apoptose de lignées cellulaires permissives
- Les kératinocytes des lésions exprimaient non seulement le Fas (comme tout kératinocyte normal), mais également le Fas–ligand, cette double expression permet le « suicide collectif » des cellules épidermiques (21)
- L'incubation des cellules avec de fortes concentrations d'immunoglobulines, prévenait leur apoptose au contact des kératinocytes de la NET exprimant le Fas-ligand, en raison d'un blocage du récepteur Fas par immunoglobulines. (22)
- Ceci a montré à la fois le rôle important de la voie « Fas Fas-ligand » dans l'apoptose qui caractérise la NET (23), et a donné l'espoir thérapeutique par les immunoglobulines intraveineuses à fortes doses. (24)

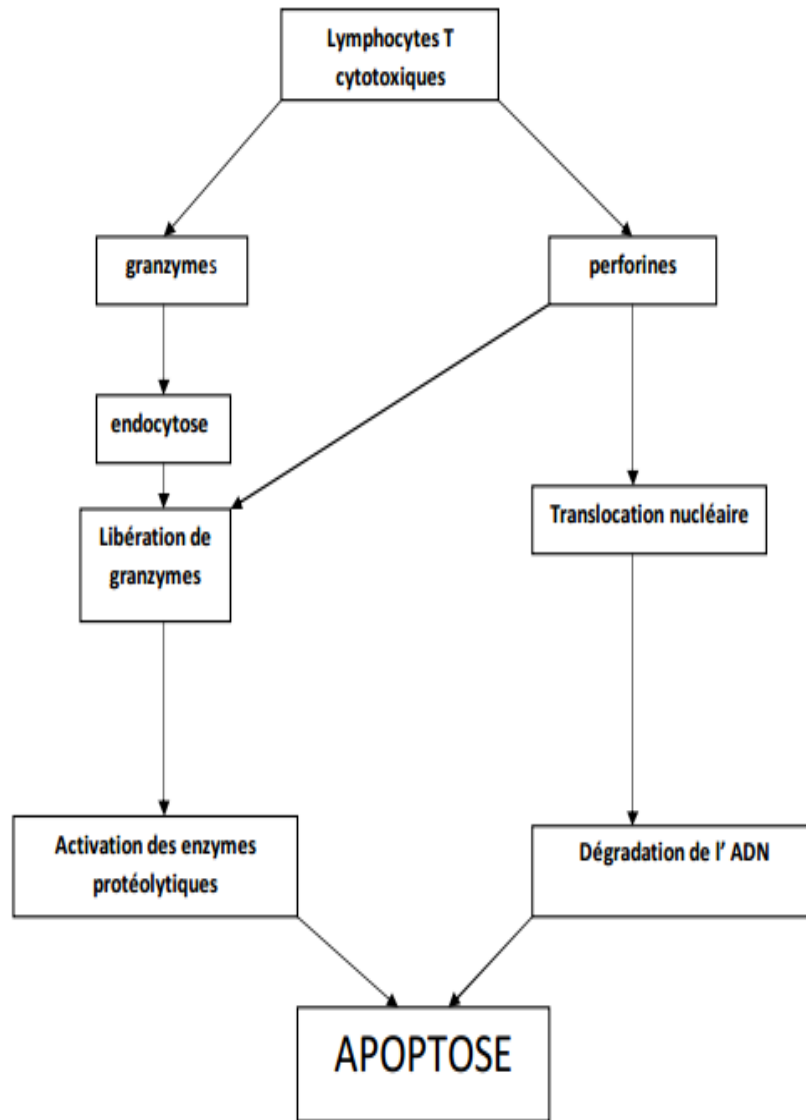


Figure 1 : Mécanismes d'action du système perforine –granzyme (20)

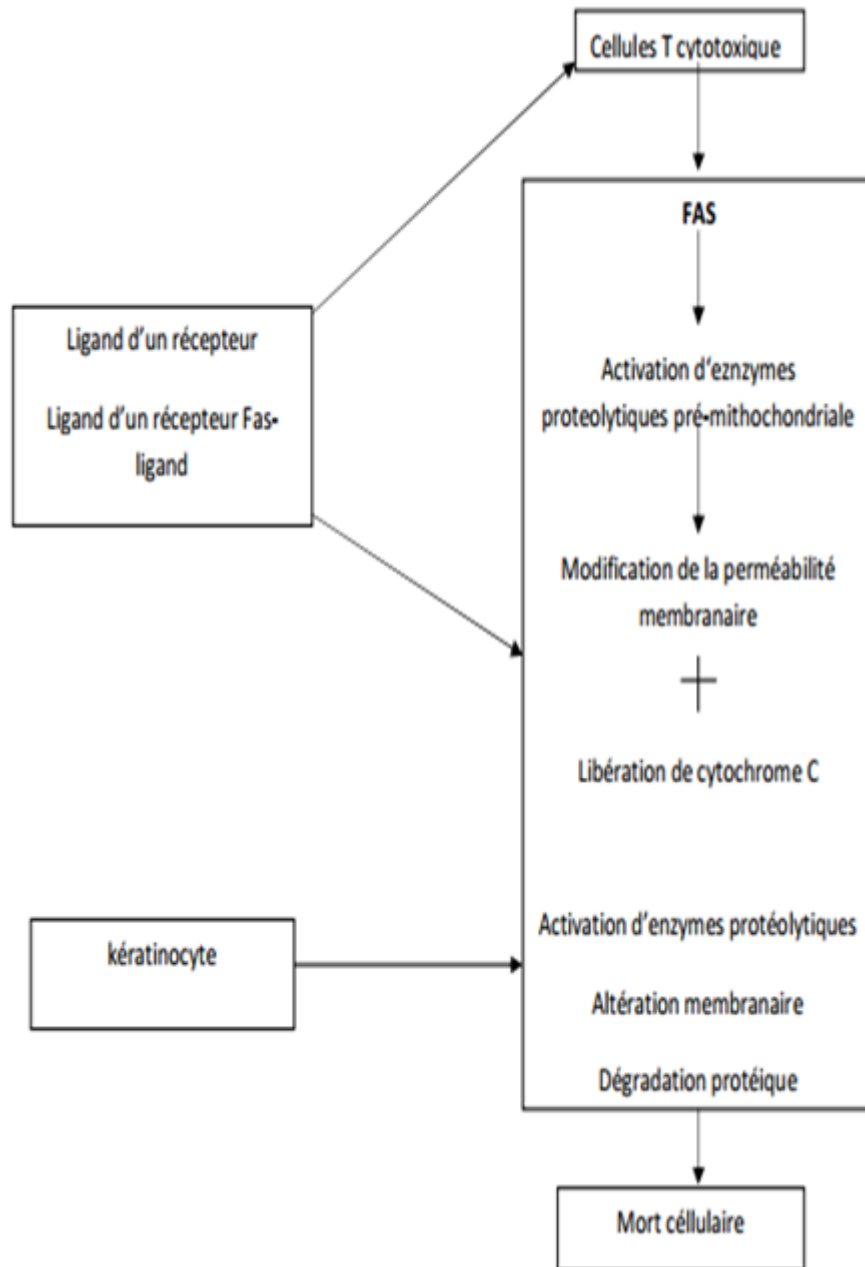


Figure 2 : schéma d'activation du système « Fas Fas-ligand » (21)

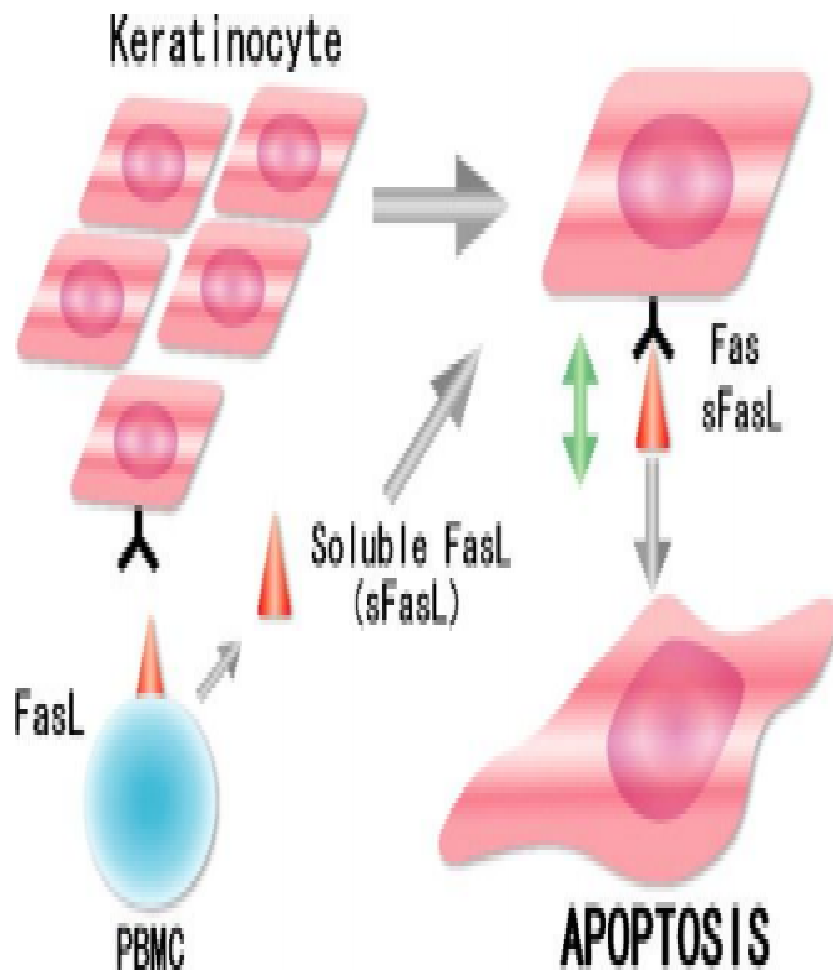


Figure 3: Circulation de sFasL est médié par l'apoptose des kératinocytes, entraînant des érosions et des ulcérations cutanées diffuses. (23)

Donc deux hypothèses sont proposées pour expliquer l'apoptose des kératinocytes suite au contact avec un médicament non toléré. La première présume que les lymphocytes T CD8 sont activés, ce qui entraîne une libération de granzyme B et de perforine.

La deuxième hypothèse postule que l'apoptose des kératinocytes résulte d'un engagement de Fas-ligand avec le récepteur Fas. Les immunoglobulines intraveineuses bloquent la cascade Fas et sont pour cette raison proposées dans le traitement de la NET. (33)

IV. ETIOLOGIES :

1. Rôle des médicaments :

La principale cause de la NET est médicamenteuse, ce n'est cependant pas la seule cause car toutes les grandes séries ont rapporté quelques cas survenus sans aucune prise médicamenteuse.

De nombreux médicaments ont été rapportés comme responsables de NET.

La recherche du médicament responsable, chez des patients souvent poly médicamenteux impose une enquête méticuleuse : un interrogatoire répété du patient, de son entourage et de ses médecins, une étude des ordonnances et vérification de leur prise effective (35).

Les médicaments responsables, doivent être pris au sens large, des additifs alimentaires, des herbes traditionnelles et des insecticides ont été suspectés dans quelques cas (36).

En pratique, l'identification du médicament responsable est une démarche importante car son éviction rapide est un facteur de bon pronostic au cours de l'évolution du syndrome de Lyell. (41)

2. Médicaments responsables :

- Les médicaments suivants exposant à un risque très élevé de la NET :

- lorsqu'ils sont utilisés sur **une courte durée**, on distingue:

Les différentes classes d'antibiotiques en particulier : les sulfamides : le sulfaméthoxazole- triméthoprim, les aminopénicillines, les céphalosporines et les quinolones. (17-37)

- Et lorsqu'ils sont pris pour une **longue durée** : (17-37)

-Les anticonvulsivants comme la phénytoïne, le phénobarbital, la carbamazépine et l'acide valproïque, la lamotrigine.

Mockenhaupt et al. ont pu montrer que presque tous les cas de NET ont été développés dans les 60 jours suivant l'utilisation des médicaments antiépileptiques, et que le risque de développer NET pour 10 000 nouveaux utilisateurs a augmenté de façon significative pour la carbamazépine (1,4 cas par 10 000 utilisateurs) , la lamotrigine (2.5), le phénobarbital (8.1) et la phénytoïne (8.3). L'incidence de l'acide valproïque a été faible par rapport à d'autres médicaments antiépileptiques avec 0,4 cas par 10 000 utilisateurs. (37)

A côté des anticonvulsivants, on trouve Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens, l'allopurinol, les corticostéroïdes et la névirapine.

La névirapine semble être responsable de plusieurs cas de NET, avec une incidence comprise entre 0,3 et 1%. (39), un cas de NET a été rapporté se produisant après 4 ans de traitement par la névirapine, l'augmentation soudaine des taux plasmatiques du médicament avec le taux élevé de CD4 et la charge virale indétectable, a créé une tempête parfaite pour le développement de NET chez ce patient. (40)

Cependant le plus grand risque d'induction de NET pour ces médicaments se produit au cours des 2 premiers mois de traitement avec une forte baisse de l'incidence par la suite. (37)

Bien que ces médicaments aient un risque élevé d'induire la NET, le risque réel reste faible avec 5 cas ou moins par million d'utilisateurs par semaine. (37)

- Autres médicaments exposant à un risque faible de la NET : (1)
 - Les antihypertenseurs : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, inhibiteurs calciques
 - Les contraceptifs oraux
 - La lévothyroxine
 - Les diurétiques : furosémide, amiloride
 - Les benzodiazépines
 - Les antihistaminiques H1 et H2
 - Les hypolipémiants.

Une enquête récente sur la NET chez les enfants a pu identifier des médicaments en cause similaires à ceux des adultes, mais surtout une sensibilité accrue au paracétamol. (64)

En 2008 une étude menée sur 379 patients présentant un NET ou SJS a objectivé que l'Allopurinol est le médicament le plus incriminé. (6) Les médicaments responsables sont présentés dans le tableau 2.

Médicament	Patients (%) n=379
Allopurinol	66 (17.4)
Carbamazepine	31 (8.2)
Cotrimoxazole	24 (6.3)
Nevirapine	21 (5.5)
Phenobarbital	20 (5.3)
Phénytoïne	19 (5.0)
Lamotrigine	14 (3.7)

Tableau 2 : Les principales molécules incriminées dans la NET. (6)

3. Médicaments incriminés chez nos patients :

- Le premier cas : La patiente avait reçu une bi antibiothérapie à base de : Sulfaméthoxazole-triméthoprimine pendant un mois et l'Amoxicilline protégée, cependant cette dernière est moins probablement incriminée comme médicament déclencheur puisqu'elle a été prescrite après l'apparition de prodromes notamment le mal de gorge, mais par précaution nous n'avons pas administré chez elle d'antibiothérapie de la famille des β lactamines dans notre prise en charge, plutôt des glycopeptides, aminosides et fluoroquinolones.

- Le deuxième cas : Le patient ayant pris de l'aspirine à faible dose pendant une longue durée à visée anti-agrégante plaquettaire.

Le furosémide peut également être la cause de la maladie chez ce patient même s'il fait partie de la liste des médicaments exposant à un risque faible de la NET.

Mais le plus probable est la pipéracilline-tazobactam (antibiotique de la famille des β lactamines)

- Le Troisième cas : Le patient été poly médicamenté, la présence d'IEC et d'hypolipémiant peut être corrélée à la survenue du syndrome de Lyell, mais le délai de 4 ans le rend moins probable (mais toujours possible).

Contenant du paracétamol et un anti-histaminique H1(Chlophenamine) à côté de plusieurs autres molécules, la prise de Rinomycine* est plausible, surtout avec le délai rapide d'apparition de lésions.

Cependant, cette prise de Rinomycine* pourrait être motivé par le syndrome pseudo grippal des prodromes du syndrome de Lyell déjà installé.

Chez nos trois cas, nous n'avons pas fait de pansement à la Flammazine car c'est un sulfamide local exposant à un risque élevé de la NET.

V. FACTEURS DE RISQUE :

1. LE VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE :

Les patients infectés par le VIH présentent une incidence plus élevée de NET, qui serait 1000 fois plus élevée que dans la population générale. Cette augmentation de la fréquence est liée à l'immunodéficience, à l'acétylation ralentie et à l'exposition aux médicaments à risque (les antibiotiques sulfamidés, les antiviraux principalement la névirapine). (17- 39-40)

De nombreux facteurs ont été associés à la toxicité de la névirapine, y compris les chiffres élevés de CD4, la charge virale indétectable, le sexe féminin, l'histoire d'allergie médicamenteuse, le faible poids corporel et des taux plasmatiques élevés de la névirapine. En effet la NVP a une demi-vie longue, 25-30 heures, et le fait de doubler la dose peut augmenter les concentrations plasmatiques du médicament résultant considérablement dans la NET. (39-40)

2. Greffe de la moelle osseuse allogénique :

La NET est une complication rare et fatale de la transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques, responsable d'un taux de mortalité élevé. (7-42)

La NET est potentiellement indiscernable de la réaction du greffon contre l'hôte au stade 4 (GVHa-NET) en raison des caractéristiques cliniques et histologiques similaires. Toutefois, les recommandations thérapeutiques actuelles diffèrent entre ces deux conditions, ce qui pose un dilemme diagnostique. (42-43)

Il pourrait s'agir alors de GVHa grade IV ou bien de NET seule en l'absence de GVHa. (44-45) Il est donc important de pouvoir distinguer ces 2 entités car elles n'ont pas la même prise en charge, notamment sur l'introduction d'une corticothérapie générale à forte dose pour la GVHa, nocive pour le syndrome de Lyell qui nécessite l'arrêt du médicament responsable. (43-44-45)

D'après la littérature, certaines caractéristiques cliniques et histologiques pourraient aider à différencier ces 2 pathologies, seront secondairement décrits de façon exhaustive.

Une étude a été portée par **McDonald BJ, Singer JW, Bianco JA** sur deux patients présentant une NET après instauration de l'aztréonam dans le cadre de prophylaxie antibiotique en greffe de moelle osseuse.

Le premier patient était un homme âgé de 23ans avec leucémie aigue lymphoblastique recevant une greffe de moelle d'un donneur incompatible. Le second patient, un homme de 32ans avec lymphome, a reçu une greffe de moelle osseuse d'un donneur non apparenté. (46)

Les données cliniques et histologiques ont été en faveur d'une NET que d'une GVHa chez les deux patients.

L'aztréonam a été interrompu pour les deux patients. Le premier patient a été traité avec une greffe de peau de porc et le second a été traité avec sulfadiazine d'argent.

Malgré la stabilisation des symptômes, les deux patients ont fini par mourir de choc septique. (46)

3. Autres facteurs de risque :

Quelques cas de NET ont été attribués à des infections bactériennes (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica*) ou virales (hépatite B, rubéole, CMV) sans que le lien de causalité soit établi formellement. (4-47)

La NET a également été associée avec des leucémies, des lymphomes, des tumeurs cérébrales, la radiothérapie, le lupus érythémateux disséminé, la rectocolite hémorragique, la maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde.

On note également des rares cas de NET chez l'enfant après l'administration du vaccin notamment le vaccin du MPR (morbille-parotite-rubella). (38)

Cependant dans 25 % des cas, le syndrome de Lyell est idiopathique. (48)

VI. DIAGNOSTIC POSITIF :

1. Clinique :

Le premier signe de certitude est l'apparition de bulles cutanées et/ou d'érosions muqueuses qui sont en général précédées par des signes non spécifiques (érythème, conjonctivite, énanthème, fièvre) ou des symptômes (brûlures muqueuses, douleur cutanée, toux...).

Ces signes et symptômes apparaissent en moyenne 48 heures avant les signes spécifiques, ce qui entraîne parfois la prise de nombreux médicaments antibiotiques et/ou analgésiques-antipyrétiques. Il faut donc faire attention à l'imputabilité à tort d'un médicament prescrit pour les symptômes initiaux.

1.1. Les signes du début :

La phase prodromique dure 1 à 14 jours, elle est faite de signes cliniques non spécifiques : (4-5-48-49-50)

- Syndrome pseudo-grippal brutal avec :
 - Asthénie et malaise,
 - Fièvre atteignant 39 à 41° c
 - Rhinopharyngite
 - Angine
 - Arthralgies, myalgies
 - Diarrhée

- Signes muqueux réalisant un tableau d'ectodermose pluriorificielle :
 - Picotements, rougeurs, bouffissures oculaires, conjonctivite ou blépharite bilatérale.
 - Stomatite
 - Parfois brûlures ou inflammation de la muqueuse génitale.
 - Ces prodromes précèdent de trois jours à une semaine les lésions cutané-muqueuses spécifiques. (5-49)

1.2. Les lésions cutanées :

L'éruption initiale est douloureuse, fébrile atteignant la face, le cou et le tronc, puis s'étendant rapidement à l'ensemble des téguments, avec une prédominance sur le tronc et la partie proximale des membres.(5-48-49-50-7)

Un érythème palmoplantaire douloureux et œdémateux est habituel. (4-5)

La lésion cutanée élémentaire forme le plus souvent une macule à centre foncé, réalisant une cocarde atypique en raison des bords irréguliers et non œdémateux. (4-5)

Ces pseudo-cocardes vont être rapidement le siège de bulles et de vésicules qui vont confluer par la suite. (4-5-53).

Cette confluence est limitée dans le syndrome SJS, elle est majeure dans le syndrome de Lyell. (4-5) La durée d'extension maximale est habituellement de deux à trois jours, parfois quelque heures, rarement une semaine. (53)

A la phase d'état, la NET réalise typiquement dans les régions atteintes un décollement épidermique en « linge mouillé ». Les décollements résultent de la confluence d'éléments bulleux en cibles atypiques.

Le signe de NIKOLSKY est positif sur la plupart des téguments, mettant à nu un derme rouge sombre suintant, l'épiderme nécrotique reste en place mais prend un aspect plissé. (4-5-49-50-7-53)

Ce signe est positif si après un simple frottement de la peau en zone saine, on obtient un décollement cutané.

L'ensemble des téguments à l'exception du cuir chevelu, peut être atteint avec 30 à 100% de décollement de l'épiderme. (Doit être supérieur à 30% ce qui différencie nettement NET du SSJ où la surface décollée est inférieure à 10%). (50-7-53)

Chez nos deux cas : L'extension des décollements cutanés était sur une surface de 70% pour la première patiente et de 30% pour les deux autres, ce qui plaide en faveur du syndrome de Lyell.

L'extension de l'épidermolyse doit être appréciée quotidiennement car elle constitue un élément important de pronostic et un guide pour la surveillance de l'évolution ainsi pour le traitement. Elle est habituellement exprimée en pourcentage de surface cutanée en utilisant la classique règle des 9 de Wallace comme pour les brûlés. Cette évaluation précise du décollement pose parfois des problèmes pratiques difficiles. (4-5-7)



Figure 4 : Aspect précoce de nécrolyse épidermique.

Bulles à toit nécrotique (7)



Figure 5 : Aspect caractéristique de décollement de l'épiderme nécrosé. (7)



Figure 6: Aspect en linge mouillé. (4)



Figure 7: Signe de Nikolsky : décollement épidermique provoqué par le frottement cutané. (53)

Règle des neuf pour un adulte

Partie corporelle	Surface atteinte
Tête et cou	9%
Face antérieure du tronc	18%
Face postérieure du tronc	18%
Chaque jambe	18% (x2)
Chaque bras	9% (x2)
Périnée	1%
Total	100%

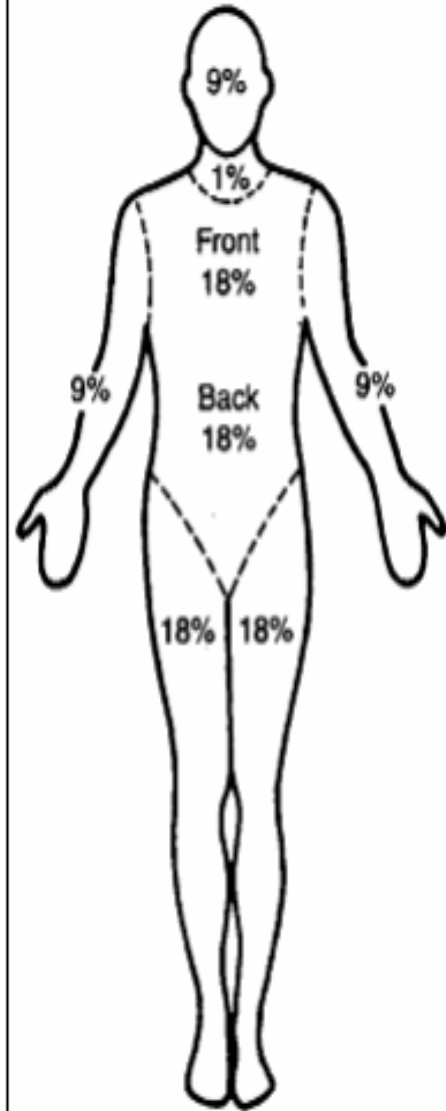


Figure 8 : Règle des neuf de Wallace (5)

1.3. Les lésions muqueuses :

L'atteinte muqueuse associée est quasi constante, présente chez la majorité des patients (85 à 95%) précédant les lésions cutanées d'un à trois jours, dans environ un tiers des cas. (5-7-53) Les localisations sont par ordre de fréquence l'oropharynx, les yeux, les organes génitaux et l'anus. (4-7-53)

Seule l'atteinte oculaire qui a été retrouvée chez notre patiente.

1.3.1. Les lésions oropharyngées :

L'atteinte oropharyngée se traduit par des lésions ulcérées touchant la gencive, la langue, la muqueuse buccale, le pharynx, le larynx et la cavité nasale. Ces érosions sont hémorragiques douloureuses et responsables d'une hypersialorrhée, de lésions croûteuses labiales et de difficultés d'alimentation compliquée de malnutrition et de déshydratation. (50-7-53)

1.3.2. Les lésions oculaires :

L'atteinte oculaire est fréquente et sera responsable de complications tardives et de séquelles graves.

A la phase aigüe, les yeux sont habituellement rouges et douloureux, les paupières souvent adhérentes et toute tentative de séparation entraîne une perte de cils et un détachement de l'épiderme. (55) Une conjonctivite bilatérale est observée dans 15 à 75% des cas. Elle peut être catarrhale, hémorragique ou pseudomembraneuse. Une conjonctivite purulente peut se développer suite à une greffe bactérienne secondaire.

1.3.3. Les lésions uro-génitales et anales :

Des ulcérations et des érosions hémorragiques douloureuses touchant la verge, le vagin et la vulve ainsi que des urétrites sont fréquemment retrouvées, elles sont responsables de douleur, de sécheresse et de brûlures mictionnelles. (50)

Les érosions des muqueuses anales peuvent également être présentes dans la NET.

1.4. Les manifestations extra dermatologiques :

La NET est loin d'être une affection purement dermatologique, d'autres manifestations sont fréquentes et mettent en jeu le pronostic vital, on distingue :

1.4.1. Les manifestations générales :

La NET simulée à une brûlure étendue de 2ème degré dépassant 30 % de la surface cutanée décollée, entraîne des perturbations de l'homéostasie débordant les mécanismes compensateurs.

C'est avant tout une maladie générale qui impose la mise en œuvre en urgence des mesures de réanimation spécifiques seules capables d'assurer la survie.

Dans tous les cas, la fièvre est entre 39 et 41°C, elle reste constante même en l'absence de surinfection et peut persister jusqu'à la cicatrisation complète, une hypothermie peut évoquer un sepsis grave.

Le malade est déshydraté et hypovolémique (hypotension, veines plates, tachycardie) ce qui pourra conduire à une insuffisance rénale fonctionnelle voire même un état de choc hypovolémique.

L'état général est gravement altéré avec asthénie et anxiété. (4-50)

1.4.2. Les atteintes viscérales :

Les atteintes viscérales sont dues d'une part à la perte des principales fonctions de la peau, et d'autre part aux nécroses épithéliales d'organes. (4)

1.4.2.1. L'atteinte respiratoire :

La nécrolyse est étendue dans environ 20 à 25% des cas à l'appareil trachéobronchique, elle débute dans les quatre premiers jours de l'atteinte cutanée et ne semble pas être corrélée à l'étendue de la surface cutanée. (56)

Elle constitue un facteur de risque majeur de mortalité. Il peut s'agir d'un encombrement bronchique lié à l'atteinte muqueuse ORL et/ou aux troubles de la vigilance, fréquents chez les patients très décollés ou septiques. (4)

Certaines nécropsies ont montré des décollements de l'épithélium bronchique. (56)

Elle doit être suspectée devant l'apparition d'une polypnée, dyspnée, d'une hypoxémie sévère ou d'une hypersécrétion bronchique, faite d'un liquide jaune clair non purulent.

La radiographie pulmonaire peut être normale ou révéler un syndrome alvéolo-interstitiel en rapport avec un œdème pulmonaire.

La fibroscopie bronchique montre à un stade précoce un aspect en «verre dépoli» blanchâtre, puis rapidement des décollements muqueux apparaissent, laissant à nu le chorion ulcéré, ceci peut atteindre la totalité de l'arbre respiratoire. (7-72)

Les prélèvements bronchiques permettent d'éliminer une étiologie infectieuse.

Les biopsies bronchiques confirment la nécrose de l'épithélium, sans altération de la membrane basale, ni de la lamina propria. (56-117)

A côté de cette atteinte bronchique spécifique, des œdèmes aigus de poumons précoces peuvent survenir dans 30% des cas, avec risque de syndrome de détresse respiratoire aiguë de pronostic fâcheux en cas d'infection surajoutée. Ceci s'explique par un mécanisme lésionnel avec augmentation de la perméabilité alvéolo-capillaire. (4-53)

Des séquelles pulmonaires peuvent persister plus d'un an après la NET. (4)

Notre troisième cas a été victime d'une détresse respiratoire aiguë secondaire à une atteinte pulmonaire spécifique du syndrome de Lyell, se traduisant sur la biopsie bronchique par un décollement de l'épithélium pulmonaire.

1.4.2.2. L'atteinte digestive :

L'atteinte digestive est de mauvais pronostic, caractérisée par une nécrose spécifique de l'épithélium, qui peut atteindre tout le tube digestif et apparaît le plus souvent en même temps que l'atteinte cutanée.

La symptomatologie est non spécifique et dépend de la topographie de l'atteinte: (50-7-57)

- ♣ Dysphagie, hématomèse, vomissement de boudin muqueux en cas d'atteinte œsophagienne.
- ♣ Douleur abdominale, diarrhée aqueuse ou sanglante, hémorragie intestinale avec élimination de boudin muqueux en cas d'atteinte intestinale.

L'endoscopie digestive peut montrer: (7-57)

- o Une simple muqueuse érythémateuse et congestive
- o Ulcération muqueuse
- o Parfois un aspect de colite pseudomembraneuse

Il n'y a pas d'atteinte de la musculaire muqueuse et de la musculuse, ni de lésion vasculaire.

A côté de cette atteinte spécifique, d'autres manifestations peuvent survenir: (50)

- Une cytolyse hépatique modérée et sans cholestase associée, est constatée dans plus de 50% des cas;
- Une hépatite franche est présente dans environ 10% des cas, probablement secondaire à des facteurs médicamenteux, sepsis et l'hypovolémie.
- Une hyperamylasémie avec hyperlipasémie sont souvent notées. Leur signification n'est pas univoque, et il n'y a pas d'aspect échographique ou tomodensitométrique évocateur de pancréatite aigüe. (4)

1.4.2.3 l'atteinte rénale :

Les troubles de la fonction rénale sont fréquents, se voit dans 39 % des cas, notamment une insuffisance rénale fonctionnelle par pertes liquidiennes cutanées et hypovolémie relative.

L'atteinte glomérulaire est rapportée exceptionnellement par certains, dont la spécificité n'est pas certaine, car la nécrose tubulaire aigue (NTA) observée est discutable, due le plus souvent à un choc septique.

Une élévation constante et parfois importante des enzymes urinaires (Nacétyl- D-glucosaminidase [NAG] et alanine-aminopeptidase [AAP]) témoigne d'une atteinte tubulaire proximale. Ces atteintes glomérulaires et tubulaires pourraient être spécifiquement liées à la NET par le biais de la toxicité directe des cytokines sur les structures rénales. (72)

En l'absence d'étude histologique par ponction-biopsie, l'atteinte rénale spécifique est impossible à prouver. (58)

1.4.2.4. L'atteinte hématologique :

Elles sont presque constamment retrouvées :

- Lymphopénie inférieure à 1000/mm³ par diminution des lymphocytes T4 (90 % des patients).
- Thrombocytopénie de mécanisme probablement central (15%).
- Anémie est quasiment présente chez tous les patients.
- Neutropénie inférieure à 1500/mm³ est peu fréquente (29%), mais associée à un pronostic sombre.
- Une hyperéosinophilie est très inhabituelle. (59)

2. Paraclinique :

2.1. Histologie :

Bien que le diagnostic de cette maladie soit clinique, une biopsie cutanée pourrait être effectuée afin de différencier avec certitude le diagnostic de NET des bullozes auto-immunes, de l'épidermolyse staphylococcique ou (SSSS), et la pustulose exanthématique généralisée. (63)

2.2. Biologie :

Il n'y a pas d'examen biologique permettant le diagnostic de la NET, cependant plusieurs bilans s'avèrent nécessaires pour le dépistage et le diagnostic des complications fréquentes de la maladie notamment NFS, ionogramme, urée et créatinine sanguins, TP-TCA, albuminémie, lactatémie, CRP, gaz du sang.

2.3. Radiographie thoracique :

Devant la fréquence et la sévérité de l'atteinte respiratoire au cours de la NET, la radiographie thoracique doit être répétée.

Il est important de noter que la radiographie de thorax est normale à l'admission dans la plupart des cas ; en revanche les radiographies successives montrent ensuite un syndrome alvéolo-interstitiel évocateur d'œdème pulmonaire. (117)

VII. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

1. Syndrome de Stevens-Johnson :

Le SSJ et la NET sont les formes les plus graves de toxidermies, ils décrivent deux pathologies identiques, se différenciant uniquement par la surface d'épiderme nécrosé, facteur majeur de gravité. (89-90) On considère qu'il existe un décollement cutané inférieur à 10% dans le syndrome de Stevens Johnson et supérieur à 30% dans le syndrome de Lyell. Les décollements cutanés entre ces deux valeurs sont représentés par les formes de transition. (4)

Entité clinique	SSJ	Chevauchement SSJ-NET	NET
Lésions primaires	Lésions rouges sombres	Lésions rouges sombres	Macules, plaques érythémateuses mal limitées.
		Confluence en cibles atypiques	Confluence en cibles atypiques (+++)
	Décollement épidermique (+)	Décollement épidermique (++)	Décollement épidermique (++++)
Distribution :	Prédominance sur le tronc et le visage (+)	Prédominance sur le tronc et le visage (++)	Prédominance sur le tronc et le visage (+++) et la partie proximale des membres.
Lésions muqueuses	Oui	Oui	Oui
Atteinte systémique	Habituellement	Toujours	Toujours
Décollement épidermique (% de la surface corporelle)	<10%	10-30%	>30%
Immunofluorescence directe	Négative	Négative	Négative

Tableau 3: caractéristiques cliniques distinguant entre SSJ/SSJ-NET/NET (37)

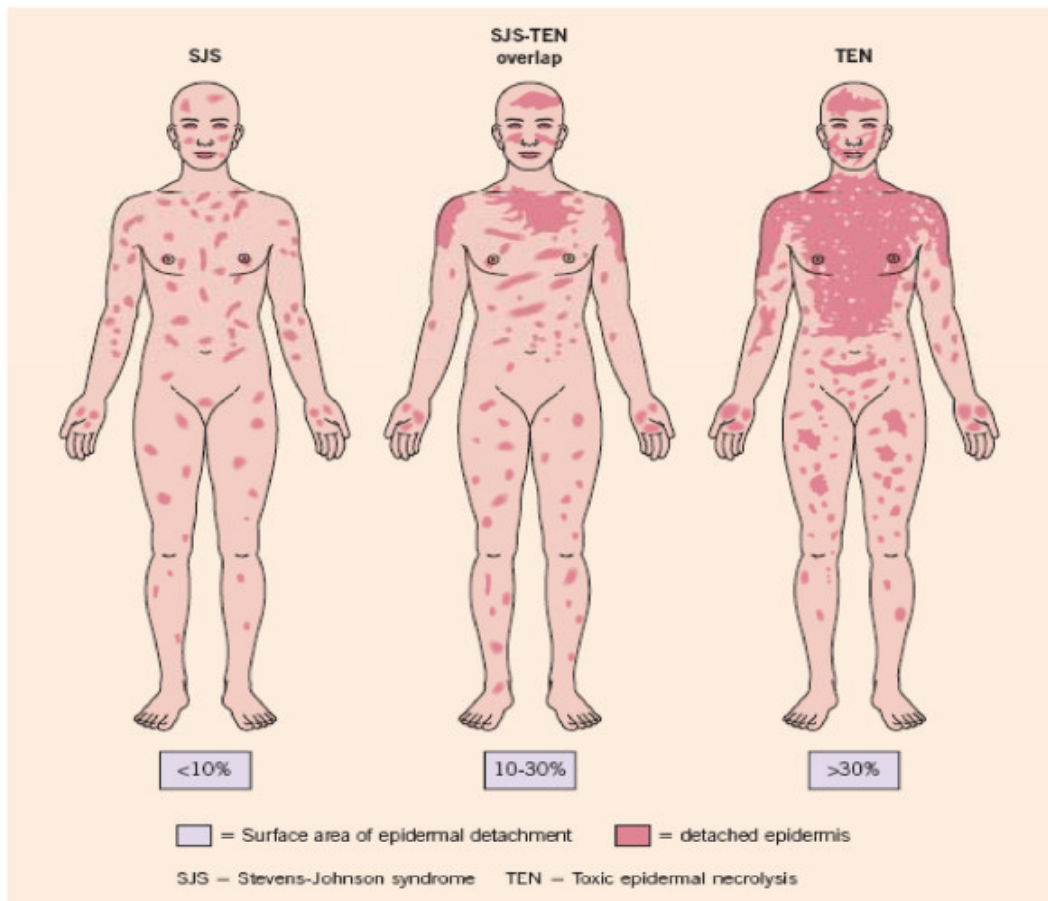


Figure 9 : la surface du décollement épidermique dans SSJ/SSJ-NET/NET (37)

2. Réaction du greffon contre l'hôte :

La réaction du greffon contre l'hôte (GVH), survenant après une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques, est une réaction des cellules immunocompétentes du donneur contre les tissus de l'hôte. Les lymphocytes T activés du donneur attaquent les cellules épithéliales de l'hôte suite à des réactions inflammatoires en cascade débutant lors du conditionnement. Environ 35 à 50% des patients recevant une greffe de cellules souches hématopoïétiques (SCH) développent une GVH aiguë. (94)

Le risque exact dépend de la source des cellules souches, de l'âge du patient, du conditionnement, et de la prophylaxie anti-GVH utilisée. Etant donné le nombre de greffes effectuées, on estime que 5 500 patients par an développent une réaction du greffon contre l'hôte aiguë. (94)

La GVH aiguë est classée en plusieurs grades (0 à IV), dépendant du nombre d'organes affectés et de l'étendue de l'atteinte.

Trois organes sont concernés : (43-44-93)

- La peau : l'atteinte cutanée apparaît environ 10 à 14 jours après l'allogreffe. Elle se manifeste souvent par un exanthème morbilliforme, d'apparition brutale, généralement symétrique, L'atteinte acrale précède souvent l'atteinte du tronc. Les lésions cutanées ont tendance à confluer au cours de l'évolution de la pathologie. Un prurit peut parfois être présent. Dans GVHa grade IV l'exanthème est diffus avec la présence de bulles, d'un signe de Nikolsky et d'une atteinte muqueuse érosive et douloureuse.

L'atteinte digestive est constamment présente au cours de la GVHa grade 4 :

- l'atteinte hépatique se manifeste par une bilirubinémie élevée, accompagnée ou non d'une cytolyse hépatique et/ou d'une cholestase.
- Le tractus gastro-intestinal : l'atteinte se manifeste par des diarrhées, pouvant être sévères et accompagnées de douleurs abdominales intenses, jusqu'aux rectorragies. Des signes d'accompagnement peuvent être présents : anorexie, nausées, vomissements.

Le tableau clinique de la GVHa-IV mime celui d'une nécrolyse épidermique toxique, c'est pour cette raison que la NET est un diagnostic différentiel constamment évoqué chez les patients allogreffés, (44) et les biopsies tissulaires sont nécessairement réalisées afin de distinguer entre ces deux pathologies. (94)

	GVHa	NET
Prodromes	+	+++
Atteinte cutanée	début de façon acrale et s'étend en proximale	début sur le tronc et s'étend vers les extrémités
Atteinte oculaire	-	+++
Diarrhée	+++	+
Bilirubinémie élevée	+++	+
Anatomopathologie	Nécrose épidermique+ Satellite cell necrosis+++	Nécrose épidermique +++ Satellite cell necrosis+
Immunofluorescence directe	Négative	Négative

Tableau 4 : caractéristiques cliniques et histologiques permettant de différencier NET de la GVHa (44)

3. L'érythème pigmenté fixe (EPF) :

C'est la seule dermatose de cause exclusivement médicamenteuse ; elle est plus rare que la NET.

Clinique : Elle débute dans les heures (< 48h) suivant la prise du médicament inducteur. (90) Il s'agit de lésions arrondies bien limitées, souvent douloureuses et infiltrées et peuvent se recouvrir d'une bulle. Le nombre de lésions est peu important, touchant principalement le tronc, les jambes, les bras, les lèvres et les organes génitaux externes, mais l'atteinte muqueuse est rarement multifocale. (5-72-90)

Les lésions inflammatoires disparaissent en quelques jours en laissant des taches pigmentées, brunes ou ardoisées. En cas de réintroduction du médicament inducteur : récurrence au même site. L'état général est beaucoup moins atteint que dans la NET et le pronostic bien meilleur.

Histologie : elle montre une altération de la couche basale avec une incontinence pigmentaire.

Etiologie : les médicaments les plus souvent en cause sont les barbituriques, les sulfamides, la phénolphtaléine, les tétracyclines, le paracétamol, les pyrazolés. (72)

4. L'épidermolyse staphylococcique :

Le syndrome staphylococcique des enfants ébouillantés (SSEE) ou staphylococcal scaled skin syndrom (SSSS) (95) atteint les nouveau-nés, les nourrissons, le jeune enfant et exceptionnellement l'adulte immunodéprimé ou insuffisant rénal.

Clinique : La maladie survient trois jours en moyenne après le début d'une infection focale muqueuse (rhinopharyngite, otite, conjonctivite) ou cutanée (omphalite). Elle apparaît dans les grands plis, les régions périorificielles, respectant les muqueuses vraies et s'étend rapidement sur tout le revêtement cutané. (5) En quelques heures, la nécrolyse épidermique apparaît sous forme de décollements spontanés avec quelques bulles à toit fripé mais surtout déchirements par frottement provoqué (signe de Nikolsky). Il en résulte de vastes surfaces rouges et suintantes recouvertes de lambeaux épidermiques. (96)

Histologie : le décollement est plus superficiel que dans la NET, apparaît dans et sous la couche granuleuse. (72)

Causes : Le SSSS est provoqué par des toxines (épidermolysines) produites par certaines souches de staphylocoque doré (essentiellement phage du groupe II), qui clivent la desmogléine 1. (72) Les antibiotiques entraînent un arrêt de l'épidermolyse en quelques heures. (97)

5. Toxic shock syndrome (TSS)

Les manifestations cutanées habituelles du TSS (érythème diffus suivi par une desquamation palmoplantaire secondaire) sont habituellement très différentes de celles de la NET. Seuls des cas exceptionnels de TSS bulleux pourraient être confondus avec une NET. (97)

6. DRESS : (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS Syndrome : Il s'agit d'une toxidermie médicamenteuse grave, pouvant mettre en jeu le pronostic vital par l'atteinte de plusieurs organes. En effet, ce syndrome associe

de la fièvre, des adénopathies et des atteintes viscérales pouvant être variables (hépatique, rénale, cardiaque, pulmonaire, pancréatique...).

Clinique : Il s'agit souvent d'une érythrodermie infiltrée ou des éruptions maculo-papuleuses généralisées. On observe très fréquemment un œdème du visage et des extrémités des membres. Des lésions pustuleuses, vésiculeuses, bulleuses, purpuriques mais également des chéilites peuvent plus rarement être observées. L'atteinte muqueuse peut également être associée. L'évolution est lente et parfois défavorable, la mortalité est estimée à 10%. (4-90)

Biologie : Il en résulte une hyperéosinophilie majeure (souvent $>4000/\text{mm}^3$, mais elle peut parfois être retardée) et souvent une lymphocytose avec syndrome mononucléosique ainsi que des perturbations biologiques liées aux atteintes viscérales. L'évolution est lente et parfois défavorable, la mortalité est estimée à 10%.

Causes: les médicaments les plus incriminés sont l'allopurinol et les antiépileptiques. (90) Ils sont souvent administrés dans les 2 à 6 semaines précédant la réaction. (4)

7. Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG):

Il s'agit d'une éruption brutale et très fébrile, souvent prise à tort pour une infection grave.

Clinique : Elle débute par la fièvre et un érythème diffus, en nappe, scarlatiniforme, prédominant dans les grands plis (aisselle, aines...).

En quelques heures l'érythème se recouvre de nombreuses pustules superficielles de petite taille ($< 2 \text{ mm}$) à contenu lactescent. Par endroit la

confluence des pustules peut entraîner un détachement partiel de la partie superficielle (sous-cornée) de l'épiderme. La positivité du signe de Nikolsky sur ces zones peut faire craindre une nécrolyse épidermique toxique.

L'état général est altéré.

La régression spontanée est rapide, les pustules disparaissent en quelques jours avec une desquamation diffuse (98)

Biologie : une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles parfois considérable renforcent l'impression d'une maladie infectieuse mais les pustules sont amicrobiennes (stériles ou contaminées par des saprophytes de la peau).

Histologie : La biopsie cutanée permet d'éliminer la NET en montrant l'accumulation de polynucléaires neutrophiles dans la partie superficielle de l'épiderme, réalisant un décollement sous-corné par confluence des pustules. (72)

Causes: Les médicaments les plus souvent rapportés dans la littérature sont les pénicillines, les macrolides, la carbamazépine, les inhibiteurs calciques, la terbinafine, la dexaméthasone. Elle débute en général 1 à 4 jours après l'administration du médicament inducteur. (72)

8. Dermatose bulleuse à immunoglobulines A linéaires (DIGAL) :

Clinique : C'est une maladie bulleuse auto-immune sous-épidermique caractérisée par des dépôts linéaires d'IgA au niveau de la jonction dermo-épidermique. Les bulles, de grande taille, sont localisées volontiers sur le tronc, le périnée et la racine des membres inférieurs. (100)

Histologie : Elle montre des lésions sous-épidermiques

IFD : positive montrant des dépôts linéaires d'IgA permettant ainsi avec l'histologie de les différencier de la NET.

Evolution et traitement : L'évolution se fait par poussées et est habituellement favorable sous traitement par dapson. (101)

Cause : Le médicament le plus souvent rapporté dans la littérature est la vancomycine mais d'autres molécules ont été rapportés : anticomitiaux, antibiotiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

9. Erythème polymorphe :

Clinique : Il s'agit d'un syndrome cutanéomuqueux, les lésions cutanées sont évocatrices. Elles débutent sur la face dorsale des mains de façon symétrique. Elles peuvent gagner les faces palmaires et s'étendre sur les faces d'extension des membres (avant-bras, jambes, genoux). Le tronc est le plus souvent épargné, le visage et les oreilles sont parfois atteints. Cette distribution acrale est un élément essentiel dans le diagnostic clinique. (103)

◆ La cocarde est la lésion caractéristique. C'est un élément arrondi de 1 à 3 centimètres de diamètre, régulier, bien limité comprenant trois zones concentriques différentes : disque central érythémateux parfois cyanotique, ou bulleux, entouré d'un anneau intermédiaire plus pâle et d'un anneau externe érythémateux.

◆ Signes muqueux : Surviennent souvent en même temps que l'atteinte cutanée ou peut la suivre de quelques jours ou la précéder. Il s'agit de lésions vésiculo-bulleuses, qui apparaissent rapidement comme des érosions douloureuses sur les muqueuses buccales, génitales et oculaires. (104)

Causes : c'est une affection rarement d'origine médicamenteuse, le plus souvent secondaire à une infection banale, virale (HSV), bactérienne (*M. pneumoniae*). (105)

VIII. EVOLUTION :

L'évolution est favorable pour les lésions cutanées avec une épidermisation rapide en dehors des zones d'appui ou de surinfections. (50)

La régénération épidermique débute après quelques jours, alors même que la maladie est parfois encore évolutive. La majorité du tégument est réépithélialisé en 2 à 3 semaines. La cicatrisation des régions périforificielles et de pression est souvent plus longue à obtenir. Les érosions cutanées guérissent habituellement sans cicatrices, sauf parfois au niveau des sites d'infection ou de pression. Les troubles de pigmentation (hypo- et/ou hyperpigmentation), presque constants, régressent lentement avec le temps. (50-72)

L'apparition retardée de lésions naeviques éruptives a été rapportée. Il s'agit habituellement de naevus composés ou jonctionnels, sans signe de dysplasie. Plus rarement, il peut s'agir de l'extension d'un naevus préexistant qui se propage en coulée sur une cicatrice d'une lésion bulleuse. (109)

La chute des ongles est habituelle et la repousse peut aboutir à une dystrophie unguéale ou peut être absente avec une anonychie. (50-110)

L'évolution est défavorable dans 30% des cas du fait des complications infectieuses, et des séquelles oculaires et pulmonaires. (50)

IX. COMPLICATIONS ET SEQUELLES :

Si les lésions cutanées guérissent en général sans conséquences, une majorité de survivants doit vivre avec de multiples séquelles douloureuses et invalidantes.

IX.1. Les séquelles muqueuses :

Les érosions muqueuses persistent pendant des semaines et laissent souvent des cicatrices définitives et douloureuses. (110)

IX.1.1. Les séquelles oculaires :

Les séquelles oculaires, dont souffrent plus de la moitié des survivants, sont dues à des atteintes sévères de la cornée et de la conjonctive dégradant petit à petit la vision, souvent jusqu'à la cécité. Elles représentent à ce jour un des plus grands défis en ophtalmologie. (112)

La conjonctivite va évoluer par son propre compte et sera responsable de complications oculaires tardives. Les érosions conjonctivales pseudomembraneuses vont exposer à la formation de synéchies entre les paupières et les conjonctives dès la deuxième semaine, à l'entropion, au trichiasis, à des ulcérations chroniques de la cornée, à un symblépharon et moins fréquemment à une kératite. (5)

Quelques patients peuvent avoir un larmoiement chronique par obstruction du canal lacrymal. Cependant, la plupart du temps, on observe un syndrome sec mis en évidence par le test de Schirmer, associé à une infiltration lymphocytaire des glandes salivaires identique à celle observée dans le syndrome de Sjögren. (72)

Le syndrome sec est la plus fréquente des complications oculaires et peut apparaître même en l'absence de signes oculaires à la phase aiguë.

Le syndrome sec, les anomalies qualitatives du film lacrymal, l'entropion, la destruction des cellules souches limbiques contribuent à une prolifération épithéliale anormale avec métaplasie malpighienne et néovascularisation de la conjonctive et de la cornée. Ce syndrome oculaire post-NET avec kératite ponctuée et formation d'un «pannus» cornéen est responsable de photophobie sévère et douloureuse, de brûlures oculaires, d'altération de l'acuité visuelle et parfois à long terme de cécité. (113)

L'atteinte oculaire reste la plus sévère et peut évoluer au cours du temps avec parfois de sévères complications plus de 20 ans après l'épisode initial, ce qui souligne l'importance d'un suivi ophtalmologique au long cours. (112)

Le premier cas était victime de complications oculaires sous forme de conjonctivite fibrosante, brûlure des deux paupières et un symblépharon.

IX.1.2. Les séquelles uro-génitales :

La cicatrisation des érosions génitales est plus longue comparativement à la peau. (114) Rougeau a retrouvé dans une série rétrospective de 40 femmes, des séquelles vulvaires et vaginales dans cinq cas (12,5 %), mais la fréquence de ces séquelles est probablement sous-estimée car seulement 18 femmes sur 40 ont pu

être retrouvées. (92) Les séquelles peuvent survenir très tôt, dès la phase aiguë, mais peuvent aussi apparaître tardivement, 12 mois après la phase aiguë. (72)

Chez la femme, il peut s'agir d'atrophie vulvaire, de synéchies entre petites et grandes lèvres, au niveau de la fourchette ou intravaginales, de sténose vestibulaire ou du canal vaginal. Elles peuvent être responsables de dyspareunie, d'apareunie, de sécheresse vaginale, d'anomalies menstruelles ou d'infertilité féminine. D'autres atteintes telles que cystites récurrentes, endométrioses et obstruction des voies urinaires ont été décrites dans la littérature. (5-72-116)

Chez les hommes, une balanite et des érosions urétrales peuvent être observées ce qui incite à une consultation urologique précoce, un phimosis est également fréquent chez l'homme. (5-72-116)

IX.1.3. Les séquelles bucco-dentaires :

Nous avons constaté que les suites d'un syndrome de Lyell, peuvent être lourdes au niveau bucco-dentaire avec : (116)

- Une perte des dents
- Un déchaussement dentaire
- Des caries à répétition
- Une parodontite
- Une gingivite et/ou gingivorragie
- Des troubles de salivation : hypersialorrhée ou xérostomie
- Une dysgueusie

IX.2. Les complications viscérales :

Le syndrome de Lyell met en jeu le pronostic vital par une atteinte systémique habituelle multiviscérale pulmonaire, rénale et digestive.

IX.2.1. Les complications pulmonaires :

L'atteinte pulmonaire est considérée comme un facteur de gravité. Elle est majeure dans la NET, elle peut évoluer vers un syndrome de détresse respiratoire aigu et entraîner le décès ou laisser des séquelles broncho-pulmonaires à long terme engageant le pronostic fonctionnel respiratoire des patients survivants. (120-121)

IX.2.1.1. Œdème pulmonaire lésionnel-SDRA :

L'altération de la membrane alvéolo-capillaire est due aux médiateurs de l'inflammation et à l'atteinte spécifique de l'arbre respiratoire au cours de la NET conduisant à un œdème alvéolo-interstitiel secondaire à l'augmentation de la perméabilité alvéolo-capillaire.

C'est une urgence médicale imposant un diagnostic rapide et une thérapeutique efficace. Tout remplissage visant à compenser les pertes liquidiennes doit être prudent et contrôlé, celui-ci est dangereux pouvant aggraver le tableau.

L'œdème pulmonaire lésionnel est responsable d'insuffisance respiratoire aiguë avec évolution ultérieure possible vers la fibrose interstitielle : c'est le syndrome de détresse respiratoire aiguë.

La définition la plus récente (50) propose de définir le SDRA par l'association des 4 critères ci-dessous :

- 1) Insuffisance respiratoire aiguë qui évolue depuis une semaine ou moins
- 2) Opacités bilatérales visibles sur l'imagerie thoracique
- 3) Œdème pulmonaire dont la participation hydrostatique n'est pas prédominante.
- 4) Hypoxémie définie à partir du rapport PaO_2/FIO_2 , où FIO_2 est la fraction inspirée d'oxygène dans l'air insufflé par le respirateur qui permet de classer le SDRA en 3 stades :
 - Léger $200 < PaO_2/FIO_2 < 300$ mmHg
 - Modéré $100 \text{ mmHg} < PaO_2/FIO_2 < 200$ mmHg
 - Sévère $PaO_2/FIO_2 < 100$ mmHg

Ces critères doivent en outre être obtenus avec une pression expiratoire positive (PEP) réglée sur le respirateur à au moins 5 cm H₂O. Le stade léger est autorisé chez les sujets non intubés. Les stades modéré et sévère ne concernent que les malades intubés

Les signes radiologiques sont faits d'images alvéolaires non systématisées, bilatérales, diffuses, compatibles avec l'œdème pulmonaire.

Le SDRA est la forme la plus grave de l'atteinte pulmonaire aiguë, Il se traduit par une insuffisance respiratoire aiguë sévère; une tachypnée, une dyspnée angoissante, une hypoxémie sévère résistante à l'oxygénothérapie seule,

nécessitant une ventilation mécanique protectrice, elle concerne tous les patients avec SDRA, au moins dans les premières heures. Les réglages du ventilateur privilégient un faible volume courant (6 ml par kg de poids prédit par la taille), une pression expiratoire de l'ordre de 10 cm H₂O et la surveillance de la pression alvéolaire à maintenir en-dessous de 28-30 cmH₂O.

Le décès se fait souvent dans un tableau du SDRA, dans lequel on a du mal à faire la part du sepsis et de l'atteinte pulmonaire spécifique (les 2 étant souvent intriqués). C'était le cas chez notre troisième patient.



Figure 10 : SDRA, sonde d'intubation au niveau de la trachée (122)

IX.2.1.2. Pneumonie bactérienne :

Le poumon est le lieu de dissémination des endotoxines. Il peut se produire une dissémination des germes par voie hématogène ou par contiguïté à cause de la sonde d'intubation. (116)

Certaines pneumonies bactériennes peuvent être graves aboutissant à un choc septique à point de départ pulmonaire, c'est le cas chez notre troisième observation.

IX.2.2. Les complications rénales : (126)

L'incidence de l'insuffisance rénale fonctionnelle est significativement élevée dans la NET.

La plupart des patients présentent un taux sérique élevé de la créatinine au moment de l'admission. L'allopurinol, les AINS et les antibiotiques sont associés à un risque plus élevé de l'insuffisance rénale aigue.

La NET pourrait entraîner des lésions rénales profondes et l'hypokaliémie par pertes rénales pourrait persister plusieurs années.

Le choc septique et l'hypoalbuminémie sont des facteurs de risque indépendants de l'insuffisance rénale fonctionnelle dans la NET. LIANO a rapporté que le choc septique peut provoquer une nécrose tubulaire aiguë dans 27-35 % des cas. (126)

Dans notre étude, les deux premiers patients présentaient une hypokaliémie nécessitant une perfusion de KCL.

IX.2.3. Les complications digestives :

Les complications digestives sont plus rares, dépendent de la topographie et de l'étendue de la nécrose épithéliale digestive, responsable de lésions allant de la sténose à la perforation avec risque de péritonite ou de choc septique à point de départ digestif. (67)

IX.3. Les complications infectieuses :

IX.3.1. Définition des états infectieux :

Le syndrome de réponse inflammatoire systémique, "systemic inflammatory response syndrome" (SIRS) :

Le SIRS est un état d'activation des cascades inflammatoires. Les patients développent un SIRS d'origine infectieuse à un stade précoce, cependant aucune étude n'a pu préciser la vitesse de progression du SIRS au choc septique. (132)

En fait, divers facteurs influencent la durée entre l'apparition du SIRS et l'installation du choc septique y compris la défense de l'hôte et sa réponse à l'infection, la virulence de la toxine bactérienne, l'efficacité du traitement, et l'existence de maladies sous jacentes comme le diabète, la cirrhose et l'immunodépression. (132)

Cependant, la détection de SIRS chez les patients hospitalisés pour NET n'est pas difficile, il est défini par la présence d'au moins deux des critères suivants : (132)

- La température corporelle $> 38^{\circ} \text{C}$ ou $< 36^{\circ} \text{C}$
- La fréquence cardiaque > 90 battements / min
- La fréquence respiratoire > 20 cycles / min ou une pression partielle en gaz carbonique $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg
- Un nombre de leucocytes soit supérieur à 12 000/mm³, soit inférieur à 4 000/mm³, soit supérieur à 10 % de cellules immatures.

Sepsis et sepsis sévère :

Le sepsis est un syndrome de réponse inflammatoire systémique associée à une infection cliniquement et/ou bactériologiquement documentée. (133)

Le sepsis sévère est un sepsis ayant conduit à : (134)

- Une hypotension :
- PAS < 90 mmHg ou chute de > 40 mmHg de la valeur de base sans autre raison connue
- Répondant au remplissage vasculaire
- Et/ou une dysfonction d'au moins un organe :
- Système respiratoire (PaO₂/FIO₂ <400mmHg)
- Système rénal (créatinine sérique >177µmol/l)
- Système hématologique (Thrombopénie <100000)
- Système hépatique (INR > 4 ou bilirubine > 78 µmol/L ou transaminases > 2X normale)
- Encéphalopathie septique.
- et/ou à une hypoperfusion :
- Acidose lactique : lactatémie > 4 mmol/l,
- Oligurie : débit urinaire < 0,5 ml/kg/h,
- Troubles de la conscience : score de Glasgow < 15

Choc septique :

Le choc septique est un sepsis sévère avec une hypotension persistante malgré un remplissage vasculaire adéquat et/ou la nécessité d'utilisation de drogues vasoactives associée à une hypoperfusion et/ou dysfonction d'au moins un organe. (133)

En fait, les patients chez qui persistent les signes d'hypoperfusion ou de dysfonction d'organe sont toujours considérés comme ayant un choc septique même après correction de la tension artérielle par les agents inotropes ou vasoconstricteurs.

Le consensus pour la nouvelle définition du sepsis et du choc septique: (102)

- **Sepsis** = dysfonction d'organe secondaire à une réponse inappropriée de l'hôte envers une infection
- **Nouvelle définition du Sepsis**
 - Score SOFA ≥ 2 ou augmentation de ≥ 2 points si dysfonction d'organe présente avant infection
 - Score SOFA ≥ 2 = risque de mortalité de 10 % dans la population générale de patients hospitalisés avec une suspicion d'infection.
- **Identifier rapidement les patients à risque de présenter un sepsis avec le qSOFA (au moins 2 des critères ci-dessous)**
 - Fréquence respiratoire ≥ 22 /min
 - Altération de l'état neurologique (GCS ≤ 13)
 - Pression artérielle systolique ≤ 100 mmHg
- **Nouvelle définition du Choc Septique (tous les critères ci-dessous)**
 - Sepsis
 - Nécessité d'utiliser les vasopresseurs QSP PAM ≥ 65 mmHg
 - Lactate >2 mmol/L (18 mg/dL)
 - malgré la correction d'une hypovolémie

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
PaO ₂ /Fio ₂ , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, ×10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Cardiovascular	MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 ^b	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score ^c	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200

Tableau 5 : Score SOFA (102)

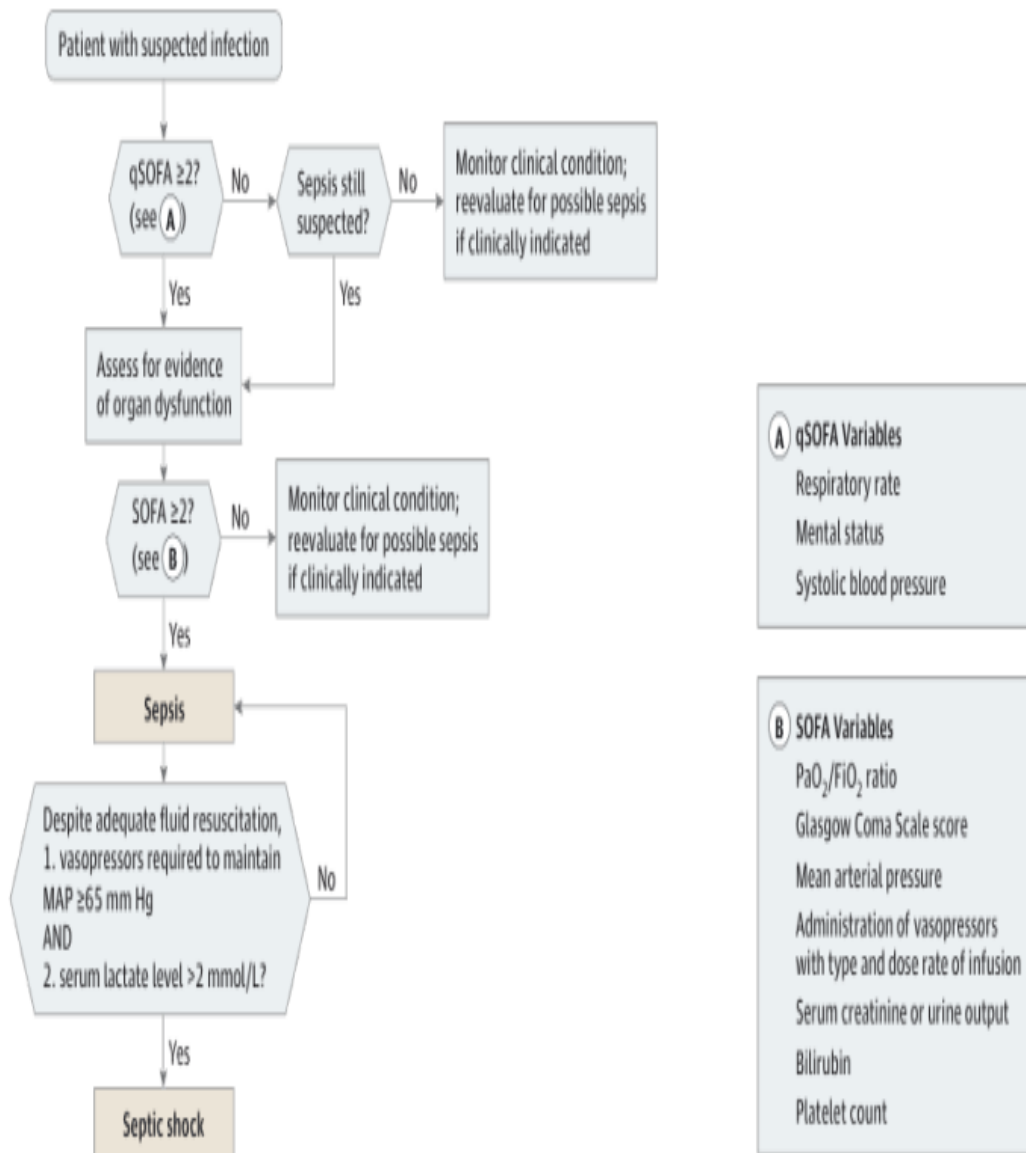


Figure 11 : Proposition d’algorithme chez un patient avec une infection suspectée (102)

IX.3.2. Physiopathologie de l'infection au cours du syndrome de Lyell :

L'épiderme nécrosé et les exsudats favorisent la prolifération de nombreux micro-organismes notamment nosocomiaux.

La destruction de la barrière cutanée mécanique et des altérations des mécanismes de défense normaux de l'hôte (troubles hématologiques, déficit immunitaire et stress observés au cours de la NET) prédisposent à des infections locales qui, non traitées précocement peuvent évoluer vers la septicémie d'où l'intérêt primordial de l'antibiothérapie.

Les infections systémiques nosocomiales sont fréquentes. (130)

Le choc septique est la principale cause de décès dans la NET. (135-137)
La mortalité est estimée aux alentours de 25 à 30% malgré une meilleure connaissance de sa physiopathologie et les progrès thérapeutiques effectués au cours des dernières années. Elle est plus élevée chez les patients âgés, diabétiques ou immunodéprimés. La prise en charge précoce du choc septique conditionne le pronostic de la NET. (89)

IX.3.2.1. Contamination endogène :

- **La peau :**

La peau saine représente une source de contamination possible par le staphylocoque. En effet, la contamination par *Staphylococcus aureus* est la plus redoutable, la plus fréquente et la plus précoce (durant les premiers jours) après le staphylocoque coagulase négative.

La contamination par *Staphylococcus epidermidis* est également possible. Cependant, elle est moins fréquente et représente moins d'un tiers des infections à staphylocoque

En profondeur, la peau est porteuse au niveau des glandes sudoripares et des bulbes pileux de germes pathogènes notamment de *Pyocyaniques*. A partir de ces gîtes, les bactéries se propagent vers la superficie mais aussi parfois vers les tissus sains sous-jacents (10-51-54)

- **Les poumons :**

La source principale d'infection est la flore oropharyngée et les bactéries d'origine digestive qui colonisent les voies respiratoires par voie ascendante et rétrograde. (5) L'oropharynx abrite notamment le streptocoque bêta-hémolytique pouvant contaminer la NET très précocement (dans les 2 à 3 jours) entraînant une cellulite cutanée ou plus tardivement au moment de l'épidermisation avec infection des zones greffées récente conduisant à une lyse de la greffe (119)

- **Les urines et les fèces :**

Le microorganisme le plus souvent isolé est *Escherichia Coli*, suivi des entérocoques (streptocoque D), *Pseudomonas aeruginosa* et d'autres entérobactéries (*Klebsiella*, *Enterobactercloacae*, *Proteus mirabilis*). (5)

- **Les intestins :**

Ce sont surtout les bactéries à Gram négatif qui franchissent la barrière intestinale (*Pseudomonas aeruginosa*, *EscherichiaColi*, *Proteus*, *Klebsiella*

pneumoniae, Enterobacter, pyocyaniques) et qui passent dans les circulations portales et lymphatiques : c'est la translocation bactérienne.

Les translocations bactériennes sont définies comme le passage de bactéries viables d'origine digestive à travers la barrière de la muqueuse intestinale vers les ganglions mésentériques et, de là, vers les organes à distance lors des situations d'agressions telles que le choc hypovolémique, la brûlure ou le traumatisme grave. (131)

Ces translocations bactériennes intestinales ont deux conséquences possibles :

- Au stade initial, elles interviennent pour une bonne part dans les phénomènes de choc.
- Par la suite, elles peuvent être à l'origine d'infections à distance.

Le seul traitement préventif dont l'efficacité a été démontrée est la nutrition entérale précoce. Les translocations bactériennes intestinales peuvent déclencher une cascade d'évènements pouvant aboutir rapidement à des défaillances polyviscérales mortelles avant qu'un germe quelconque puisse être identifié. (131)

IX.3.2.2. Contamination exogène : (139)

Il s'agit de contaminations croisées qui peuvent se produire par les mains (des malades ou du personnel soignant), par l'eau (hydrothérapie, répétition des bains nébuliseurs, robinet...) par voie aérienne (poussières, courant d'air, ventilateurs...) ou par voie sanguine (cathéters par exemple).

Les bactéries les plus souvent incriminées sont de nature nosocomiale :

- *Staphylococcus aureus* : A transmission essentiellement manuportée, le *S. aureus* produit des enzymes qui digèrent la matrice extracellulaire essentielle à la cicatrisation de la plaie. Transmis par les cathéters centraux ainsi que les voies périphériques en particulier s'ils sont introduits sur une peau lésée ou périlésionnelle.

Le risque infectieux augmente avec la durée de maintien du cathéter et la fréquence des manipulations sur la ligne de perfusion.

- *Pseudomonas aeruginosa* : transmis par contact, par voie aérienne ou par ingestion. Il est caractérisé par sa tardivité (isolé 10 à 15 jours après). Néanmoins, certaines colonisations précoces ne sont pas exclues. Ce germe est souvent virulent avec une atteinte cutanée en profondeur et une large diffusion sanguine. C'est la plus fréquente des bactéries à Gram négatif contaminant le syndrome de Lyell.

- *Acinetobacter baumannii* : apparu comme une nouvelle menace. Il est caractérisé par sa capacité d'acquérir et d'accumuler les facteurs de résistance ainsi qu'à un fort potentiel épidémique intra-hospitalier. C'est une bactérie ubiquitaire, elle diffuse dans l'environnement à partir des individus infectés ou des porteurs sains (la transmission par les mains est la plus fréquente). L'isolement de l'*A. baumannii* se fait tardivement, il est favorisé par le prolongement du séjour hospitalier et est à l'origine de la complication de la prise charge.

- Entérobactéries : En effet, leur mode de transmission paraît aussi bien endogène qu'exogène.

- Streptocoque D (entérocoque) : transmis surtout par voie fécale et plus rarement par certains matériels (lits fluidisés)

Ces infections exogènes transmises en milieu hospitalier sont souvent dues à des souches multi-résistantes. Le risque infectieux est d'autant plus grand que le patient est gravement atteint et que la durée d'hospitalisation est plus longue. Toute antibiothérapie à large spectre favorisera la sélection des bactéries résistantes. C'est l'un de ces germes colonisants qui sera secondairement infectant.

IX.3.3. Epidémiologie microbienne :

L'émergence et la diffusion de la résistance aux antibiotiques des bactéries nosocomiales posent un problème de santé publique à l'échelle mondiale et représentent un défi majeur lors des infections bactériennes graves.

Les résultats des prélèvements microbiologiques d'un patient infecté ne sont pas d'un grand intérêt dans sa prise en charge thérapeutique initiale, néanmoins leur exploitation épidémiologique permet de dresser une stratégie thérapeutique en particulier en adaptant l'antibiothérapie empirique.

Les complications infectieuses représentent toujours la cause majeure de morbidité et mortalité.

IX.3.3.1. Ecologie bactérienne

Staphylococcus aureus (75%) est l'espèce la plus isolée des infections cutanées chez les patients, suivi par *Pseudomonas aeruginosa* (25%), *Streptococcus pyogenes* (20%), et les bacilles coliformes (5%). Les autres

streptocoques, anaérobies et champignons (*Candida albicans* et *Aspergillus fumigatis*) peuvent être aussi à l'origine de l'infection.

Pseudomonas aeruginosa est le bacille à Gram négatif le plus fréquemment isolé et est caractérisé par sa résistance aux antibiotiques. Il est responsable d'infections graves avec une mortalité de plus de 40-50% et une difficulté de prise en charge thérapeutique

Le terrain joue un rôle essentiel dans la progression de l'infection avec une nette recrudescence chez les patients âgés ou porteurs de lésions les plus étendues. La contamination par le pyocyanique est habituellement tardive, après 10 à 15 jours d'évolution, mais certaines colonisations précoces peuvent être observées.

On distingue deux groupes d'études ; celles qui retrouvent une prédominance des staphylocoques, et d'autres une prédominance des bacilles pyocyaniques.

L'émergence du *Pseudomonas aeruginosa* peut être due à l'utilisation précoce et fréquente de la balnéothérapie, En effet, d'après l'étude de Tredget, dans les centres ne pratiquant pas l'hydrothérapie, la mortalité globale est réduite significativement et celle associée au sepsis à pyocyanique est éliminée. Il retrouve moins d'infections nosocomiales à pyocyanique, et des taux plus bas de résistance du pyocyanique aux aminosides.

Sans balnéothérapie, il remarque une diminution des infections des greffes à *Pseudomonas aeruginosa*. Toujours selon Tredget, le bacille pyocyanique survit facilement dans l'environnement aquatique car il a besoin de peu de

nutriments exogènes. D'ailleurs certains auteurs ont été contraints d'abandonner la balnéothérapie dans le traitement local.

Les études de Cremer confirment la théorie de Tredget. En effet, l'hydrothérapie risque d'infecter les zones saines et on retrouve ainsi une majorité de *Pseudomonas aeruginosa*. La réduction des bains au profit des pansements au lit enrayerait cette émergence.

A notre niveau, il y a une utilisation moins fréquente de l'hydrothérapie que les données de la littérature ce qui explique l'absence d'isolement du bacille pyocyanique chez nos trois cas.

La prédominance du *Staphylococcus aureus* d'après l'étude de Taylor est expliquée par une augmentation de l'utilisation des cathéters intravasculaires et par l'absence de balnéothérapie avant couverture chirurgicale des brûlures.

L'émergence d'*Acinetobacter baumannii* est signalée par de nombreuses études, elle témoigne de la colonisation puis de l'infection des patients à partir de la flore environnementale où cette bactérie est capable de résister plusieurs mois.

Des clones d'*Acinetobacter baumannii* différentes sur le plan de sensibilité aux antibiotiques peuvent coexister dans un seul hôpital.

La colonisation et ou l'infection par *Acinetobacter baumannii* est un facteur de surmortalité des patients.

Actuellement, le streptocoque bêta hémolytique est le germe le plus rarement en cause

Les entérocoques sont dominants chez nos trois cas. La présence de ce germe pose un vrai problème thérapeutique vu l'émergence d'entérocoques résistants due à l'utilisation accrue de céphalosporines de troisième génération ces dix dernières années. Ils sont essentiellement constitués de *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis* et *Escherichia coli*.

Une étude rétrospective a été réalisée portant sur 84 patients hospitalisés au sein du service de réanimation des brûlés de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat, sur une période de 3 ans. Les critères d'infections nosocomiales retenus ont été proches de ceux du Center for Disease Control and Prevention d'Atlanta (Tableau 6) et les taux d'incidence ont été calculés. (Tableau 7)

La population infectée a été comparée à celle non infectée. L'écologie bactérienne du service a été décrite comme aussi l'antibiotype. Il ressort de cette étude la survenue de 87 infections nosocomiales chez 27 patients. L'incidence cumulative était de 103 infections pour 1000 jours de traitement. (150)

Les sites infectés étaient la peau (77%), le sang (13,8%), les voies urinaires (8%) et les poumons (1,1%).

Les germes isolés : (Figure 12)

Le staphylocoque était le germe le plus fréquemment rencontré, avec 29 cas d'infections nosocomiales (33.3%) ; parmi eux, nous retrouvions 17 cas de staphylocoques dorés (59%), et les staphylocoques coagulase négatif (en majorité staphylocoque *epidermidis*) étaient retrouvés dans 12 cas (41%). Les staphylocoques dorés étaient résistants à la méticilline dans quatre cas sur 17

(23,5%) et deux cas sur 12 (16,7%) des staphylocoques coagulase négatif étaient résistants.

En seconde position on retrouve le *Pseudomonas aeruginosa*, avec 21 cas d'infections nosocomiales (19,6%).

Les entérocoques représentaient huit cas d'infection à *Enterococcus faecalis* (7,5%).

Escherichia coli était retrouvé dans dix cas d'infections nosocomiales (9,3%).

En minorité, on retrouve trois cas d'infections nosocomiales à streptocoques (2,8%) et 26 cas d'infections à autres bacilles à Gram négatif (24,3%).

Parmi les différents bacilles à Gram négatif, on retrouvait trois cas d'*Enterobacter* (2,8%), cinq cas de *Klebsiella pneumoniae* (4,7%), huit cas d'*Acinetobacter* (7,5%), six cas d'infection à *Proteus mirabilis* (5,6%) et quatre cas d'autres infections à bacilles à Gram négatif (3,7%).

Chez nos trois cas, les isolats ont été essentiellement composés d'entérobactéries représentant 88% des isolats totaux avec :

- *Klebsiella pneumoniae* (33%)
- *Proteus Mirabilis* (33%)
- *Escherichia coli* (11%)
- *Enterobacter cloacae* (11%)

Dans notre série les 2 espèces prédominantes sont *Klebsiella pneumoniae* et *Proteus mirabilis* et de nombreuses études confirment leur prédominance. Elles représentent les bactéries les plus responsables des infections systémiques par le phénomène de translocation bactérienne.

La fréquence d'isolement d'*Acinetobacter baumannii* dans notre étude a été de 11%. L'émergence d'*Acinetobacter baumannii* est signalée par de nombreuses études qui rapportent une augmentation de son incidence.

On note par conséquent l'absence d'isolement des staphylocoques chez les trois cas de notre étude cependant leur prédominance était prouvée par plusieurs études. (Tableau 8)

<i>Peau</i>	<ul style="list-style-type: none">• Lyse de greffes ± signes généraux + germes• Pus ± signes généraux + germes• Réaction inflammatoire locale + signes généraux + germes• Biopsie cutanée trouvant plus de 10^5 germes/ml⁻¹
<i>Urines</i>	<ul style="list-style-type: none">• Bactériurie $> 10^5$ germes/ml⁻¹ + leucocyturie $> 10^4$ germes/ml⁻¹ ± signes
<i>Cathéters</i>	<ul style="list-style-type: none">• Pus au site d'insertion• Culture de l'extrémité $> 10^3$ CFU/ml⁻¹• Régression de la fièvre à l'ablation du cathéter
<i>Poumons</i>	<ul style="list-style-type: none">• Brosse de Wimberley $> 10^3$ CFU/ml⁻¹ + foyer radiologique• Bronchoaspiration par fibroscopie $> 3.10^6$ CFU/ml⁻¹
<i>Sang</i>	<ul style="list-style-type: none">• Septicémie = deux hémocultures positives au même germe, prélevées le même jour, poussant en moins de 48 h + signes généraux• Bactériémie : hémoculture positive

Tableau 6 : Critères d'infections nosocomiales (150)

	Wenzel ⁷	Chandrasekar ⁸	Taylor ⁹	Cremer ¹⁰	Wurtz ¹¹	Weber ¹²	Notre étude
	1983	1984	1992	1993	1995	1997	2008
Patients inclus	170	47	116	140	52	345	84
Incidence cumulée*	64	30	78	94	69	30	103
Pourcentage patients infectés	-	13	34	40	50	13,6	32
Densité d'incidence	-	-	32,8	25	32,3	16	22
Taux d'infections nosocomiales par brûlé infecté	-	2.33	2.25	2.36	1.38	2.23	3.2
* L'incidence cumulée exprime le nombre d'infections nosocomiales pour 100 patients admis; la densité d'incidence ou incidence instantanée exprime le nombre d'infections nosocomiales pour 1000 jours d'hospitalisation.							

Tableau 7 : Comparaison des incidences des infections nosocomiales (150)

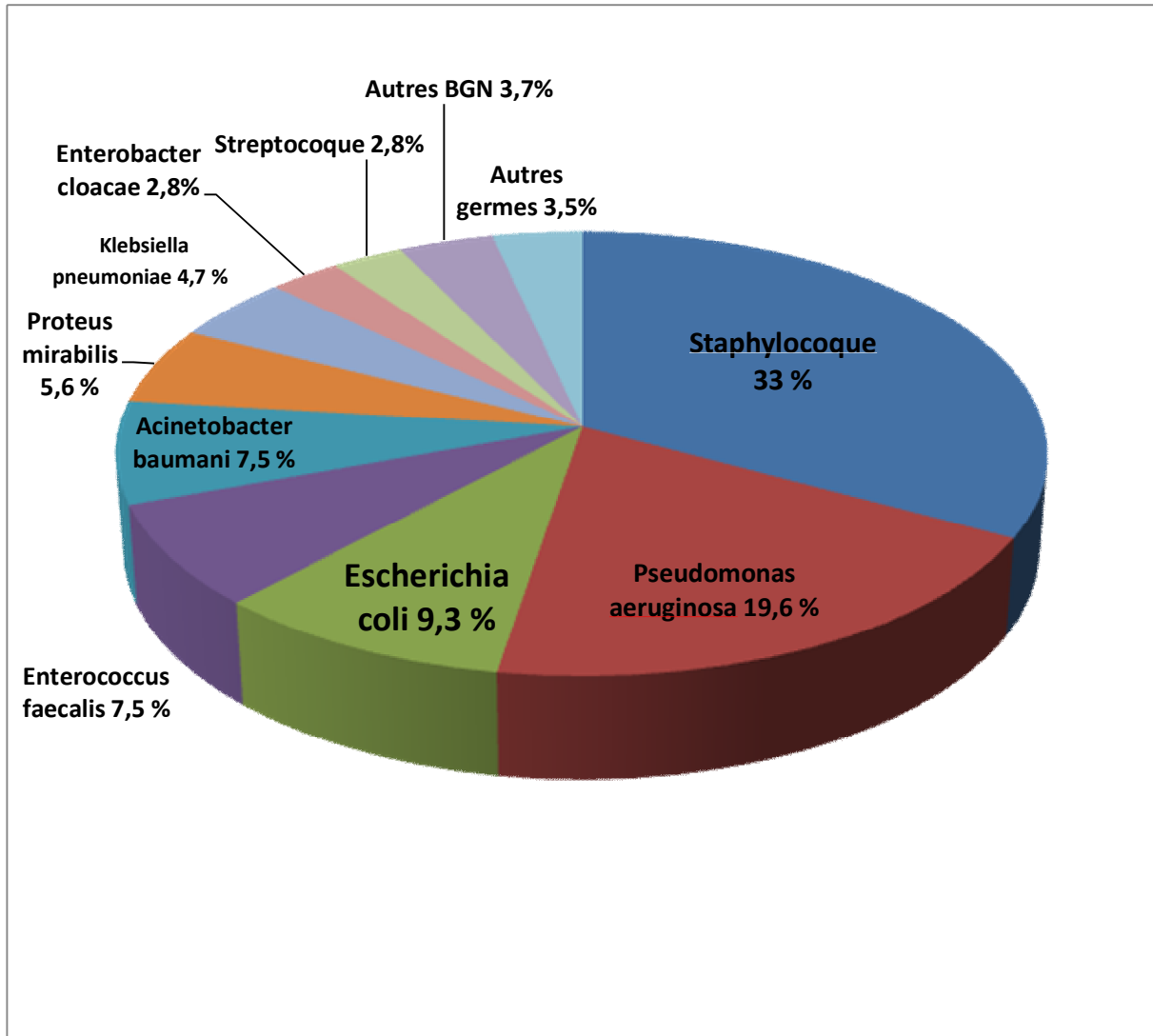


Figure 12 : L'environnement bactériologique de l'unité de soins des brûlés (150)

Cas de notre étude	Germes isolés	Types de prélèvement	Sensibilité à l'antibiogramme (traitement utilisé)
Premier cas	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	hémoculture	Amikacine Vancomycine Moxifloxacine
Deuxième cas	<i>Escherichia coli</i> et <i>Enterobacter cloacae</i>	hémoculture	Imipénème Moxifloxacine
Troisième cas	<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus Mirabilis</i>	aspiration bronchique	Imipénème Amikacine Teicoplanine
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus Mirabilis</i>	Hémoculture	
	<i>Proteus Mirabilis</i>	culture d'un cathéter	

Tableau 8 : Germes isolés chez nos 3 patients

IX.3.3.2. Sensibilité aux antibiotiques des principaux germes identifiés : (140)

Les antibiotiques utilisés sont nombreux en raison de la variabilité des microorganismes qui peuvent être en cause, et de leur caractère multirésistant. Cependant si l'on considère que les deux bactéries les plus impliquées sont : *S. aureus* et *P. aeruginosa*, quel que soit leur niveau de résistance, nous retiendrons quatre familles d'antibiotiques, parmi lesquelles le choix devra se faire : les lactamines, les glycopeptides, les fluoroquinolones et les aminosides.

En règle générale, les antibiotiques à utiliser doivent être rapidement bactéricides et une bithérapie à des doses adaptées et suffisantes est conseillée pour éviter toute sélection de mutants résistants. La voie parentérale est la plus utilisée.

A prendre toujours en considération de ne pas utiliser une molécule qui aurait pu provoquer un syndrome de Lyell.

Lactamines et glycopeptides :

Les lactamines les plus utilisés :

-Uréido-pénicillines avec ou sans inhibiteur de lactamases (Pipéraciline et Pipéraciline-tazobactam)

La pipéraciline avec ou sans inhibiteur est peu active sur *S. aureus* et active sur le SAMR. Mais elle est active sur *P. aeruginosa*, et le tazobactam restaure la sensibilité des souches produisant des pénicillinases.

Cette molécule est très utilisée en antibiothérapie prophylactique.

-Céphalosporines de 3ème génération :

Antibiotique dite "anti-pyocyanique", est utilisée pour traiter les souches de *P. aeruginosa* productrices de pénicillinases. Cependant sa pharmacocinétique est très perturbée chez les patients de la NET. (140)

-Carbapénème : Imipénème

Cet antibiotique est épargnée par les enzymes de résistance bactérienne telles que les pénicillinases et céphalosporinases, il est donc actif dans le cas de souche de *P. aeruginosa* hyperproductrices de céphalosporinases. Cependant, des mutants résistants par impérméabilité peuvent émerger au cours de traitement par l'imipénème. Il agit également sur les *S. aureus*, pénicillinases positif ou négatif mais il est inactif sur les SARM.

Les glycopeptides les plus utilisées :

-Vancomycine et teicoplanine : Les deux ont un spectre d'activité étroit qui se limite aux bactéries à gram +, essentiellement les streptocoques, entérocoques et les staphylocoques y compris les souches multi-résistantes

Ces molécules sont surtout utilisées en antibiothérapie documentée quand il s'agit de cocci à gram + résistants mais également en non documentée devant un choc septique en association avec imipénème et aminoside

Aminoglycosides :

Les aminosides sont toujours administrés en association avec les autres familles d'antibiotiques pour obtenir une synergie d'action, lors d'infection grave, les plus utilisées :

- Gentamycine : aminoside actif sur certaines entérobactéries, peu actif sur S. aureus en particulier SARM et peu actif sur P.aeruginosa
- Amikacine et tobramycine : beaucoup plus actif sur sur P. aeruginosa

Fluoroquinolones :

La plus utilisée est la ciprofloxacine: c'est la molécule la plus active à la fois sur les entérobactéries et sur P. aeruginosa. Elle est particulièrement utilisée lors d'infection urinaire à bacille à Gram -

Les principaux antibiotiques utilisés lors d'une antibiothérapie probabiliste ainsi que leurs doses sont résumés dans le tableau ci-dessous (140)

Familles	Antibiotiques (DCI)	Posologie de la première injection	Mode d'administration
Bêtalactamines	amoxicilline	2g	ivl
	amoxicilline + acide clavulanique	2g	ivl
	oxacilline	1g	ivl
	ticarcilline	5g	ivl
	pipéracilline	4g	ivl
	Pipéracilline + tazobactam	4g	ivl
C3G	céfotaxime	2g	ivl
	céftriaxone	2g	ivl
	ceftazidime	2g	ivl
	céfépime	2g	ivl
Carbapenem	imipénème	1g	ivl
Aminosides	gentamicine	5mg/kg	perf. 30 min
	nétilmicine	5mg/kg	perf. 30min
	amikacine	20mg/kg	perf. 30min
	tobramycine	5mg/kg	perf. 30min
Glycopeptides	vancomycine	15 mg/kg	perf. 1 heure
Divers anti-staph.	rifampicine	10 mg/kg	perf.-po
	fosfomycine	4g	perf.
Fluoroquinolones	ofloxacine	400mg	ivl - po
	ciprofloxacine	400 mg ou 800 mg *	ivl ou po
	lévofloxacine	500mg	ivl
Macrolides	érythromycine	1g	ivl
	spiramycine	3 MU	ivl
	métronidazole	500mg	Perfusion de 30 min

Tableau 9 : Principaux antibiotiques prescrits lors d'une antibiothérapie probabiliste

Posologie de la première injection et mode d'administration

***si suspicion de *P. aruginosa* (140)**

IX.3.4. Surveillance de la contamination bactérienne :

La surveillance de la contamination bactérienne passe avant tout par :

-Une surveillance clinique rigoureuse de la température, TA, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, diurèse, état de conscience...

-Une surveillance biologique par la mesure de la CRP, du taux des globules blancs, des prélèvements bactériologiques cutanés, nasaux, pharyngés, bronchiques (aspirations et lavage broncho-alvéolaire), urinaires (BU et ECBU) et des hémocultures qui doivent être pratiquées devant toute anomalie clinique (dyspnée, intolérance digestive, intolérance glucidique, instabilité hémodynamique, oligurie...) à la recherche de la ou des source(s) de l'infection constituant la base de la prise en charge du patient en état de choc septique (49)

-Les voies d'abord retirées (cathéters et sondes) doivent être mises en culture, ceci permet d'orienter l'antibiothérapie probabiliste instaurée lors de la survenue d'un état septique.

-Au moindre doute, une ponction lombaire doit être pratiquée et toute collection liquidienne anormale doit être ponctionnée.

-L'imagerie complète le bilan, à la recherche de la porte d'entrée : radiographie pulmonaire, échographie abdominale, examen tomodensitométrique cérébral ou abdominal selon l'orientation clinique.

IX.3.5. Prévention des infections nosocomiales : (146)

IX.3.5.1. CLIN : Comité de lutte contre les infections nosocomiales

Dans chaque établissement hospitalier, le CLIN se charge de mettre au point un programme de maîtrise des bactéries multi-résistantes aux antibiotiques (BMR), ce programme de maîtrise comporte deux volets:

Le bon usage des antibiotiques

L'interruption de la transmission croisée des BMR qui repose sur :

- L'identification des réservoirs (surtout les patients porteurs infectés ou colonisés) qui doit être rapide, identification particulièrement indiquée dans les services à risque notamment celui des brûlés
- Leur isolement prescrit par le médecin pour une période déterminée. Cet isolement est à la fois technique (port de gants, de surblouses, de masques lors de contacts rapprochés, renforcement du lavage des mains) et géographique (chambres individuelles ou à défaut poste de lavage des mains situé à proximité du lit).
- Leur signalisation et la mise en place d'un système d'information permettant de repérer ces patients lors de leur transfert ou d'une nouvelle hospitalisation.
- Et parfois la chimio-décontamination des patients porteurs. Dans certains cas où les réservoirs sont environnementaux (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacterspp*), les mesures complémentaires à prendre relèvent du nettoyage et de la désinfection.

Toutes ces mesures sont importantes car l'impact des BMR est lourd: prescription accrue des antibiotiques les plus récents souvent onéreux, charges en soins plus importantes, forte présomption d'une incidence et d'une gravité accrues des infections nosocomiales avec prolongation des durées d'hospitalisation.

Le tableau 10 résume les précautions d'hygiène à appliquer définies par les «Centres for Disease Control and Prevention» aux Etats Unis, ces précautions standards synthétisent les mesures de précautions universelles et celles d'isolement vis-à-vis de tout produit biologique d'origine humaine.

Lavage et ou désinfection des mains	-Après le retrait des gants entre deux patients, deux activités -Des fiches techniques doivent décrire la technique à utiliser dans chaque cas.
Port de gants (gants doivent être changés entre deux patients, deux activités)	-Si risque de contact avec du sang ou tout autre produit d'origine humaine, les muqueuses ou la peau lésée du patient notamment à l'occasion de soins à risque de piqûre (hémoculture, pose et dépose de voie veineuse, chambre implantable, prélèvements sanguins...) et lors de la manipulation de tubes de prélèvements biologiques, linge et matériel souillé. -Lors de tout soin lorsque les mains du soignant comportent des lésions.
Ports de surblouses, lunettes, masques	-Si les soins ou manipulations exposent à un risque de projection ou d'aérosolisation de sang ou tout autre produit d'origine humaine (aspiration, endoscopie, actes opératoires, autopsie, manipulation de matériel et linge souillé).
Matériel souillé	-Matériel piquant /tranchant à usage unique : ne pas décapuchonner les aiguilles, ne pas désadapter à la main, déposer immédiatement après usage ce matériel dans un conteneur adapté qui doit être disponible à proximité et dont le niveau de remplissage maximale est vérifié. -Matériel réutilisable : manipuler avec précaution le matériel souillé par du sang ou tout autre produit d'origine humaine. -Vérifier que le matériel a subi un procédé d'entretien (stérilisation ou désinfection) approprié avant d'être utilisé.
Surfaces souillées	-Nettoyer ou désinfecter avec un désinfectant approprié les surfaces souillées par des projections ou aérosolisation de sang ou tout autre produit d'origine humaine.
Transport de prélèvements biologiques de linge et de matériel souillé	-Les prélèvements biologiques le linge et instruments souillés par du sang ou tout autre produit d'origine humaine doivent être transportés dans un emballage étanche fermé.
Si contact avec du sang ou liquide biologique	-Après piqûre, blessure : lavage et antiseptie au niveau de la plaie. -Après projection sur muqueuse, conjonctivite : rinçage abondant.

Tableau 10 : Les précautions standards à respecter lors de soins à tout patient (146)

IX.3.5.2. CAB : Le Comité des antibiotiques :

Le CAB est un organe complémentaire du CLIN. Il est composé de plusieurs membres actifs :

- Un microbiologiste représentant les différents services de laboratoire.
- Un pharmacien.
- Un chirurgien représentant les départements en chirurgie.
- Un clinicien qui représente les départements de médecine.
- Deux médecins anesthésistes réanimateurs représentant les départements de réanimation et d'urgence.

C'est un comité d'analyse, de proposition, de validation, de coordination et de communication vis-à-vis des praticiens, appelé à travailler en collaboration avec les services de soins, la pharmacie et le laboratoire de bactériologie dans le but d'améliorer la qualité de la prise en charge des infections.

Le comité communique avec les services par des correspondants désignés à cet effet. Les objectifs du CAB sont :

- Maîtriser l'utilisation des antibiotiques.
- Préserver l'efficacité des antibiotiques.
- Lutter contre la résistance acquise par les germes.
- Etablir un plan d'action pour préserver l'efficacité des mesures prises.
- Les moyens utilisés par ce comité pour réaliser les objectifs fixés sont les suivant :

- Etablir la liste des antibiotiques disponibles ainsi que la liste des antibiotiques à dispensation contrôlée.
- La réévaluation des traitements administrés à la 48ème, 72ème heure et à 7 jours, réévaluation également appliquée aux antibiotiques à dispensation contrôlée.
- L'informatisation de la prescription.
- L'évaluation par la mise en œuvre d'audit clinique de la prescription, de la consommation et de la résistance bactérienne aux antibiotiques.
- Les audits de l'évaluation des pratiques avec retour d'information.
- Et une formation médicale continue.

Enfin de façon générale, une attention particulière doit être portée à tout ce qui est susceptible de contenir une forte concentration de germes (lavabos piégeant l'eau, aliments). Des contrôles périodiques concernant autant le personnel que les locaux et le matériel doivent être effectués avec l'aide d'une infirmière hygiéniste issue du service.

Le patient doit être mis dans une chambre d'isolement dans laquelle se trouve l'équipement nécessaire pour réaliser la totalité des soins, afin de diminuer le risque de contamination croisée et d'éviter les surinfections des lésions cutanées. (49)

Chez nos trois patients tous les gestes de soins ont été assimilés à un acte opératoire, nécessitant le port de casaques, gants stériles, calots et bavettes, et cache-sabots.

X. TRAITEMENT :

La prise en charge thérapeutique des patients repose sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée par le médecin réanimateur au sein d'une unité de soins intensifs pour grands brûlés (figure 13), et fait intervenir : (141-142)

- Dermatologue ; pour la prise en charge des lésions et séquelles cutanées.
- Pneumologue ; qui permet d'évaluer la gravité de l'atteinte pulmonaire
- Ophtalmologue ; pour examiner les patients régulièrement afin d'ajuster l'application des différents collyres et assurer un suivi adéquat.
- Stomatologue et Orl afin d'évaluer l'atteinte buccale, nasale et de l'audition.
- Gynécologue pour vérifier l'absence de brides au niveau vulvaire et vaginal.
- Urologue ; permet de dépister et traiter les séquelles urogénitales.
- Gastro-entérologue ; pour la prise en charge des complications digestives
- Psychiatre, psychologue ; si le patient désire un soutien ou si l'état psychologique du malade le nécessite
- Un kinésithérapeute qui s'occupera des exercices respiratoires, et de la reprise de la marche

- Infirmiers ; les soins doivent être effectués par des infirmiers formés aux soins spécifiques à cette pathologie
- Diététicien qui, avec le médecin, définira l'apport calorique nécessaire aux patients en fonction du type d'alimentation possible (par voie parentérale, de texture liquide, mixé, normale) en sachant que l'alimentation orale peut être jumelée avec une alimentation par sonde naso-gastrique ; et en fonction du régime.

L'expérience des centres de brûlés américains et asiatiques montre que la survie des patients victimes de la NET, qu'ils soient adultes ou enfants, est meilleure au centre des brûlés grâce aux infrastructures disponibles et à la prise en charge métabolique infectieuse et organique intensive dont ils sont coutumiers. (1)

La mise en œuvre précoce d'un remplissage et la prévention des infections, constitue l'arme thérapeutique de la NET.



Figure 13 : Unité de réanimation des brûlés HMIMV.

X.1. Le traitement symptomatique :

Le traitement de la NET est essentiellement symptomatique, aucun traitement à visée étiologique n'ayant une efficacité démontrée. (141)

X.1.1. Attitude vis-à-vis du ou des médicaments suspects :

Les médicaments en cause les plus probables doivent être définis et immédiatement arrêtés. Tous les médicaments qui ne sont pas indispensables à la survie du patient doivent également être arrêtés. (141)

Il est en revanche préférable de ne pas interrompre un traitement important non suspect, car leur réintroduction serait ultérieurement compromise par un doute sur leur éventuelle coresponsabilité. (72)

GARCIA- DOVAL a montré que plus le médicament responsable est retiré tôt, plus le pronostic sera meilleur, et que les patients exposés aux médicaments causatifs à demi-vie longue ont un risque de décès accru. (37)

La probabilité qu'un médicament soit la cause de NET peut être trouvée dans Pubmed / Medline ou d'autres sources appropriées telles que « Litt's drug eruption reference manual ». (37)

En cas de doute sur la causalité contacter d'urgence le centre de pharmacovigilance. (141)

Tous les médicaments suspects ont été arrêtés chez nos trois patients.

X.1.2. La réanimation initiale :

X.1.2.1. Remplissage vasculaire :

Sa précocité est un déterminant majeur du pronostic. Tout retard au début du remplissage aggrave incontestablement le pronostic des patients en favorisant la survenue de défaillances d'organes. (143)

L'insertion d'un cathéter veineux périphérique est nécessaire. L'absence totale d'accès veineux périphérique conduit à la pose d'une voie veineuse centrale de préférence en site fémoral et en priorité en peau saine afin de minimiser le risque infectieux. (141)

Le protocole de remplissage vasculaire à base de cristaalloïdes chez les patients atteints de la NET rejoint celui des brûlés, qui repose actuellement sur la formule d'Evans : (49)

Volume de remplissage = (2 ml x pourcentage surface corporelle brûlée x poids [kg]) + 30 ml x poids (kg)

La moitié de ce volume doit être perfusée dans les huit premières heures, la même quantité est perfusée sur les 16 h suivantes. (72)

Au-delà des 24 premières heures la réhydratation sera adaptée en fonction de la diurèse, l'ionogramme, l'albuminémie, l'hématocrite et de la pression veineuse centrale. (144)

L'utilisation des solutés cristaalloïdes isotoniques permet la restitution du capital sodé physiologique. Le Ringer lactate reste le produit de référence. L'absence d'évaluation satisfaisante de la surface corporelle conduit à administrer 20ml/kg de cristaalloïdes de type Ringer Lactate en 1 heure. (145)

Les solutés hypertoniques ont été proposés pour réduire les volumes perfusés et l'œdème. Leur utilisation est très controversée ; ils peuvent être responsables d'une augmentation de la mortalité et de l'incidence de survenue d'insuffisance rénale. Ils exposent de plus aux risques d'hyponatrémie, d'hyperosmolarité et de convulsions. Si certaines équipes adaptent une solution intermédiaire, en perfusant des solutés moins hypertoniques, la plupart des auteurs proscrivent l'utilisation des solutés hypertoniques. (5)

Les colloïdes sont fréquemment introduits, en proportion et dans des délais variables (le plus souvent après la 8^e heure), dans les différentes formules de remplissage. Les colloïdes permettent une augmentation de la pression oncotique et une réduction des volumes administrés. Cet aspect du problème est important puisque l'œdème formé, notamment dans les tissus sains, est également réduit. Parmi les colloïdes, la place de l'albumine a récemment été remise en question par plusieurs méta-analyses, les conclusions n'ont pas permis de recommander son utilisation comme soluté de remplissage, mais la toxicité des colloïdes artificiels et leur dose maximale utilisable peuvent représenter une limite et obliger à recourir à l'albumine, notamment chez les patients avec une atteinte cutanée dépassant 50% de SC et une albuminémie inférieure à 20g /l. A côté de son rôle dans l'expansion volémique, l'albumine présente des propriétés de transport, des effets de modulation de l'intensité de l'agression oxydative et de l'inflammation qui présentent un intérêt certain chez les sujets les plus graves. (143)

Le débat colloïdes-cristalloïdes reste d'actualité, la plupart des auteurs recommandent l'utilisation de l'albumine en association avec le Ringer lactate après le délai des huit premières heures, ceci entraîne une restauration précoce et durable de l'hémodynamique.

Nos trois patients avaient reçu une perfusion d'albumine.

La surveillance est essentiellement clinique, le poids, la diurèse et la pression artérielle sont les principaux paramètres à surveiller pour conduire le remplissage. La surveillance de la pression veineuse centrale est souhaitable si l'atteinte cutanée dépasse 40 % de la surface corporelle.

X.1.2.2. Prise en charge de la douleur :

La prise en charge de la douleur est un élément fondamental du traitement. C'est une douleur constante secondaire aux lésions, exacerbée par les mouvements, due à une stimulation des nocicepteurs cutanés.

La douleur intermittente entraînée par les actes thérapeutiques est plus intense, mal prise en charge, elle provoque une anxiété importante avec phénomènes d'anticipation. (5)

X.1.2.3. Réchauffement :

La NET entraîne un hypermétabolisme nécessaire pour maintenir une température centrale élevée chez ces patients dont la peau n'assure plus son rôle dans la thermorégulation. L'élévation de la température extérieure à 30-32 °C, les bains chauds (35 à 38° C), les lampes infrarouges et les lits fluidisés permettent habituellement le réchauffement de ces malades. (49)

Le lit fluidisé possède également un effet antiseptique asséchant, améliore le confort du malade et présente des propriétés sédatives. Il est essentiellement indiqué dans les grands décollements du dos et du périnée. (72)

X.1.2.4. Oxygénothérapie

1- Oxygène au masque à haute concentration.

2- Si syndrome de détresse respiratoire aigüe :

- Ventilation non invasive si $SaO_2 < 90 \%$, $Pa O_2 / FiO_2 < 200$
- Intubation, trachéotomie et ventilation mécanique protectrice du SDRA.

X.1.2.5. Apport nutritionnel :

La NET entraîne un hypermétabolisme majeur à partir de la 48e heure et pendant les premières semaines d'évolution. Il diminue à partir du 15e jour jusqu'à l'obtention de la couverture cutanée. (5)

Cet hypermétabolisme est majoré par la mobilisation, les changements de pansements, la kinésithérapie, la douleur, l'infection. Il est donc fondamental d'assurer une analgésie efficace et de maintenir autour du patient un environnement thermique adéquat.

X.1.2.5.1. Choix de la voie de nutrition :

Les besoins nutritionnels dépendent du pourcentage de la surface cutanée atteinte. L'alimentation normale est insuffisante dès que la SC atteinte dépasse 30 % de la surface corporelle totale (dépense calorique majorée de 40 à 100 %). Des apports nutritionnels, hypercaloriques et hyperprotidiques sont indispensables pour compenser ces pertes et favoriser la cicatrisation. (155)

- Alimentation orale :

Les ulcérations oropharyngées, l'alitement et la sédation la rendent difficile voire impossible chez les patients atteints de la NET, imposant une hyperalimentation par voie entérale ou parentérale ou en association. (5-155)

- Nutrition entérale :

La nutrition entérale est la voie de choix, à l'aide d'une sonde gastrique siliconée vérifiée radiologiquement, elle diminue les complications septiques, améliore l'immunité digestive, en préservant l'intégrité de la muqueuse intestinale, elle prévient les phénomènes de translocation bactérienne et participe au maintien de la motilité digestive et à la prévention de défaillances viscérales même chez les patients les plus graves. (156-157-158-159-160-161).

- Nutrition parentérale :

Elle s'avère nécessaire en cas de :

- Nécrose de la muqueuse gastro-intestinale compromettant la mise en place de la sonde gastrique.
- Œdèmes généralisés engendrés par les liquides de réanimation touchant aussi le territoire splanchnique.
- Complications de la nutrition entérale notamment la survenue d'une diarrhée, d'un iléus, d'une inhalation du liquide gastrique par béance du cardia sur la sonde d'où la nécessité de surveiller le résidu gastrique. (162)

X.1.2.5.2. Besoins en énergie et macronutriments :

L'objectif du support nutritionnel est double : répondre à la demande en nutriments et soutenir la cicatrisation et les défenses immunitaires.

Le premier objectif fait l'objet de consensus en ce qui concerne l'administration d'énergie et de protéines. Pour le second, certains nutriments administrés n'ont pas seulement une fonction nutritionnelle mais exercent aussi des effets pharmacologiques.

- Énergie :

Les besoins énergétiques doivent être correctement évalués, un déficit énergétique augmente la morbidité, le risque infectieux, la dénutrition et le délai de cicatrisation. En revanche, un excès calorique prolonge la ventilation mécanique et augmente également les risques d'infection, surtout si la nutrition parentérale est utilisée.

On peut évaluer les besoins en énergie en utilisant une formule prédictive ou en mesurant la dépense énergétique par calorimétrie indirecte.

Pour déterminer la dépense énergétique des malades de réanimation, des formules de calcul ont été développées :

L'équation d'Harris et Benedict est un exemple de formule utilisée qui prend en compte les paramètres anthropométriques pour prédire les besoins énergétiques :

$$\text{Homme : DER} = 66,47 + (13,75 \times P) + (5,0 \times T) - (6,76 \times A)$$

$$\text{Femme : DER} = 655,1 + (9,56 \times P) + (1,85 \times T) - (4,68 \times A)$$

DER= dépense énergétique de repos, P : poids (Kg), T : Taille (Cm), A : âge (année). (163)

La calorimétrie indirecte reste la méthode de référence et la méthode la plus fiable pour estimer la dépense énergétique d'un malade donné à un moment particulier. Elle permet surtout de mesurer cette dépense énergétique dans des conditions extrêmes ou complexes, pour lesquelles les formules ne sont pas valides, comme chez l'obèse morbide, en phase de réhabilitation « post-réanimatoire », ou en cas de recours à de nouvelles thérapeutiques. La calorimétrie indirecte garde quelques limites essentiellement méthodologiques et financières. Et les recommandations actuelles concernant les apports caloriques aux malades de réanimation (20–30kcal/kg par jour) sont probablement adaptées dans plus de 75 % des cas sans risque majeur de sous-nutrition. (164)

- Glucides :

Le glucose est un substrat énergétique de choix : son effet d'épargne azoté est supérieur à celui des acides gras. L'excès de glucose conduit à une surproduction de CO₂, proportionnelle aux apports, qui peut, dans des cas d'insuffisance respiratoire, compromettre le sevrage de la ventilation artificielle. La limite d'administration des glucides est classiquement de 5 mg.kg⁻¹.min⁻¹. La stéatose hépatique a surtout été observée chez des patients hyper-alimentés par voie parentérale. (156-165)

- Lipides :

Il n'existe pas de consensus quant à la proportion glucides/ lipides à adopter au sein du support nutritionnel. L'apport minimum en acide linoléique pour la prévention de carences en acides gras est de 4 % des calories totales. (166)

L'administration de solutions nutritives pauvres en graisses (15-20 % des calories totales) diminue significativement l'incidence des pneumonies et raccourcit la durée de séjour.

Une solution relativement pauvre en lipides versus une solution riche en graisse limite la perméabilité intestinale, suggérant une meilleure préservation de la barrière intestinale. (156)

Les données de la littérature suggèrent de ne pas dépasser 20 % des calories sous forme de lipides, ce qui est un problème au vu des solutions de nutrition actuellement disponibles sur le marché : il faut recommander le développement de nouvelles solutions pauvres en lipides.

L'apport lipidique doit être composé d'un mélange à parts égales de triglycérides à chaînes longues (TCL) et à chaînes moyennes (TCM) afin de compenser le déficit en carnitine et de maintenir la fonction immunitaire.

L'enrichissement des régimes en acides gras polyinsaturés n'a pas de bénéfice démontré.

- Protéines et acides aminés :

L'absence de support nutritionnel entraîne une perte quotidienne de 200 à 300 g de protéines. Cette situation entraînerait la mort du patient par cachexie en 2 à 3 semaines. (156)

L'apport protéidique vise à couvrir les besoins azotés, Les besoins et les apports azotés doivent être de l'ordre de 0,40 g/Kg/j. Il faut respecter un rapport calorico-azoté compris entre 120 et 150 calories par gramme d'azote. L'apport azoté doit être effectué sous forme de protéines entières puisqu'il a été montré qu'un régime formé de peptides ou d'acides aminés n'offre pas d'avantage particulier. (167)

X.1.2.4.3. Besoins en micronutriments (oligoéléments et vitamines) :

Des déficits en Cuivre (Cu), en Fer (Fe), en Sélénium (Se), en Zinc (Zn), en Manganèse (Mn) et en vitamines A, B et E ont été décrits de manière répétée.

Les déficits sont proportionnels à la sévérité de l'atteinte cutanée et sont associés à des problèmes de cicatrisation ainsi qu'à des complications infectieuses (165)

La réponse inflammatoire s'accompagne d'une redistribution des micronutriments, on observe un déplacement du zinc (Zn) de ses réserves (muscle, peau, os) vers les tissus où la prolifération cellulaire et la synthèse protéique sont intenses, en particulier le thymus, la moelle osseuse et le foie. (166)

Les concentrations sériques de Zn diminuent à 12 h en miroir des concentrations hépatiques, en conséquence, les concentrations sériques de plusieurs éléments traces (Fe, Se, Zn) et de leurs protéines vectrices baissent, alors que cuivre (Cu) et manganèse (Mn) augmentent, aboutissant à un déséquilibre des antioxydants circulants.

Les concentrations plasmatiques en micronutriments sont abaissées au-delà de ce que provoque une réponse inflammatoire intense : ceci s'explique en grande partie par les pertes exsudatives de Cu, de Se et de Zn, mais aussi par les fuites urinaires, les drainages. (168-169)

Le déficit en Cu est particulier : ses concentrations plasmatiques restent très basses pendant plusieurs semaines, de manière proportionnelle à l'atteinte cutanée. Le déficit peut être sévère au point de causer des arythmies fatales. Ce déficit est dû aux pertes cutanées, représentant en une semaine 20-40 % du contenu corporel en cuivre (170-171-172)

Le statut en vitamine C est rapidement altéré avec des concentrations plasmatiques souvent inférieures à 50 % de la normale. (156)

D'où l'intérêt d'une supplémentation en micro éléments et en complexes vitaminiques :

-Nonan®,Decan® : Zn, Fe, Cu, Cr, I, F, Mn, Se, Co.

-Cernevit® : vit B1, vit B2, vit B5, vit B6

Chez les trois cas de notre étude, la nutrition artificielle parentérale a permis un gain en matière de régénération cutanée.

X.2. Traitement local :

La prévention des infections est assurée par les soins locaux.

Par comparaison avec les brûlés, certaines équipes débrident chirurgicalement les zones d'épiderme pathologique puis réalisent dans le même temps un recouvrement par des xénogreffes de porc, des allogreffes cutanées cryopréservées ou encore des substituts artificiels tels que des membranes amniotiques, des membranes biologiques, des fibres d'alginate calcium-sodium, des préparations iodées ou des vêtements imprégnés de nitrate d'argent. (173)

Une autre attitude, plus nuancée, conserve d'une part la couverture épidermique, même médiocre, et réalise le recouvrement par pansements biologiques des seules zones décollées.

Les soins et la surveillance oculaires sont réalisés conjointement avec les ophtalmologistes : collyres antiseptiques et/ou antibiotiques administrés plusieurs fois par jour et ablation régulière des brides conjonctivales permettent habituellement d'éviter les complications les plus graves.

Les bains de bouche permettent l'antiseptie muqueuse.

X.2.1. Principe des soins cutanés :

Usage de topiques antiseptiques locaux et non pas de topiques antibiotiques car ils facilitent la sélection des souches résistantes. (49)

Mise en place d'un « tapis » d'hydrocellulaires non adhésifs sur la face postérieure du tronc : 9 plaques (19,5×19,5 cm) juxtaposées 3 par 3 et maintenues par un adhésif à changer toutes les 24 heures, ce pansement est posé sans être fixé sur la face postérieure du tronc. (147)

Percer uniquement les bulles douloureuses (celle qui sont tendues) sans enlever le toit de la bulle, afin d'évacuer le liquide de bulle qui peut être envoyé aux laboratoires, tout en respectant au maximum l'épiderme décollable, sans débridement agressif avec application de vaseline sur toutes les zones décollées en couche épaisse. (142)

Eviter d'arracher la peau même décollée, car elle reste le meilleur pansement pour la réépidermisation.

Eviter la mise en place d'adhésif sur une peau potentiellement décollable. (72)

Les zones très à vif, où la réépidermisation n'est pas encore faite, on pose un pansement hydrocellulaire non adhésif tenu par une bande.

Anticiper systématiquement la douleur avant tout soin, mise en place d'un hydrocellulaire non adhésif sous le garrot pour les prises de sang, perfusions. (72)

La perfusion est maintenue grâce à une bande, le sparadrap est à proscrire afin d'éviter de léser la peau. La bande est à changer après chaque bain et chaque fois que nécessaire.

X.2.2. Principe des soins muqueux :

• Soins oculaires :

Sachant que la moitié des patients sortent avec de graves séquelles oculaires de leur hospitalisation, les soins des yeux requièrent une attention particulière et une grande assiduité. Ces soins, l'humidification et le débridement se font toutes les deux heures au minimum avec :(142)

- Lavage oculaire (sérum physiologique unidose) pour nettoyer, puis carbomère collyre unidose.

- Pommade ophtalmique à la vitamine A, une fois par jour pour cicatriser.

- Si nécessité d'ablation des pseudomembranes : collyre anesthésiant préalable : une goutte de chlorhydrate oxybuprocaine dans chaque œil. (Ne pas dépasser trois fois /jour)

- Passer dans les culs de sac conjonctivaux un bâtonnet en verre (Microsponge®) recouvert de carbomère collyre unidose, à renouveler si besoin au moins une fois par jour (sous contrôle ophtalmologique toutes les 48 heures).

- Larmes artificielles pour lubrifier.

Notre patiente bénéficiait quotidiennement d'un lavage oculaire antiseptique à base d'hexamidine, d'une application d'acide fucidique pour prévenir les infections et du carbomère collyre pour réduire la sécheresse oculaire.

- **Soins buccaux : (142-174)**

Ils sont faits après chaque repas, à la demande du patient et au jugement des soignants.

Bains de bouche toutes les 4 heures avec un mélange bicarbonate 1,4 % (2/3) / solution pour bain de bouche chlorhexidine, chlorobutanol (1/3). Le bicarbonate réduit l'acidité de la bouche.

Parfois un antifongique peut être appliqué.

Application de lidocaïne gel, trois fois par jour afin d'éviter l'infection de la muqueuse buccale.

Si insuffisant : solution pour bains de bouche préparée : 500 cm³ de morphine dans 500 cm³ de sérum physiologique (0,9 %), utilisation 3 à 4 fois par jour.

Les bâtonnets pour soins de bouches aident à évacuer les croûtes présentes dans la bouche, et à répartir l'anesthésiant local lors de la reprise de l'alimentation.

- **Soins génitaux : (174)**

Mise en place systématique d'une sonde urinaire si lésions extensives associées à des brûlures mictionnelles

Application de vaseline localement au moins deux fois par jour.

Prévenir le risque de synéchies et rompre les synéchies débutantes sous anesthésique locale si besoin.

X.2.3. Balnéothérapie : (142)

Le bain est un moment très fort de la journée pour le patient et les soignants. La douleur est particulièrement redoutée et ce soin se fait de plus en plus sous gaz analgésique en supplément des morphiniques prescrits.

Avant le bain la nutrition est clampée ce qui permettra de faire un résidu gastrique après le bain.

On informe le patient sur ce qui va se passer, puis on installe le masque sur le visage trois minutes avant la mobilisation du patient.

Tout en parlant au malade, on lui demande de se tourner (quand c'est possible on laisse le patient se mobiliser seul pour éviter de blesser la peau en l'aidant.) afin d'effectuer le transfert sur le plan dur : la planche de transport qui permet de plonger le patient dans la baignoire.

Le bain est préparé à 37° avec une solution antiseptique ; chlorhexidine diluée au 1/5000, soit 5ml de chlorhexidine à 5 % par litre d'eau.

Le patient reste sous gaz analgésique jusqu'à son immersion totale.

L'immersion reste un moment douloureux mais ensuite le bain devient un moment de détente attendu par le malade et souvent le patient s'endort dans le bain.

Les soignants restent auprès du patient pour effectuer les soins : arrosage et affleurage de la peau, shampoing, les soins de sonde vésicale, de vulve et de prépuce sont moins douloureux dans l'eau, le but étant d'enlever les excès de vaseline, les croûtes et les peaux gênantes sans augmenter le nombre des lésions.

Pendant le bain un soignant se détache pour préparer la chambre et le lit : nettoyage de l'environnement, changement de la literie et préparation d'un matelas de pansement hydrocellulaire.

Pour le retour du bain on branche le plafond chauffant, cette atmosphère surchauffée est indispensable pour le patient mais rend le travail des soignants pénible.

Si impossibilité de faire quotidiennement un bain, une pulvérisation de chlorhexidine diluée pourrait être utilisée.

Cependant l'utilisation précoce et fréquente de l'hydrothérapie est à éviter afin de prévenir les infections nosocomiales au bacille pyocyanique et de réduire la mortalité liée au choc septique au *Pseudomonas aeruginosa*.

Nos trois patients ont bénéficié de balnéothérapie et des soins à la Biafine®.

X.3. Traitement de fond :

A ce jour, un traitement spécifique pour la NET qui a montré son efficacité dans des essais cliniques contrôlés n'existe malheureusement pas. Plusieurs modalités de traitement sont rapportées dans la littérature et ceux-ci seront discutés ci-dessous. (37)

X.3.1. Corticothérapie systémique :

C'était le traitement standard jusqu'au début des années 1990, même si aucun avantage n'a été prouvé dans des essais contrôlés. (37)

En l'absence de preuves solides de l'efficacité, et en raison de la confusion résultant des nombreux régimes de traitement de stéroïdes rapportés (traitement de courte durée ou long, divers schémas posologiques), leur utilisation est devenue de plus en plus contestée. (37)

La corticothérapie générale, y compris en « bolus », a été et reste utilisée par certains, invoquant une physiopathologie d'hypersensibilité retardée au médicament.

KAKOUROU a montré dans une étude prospective, que les patients traités par la méthylprednisolone avaient une durée significativement plus courte de fièvre par rapport aux patients qui ont bénéficié uniquement d'un traitement symptomatique. (175)

Cependant, d'autres études ont montré une augmentation de la mortalité et de la morbidité.

Ainsi, Rasmussen a montré que la corticothérapie à forte dose ne présente pas de bénéfice par rapport au traitement symptomatique, les patients du groupe sous corticoïdes présentaient une incidence plus élevée de complications (53% vs 0%), le plus souvent infectieuses (24%), ainsi que les hémorragies digestives (21%). (176)

HALEBIAN a montré que l'administration des corticoïdes pendant 48 heures a été associée à un taux plus élevé d'infection, à une durée d'hospitalisation plus longue, avec un taux de mortalité significativement plus élevée (66% contre 33% dans le groupe n'ayant pas reçu la corticothérapie). (177)

KELEMEN a confirmé ces résultats dans une analyse multivariée en montrant que la corticothérapie est un facteur de risque de mortalité. (178)

Cependant, l'étude EuroSCAR incluant 281 patients a évalué le traitement par la corticothérapie, par rapport au traitement symptomatique, et a montré que la corticothérapie n'a aucun effet significatif sur la mortalité en comparaison avec le traitement symptomatique. (37-179)

Les publications évaluant le traitement de la NET par la corticothérapie sont résumées dans le tableau 11.

La corticothérapie générale doit être évitée dans le traitement de NET tant qu'aucune étude contrôlée n'a prouvé son efficacité.

Author(s) and Year	Study Type	Diagnosis	No. of Patients With/Without Corticosteroids	Treatment	Time to Arrest in Days (Range) With/Without Corticosteroids	Time to Complete Skin Healing in Days (Range)	Mortality With/Without Corticosteroids	Other
Rasmussen 1976 (116)	Retrospective	SJS	17/15	Prednisone 40–80 mg/m ² /day	NR	NR	NR	All nine complications in patients with steroids; hospitalization with steroids 21 days without 13 days
Rasmussen 1980 (164)	Retrospective	TEN ^a	24/51	Prednisone 60 mg/m ² /day	1–3	7–12	NR	
Halebian et al 1986 (103)	Retrospective comparative trial	TEN	15/15	240–1000 mg hydrocortisone daily over maximum 7 days	NR	NR	66%/33%	
Kelemen et al 1995 (88)	Retrospective	TEN/SJS	14/37	NR	NR	NR	50%/3%	Infection, hospitalization, and mortality reduced in patients with less than 48 hrs of steroids
Pasricha et al 1996 (165)	Retrospective	TEN	5/0	Dexamethasone 12–20 mg/day decreasing dose 7–10 days	NR	NR	0%	
Kakourou et al 1997 (115)	Retrospective	TEN/SJS	10/6	Methylprednisolone 4 mg/kg/day	7.0 ± 3.3/9.8 ± 3.0	NR	0%/0%	Shorter period of fever with steroids
Léauté-Labrèze et al 2000 (166)	Retrospective	SJS	6/11	1 mg/kg/day decreasing over 1 wk	NR	18/19	0%/0%	No benefit concerning duration of disease
Forman et al 2002 (167)	Retrospective	TEN/SJS	11/28	NR	NR	NR	Overall 3.6%	21% complications
Lam et al 2004 (168)	Retrospective	TEN/SJS	9/2	Prednisolone 2 mg/kg/day for 3–5 days	NR	NR	0%/0%	Hospitalization 10 days
Kardaun and Jonkman 2007 (169)	Retrospective	TEN/SJS	12/0	Dexamethasone 100 mg or 1.5 mg/kg for 3 days	2.3	16.8	8.3%	
Yamane et al 2007 (170)	Retrospective	TEN/SJS	111/6	Prednisolone 10–600 mg/day	NR	NR	3.6%/16.6%	
Schneck et al 2008 (117)	Retrospective multicenter	TEN/SJS	159/122	NR	NR	NR	17.6%/27.8%	No significant benefit from any treatment
Hanken et al 2009 (171)	Retrospective	TEN	8/0	30–250 mg prednisone, duration NR	12 days	NR	0%	
Yang et al 2009 (172)	Retrospective	TEN SJS	47 18	Methylprednisolone 1–1.5 mg/kg/day	6.3 5.7	NR	27% 16.7%	16% more likely to die with steroids
Koh and Tay 2010 (173)	Retrospective	TEN/SJS	5/5	Prednisolone 0.5–1.5 mg/kg/day up to 1 month Hydrocortisone 10–15 mg/kg/day average 4 days (range 2–6)	1.5/4.2 days	NR	0%/0%	

Tableau 11 : Traitement de la NET/SJS par la corticothérapie. (180)

NR : Not reported. a : unclear if all patients had TEN/SJS by toda's definitions.

X.3.2. Les immunoglobulines intraveineuses (IGIV) :

Des études in vitro ont montré que les immunoglobulines intraveineuses pourraient empêcher le processus d'apoptose en bloquant le récepteur Fas avant que l'interaction Fas/Fas-ligand ne déclenche le processus d'apoptose.

Depuis la découverte de ce potentiel anti- Fas, les immunoglobulines intraveineuses humaines ont été testées pour le traitement de NET, et leurs effets ont été rapportés dans différentes études. (37-72)

A ce jour, de nombreux cas ont été analysés, confirmant l'excellente tolérance des IVIG et une faible toxicité lorsqu'ils sont utilisés chez les patients présentant des facteurs de risque (insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, déficit en IgA et risque thromboembolique). (37)

Les principales études ayant évalué le traitement de la NET par les IGIV sont résumées dans le tableau 12, neuf parmi ces douze études (tableau 13) suggèrent qu'il peut y avoir un avantage du traitement par les IGIV à haute dose sur la mortalité associée à la NET. L'analyse des études publiées, a montré que les doses d'IGIV supérieures à 2g/kg peuvent être plus avantageuses que les doses inférieures à 2g/kg. (37)

	Trent	Viard	Prins	Campione	Al-Mutairi	Shortt	Tan	Stella	Rajaratnam	Bachot	Brown	Schneck
	2003	1998	2003	2003	2004	2004	2005	2007	2010	2003	2004	2008
	(80)	(44)	(73)	(76)	(74)	(78)	(79)	(82)	(81)	(72)	(75)	(69)
Study design	Retro	Prosp	Retro	Prosp	Prosp	Retro	Retro	Retro	Retro	Prosp	Retro	Retro
	N/	N/	N/	N/	N/	N/	N/	Cont	N/	N/	N/	Cont
	Cont	Cont	Cont	Cont	Cont	Cont	Cont		Cont	Cont	Cont	
Patients	24	10	48	10	12	16	12	23	14	34	24	75
Detachm.(%)	44	39	45	49	58	"65"	---	---	"44"	19	49	---
Total dose IVIG (g/kg)	4	3	3	2	2-5	2.8	2	---	3.3	2	1.6	1.9 (0.7-2.3)
Predicted mortality (SCORTEN/APACHE*) in %	33	---	---	35	---	38 *	---	35.8	36	24	28.6	25
Actual mortality in %	4	0	12	10	0	25	8	26	21	32	41.7	34

Tableau 12 : Traitement de la NET par les IGIV. (37)

Pour déterminer si une relation entre la réponse au traitement et la dose des IGIV existe, TRENT a analysé la littérature publiée entre 1992 et 2006, en sélectionnant toutes les études effectuées chez l'adulte dans lesquelles la dose d'IGIV administrée a été rapportée pour chaque patient et en évaluant les taux de mortalité avec les doses d'IGIV.

Les résultats ont montré que, chaque augmentation d'1 g/kg d'IGIV, augmentait 4,2 fois la survie des patients dans la NET, ce qui était statistiquement significatif.

Les patients traités avec des doses élevées avaient un taux de mortalité significativement plus faible par rapport à ceux traités avec des doses plus faibles, et notamment le taux de mortalité était de 0% chez les patients traités avec plus de 3 g/kg d'IGIV. (37)

Compte tenu du profil favorable des IGIV et les données existantes à ce jour, plusieurs auteurs ont proposé que l'administration précoce de l'immunoglobuline intraveineuse à haute dose (3 g / kg pour 3 à 4 jours) devrait être envisagée aux côtés du traitement symptomatique au cours de la NET, du fait de l'absence d'autres alternatives thérapeutiques spécifiques validées. (37)

Cependant, plusieurs autres études n'ont pas confirmé ces résultats optimistes : (Tableau 13) Ainsi, Brown a trouvé dans une étude rétrospective un taux de mortalité plus élevé avec une durée d'hospitalisation plus longue chez les patients traités par IGIV. (181) Shortt a montré qu'il n'a aucune différence significative concernant le taux de mortalité, les défaillances viscérales, la durée de la ventilation mécanique, la sévérité de l'inflammation systémique, l'incidence du sepsis, le temps de rémission et la durée du séjour à l'hôpital, Bachot a confirmé ces résultats concernant la progression du décollement épidermique et la vitesse de réépidermisation. (182-183)

L'EuroSCAR est l'étude la plus large incluant 281 patients, n'a pas montré une diminution du taux de mortalité chez les patients traités par les IGIV.

Le coût élevé et l'existence toujours d'une incertitude sur l'efficacité de l'immunoglobuline intraveineuse, rend son utilisation encore controversée.

Author(s) and Year	Study Type	Diagnosis	No. of Patients With/ Without IVIG	Average Total IVIG Dose (g/kg)	Time to Arrest in Days (Range) With/ Without IVIG	Time to Complete Skin Healing in Days (Range) With/Without IVIG	Mortality With/ Without IVIG	Other
Morici et al 2000 (123)	Retrospective	SJS	7/3	1.9	NR	NR	0%/0%	Duration of fever 8 (3–14) days with IVIG vs. 14 (6–20) days, hospitalization 12 (4–22) days with IVIG vs. 15 (6–25) days
Yamane et al 2001 (114)	Retrospective	TEN/SJS	22/95	Max. 1.2	NR	NR	9%/3%	
Tristani-Firouzi et al 2002 (122)	Retrospective	TEN	8/0	2.4	2.1 (1–4)	8.1 (3–14)	0%	Hospitalization 13.6 (4–23) days
Metry et al 2003 (118)	Retrospective	SJS	7/0	2.0	2.0 (1–3)	NR	0%	Early treatment correlated with longer time to response than middle or late treatment
Lam et al 2004	Retrospective	TEN/SJS	3/8	1.0	NR	NR	0%	Hospitalization 10 days
Mangla et al 2005 (177)	Open uncontrolled	TEN	10	IVIG 0.05–0.1 g/kg/day for 5 consecutive days 2–4 days after onset	2.1 (1.8–2.5)	8.3 (5.4–10.7)	0%	No systemic complications
Yeung et al 2005 (179)	Prospective/ retrospective controls	TEN/SJS	6/10	3.0	2.8/5.3	9.2/11.2	16.6%/10%	Shorter time to cessation of progression and re-epithelialization with early IVIG treatment
Gravante et al 2007 (92)	Retrospective	TEN/SJS	15/17	2.0	NR	Overall 27 ± 12	41%/27%	Hospitalization 17 ± 9 days
Teo et al 2009 (181)	Retrospective	TEN	6/0	3.0	NR	NR	16.6%	
Yang et al 2009 (172)	Retrospective	TEN SJS	12/35 8/10	2.0	4.3/7.3 4.3/7.0	NR NR	16.7%/22.8% 12.5%/20.0%	Nonsignificant reduction of mortality, time of progression, and hospitalization
Koh and Tay 2010 (173)	Retrospective	TEN/SJS	4/6	2.0	2.7	NR	25%/0%	

Tableau 13 : Traitement de la NET par les IGIV sans aucune différence significative concernant la mortalité (184)

X.3.3. Les inhibiteurs de la TNF α :

. La thalidomide :

Le seul essai contrôlé et randomisé en double aveugle a été réalisé pour la thalidomide. La thalidomide inhibe la production du TNF-alpha et l'IL-6 sécrétée par les monocytes et les lymphocytes.

La progression de la réaction cutanée était similaire dans les deux groupes, mais la mortalité a augmenté dans le groupe de la thalidomide (83%) par rapport au placebo (30%), ce qui a conduit à l'arrêt de l'étude. Ainsi, la thalidomide ne peut pas être considérée comme un traitement sûr et efficace de la NET. (185)

. L'infliximab :

HUNGER a rapporté un cas traité avec une dose unique de l'infliximab à 5 mg / kg et a rapporté que la progression de la maladie a été arrêtée dans les 24 heures, suivie d'une réépithélialisation complète dans les 5 jours. (186)

. L'étanercept :

L'étanercept a été administré chez un seul cas de NET, à la dose de 25 mg à J4 puis à J8 après l'apparition de la maladie, un arrêt du détachement épidermique a eu lieu dans les 24 heures, mais mort subséquente du patient. (37)

Les données publiées sont actuellement très insuffisantes pour tirer une conclusion sur le potentiel thérapeutique des inhibiteurs de la TNF dans la NET. (37)

X.3.4. Les immunosuppresseurs :

. La cyclosporine :

La cyclosporine inhibe l'activation des LT CD8 et possède également une activité anti-apoptotique. Plusieurs publications de cas avec un maximum de 29 patients ont été rapportées en utilisant la cyclosporine à la dose de 3 à 10 mg / kg par jour.

Les patients traités avec la cyclosporine avaient un temps de rémission plus court, avec un taux de mortalité significativement plus bas. (72)

Récemment, VALEYRIE-ALLANORE L. a mené une étude pour déterminer l'innocuité et les avantages possibles de la cyclosporine. (187)

Vingt-neuf patients ont été inclus dans l'essai (10 SJS, 12 chevauchement NET/SJS et 7 NET), et 26 ont complété le traitement avec la cyclosporine administrée par voie orale (3 mg/ kg/ j pendant 10 jours). Le score pronostique a prédit 2,75 décès pourtant aucun n'a eu lieu ($p = 0,1$), ce qui suggère que, bien que non statistiquement significatif, la cyclosporine peut être utile pour le traitement de la NET.

Donc le traitement par la cyclosporine semble prometteur, mais des essais plus importants sont nécessaires pour confirmer les résultats préliminaires.

. La cyclophosphamide :

La cyclophosphamide a été étudiée dans des petites séries de cas, soit en combinaison avec d'autres traitements tels que la cyclosporine A, en association avec des corticoïdes à forte dose, ou seule.

Bien que l'effet bénéfique de la cyclophosphamide ait été suggérée par les auteurs de ces petits essais, des études plus importantes sont nécessaires pour clarifier ces résultats préliminaires avec une attention particulière aux effets secondaires potentiels. (37)

X.3.5. La plasmaphérèse :

La plasmaphérèse a également été évaluée dans la NET, mais les données actuelles ne permettent pas de tirer une conclusion sur cette approche en raison du petit nombre de patients traités. (37)

L'échange plasmatique, a été prouvé efficace dans de petites séries : (151-154)

- Une étude a été portée sur sept patients souffrant de forme grave de NET couvrant 30-80 % de la surface corporelle et ayant deux ou quatre membranes muqueuses impliquées.

Une tumeur maligne (maladie de Hodgkin, les tumeurs cérébrales) et une variété de médicaments (la carbamazépine, l'allopurinol, la phénytoïne, le cefaclor et l'amoxicilline clavulanique) ont été considérées comme la cause de la NET.

Quatre EPs de 2,5 L ont été réalisés tous les deux jours chez six patients et quotidiennement en cas de septicémie.

Tous les patients se sont rétablis avec succès de leur maladie. Pas de nouvelles lésions ont été apparues après le premier EP chez quatre patients. Ni les effets indésirables de ce traitement, ni les séquelles de la NET n'ont été observées après un long suivi d'une durée maximale de 8 ans.

Les auteurs de l'étude ont conclu que l'EP pourrait être placé en première ligne thérapeutique de la NET, bien qu'il soit coûteux. La méthode est sûre et efficace, fournissant un soulagement rapide de la douleur et l'arrêt rapide de la nécrolyse. Les EP tous les deux ou trois jours sont préférables au régime quotidien. (154)

- Nous présentons quatre patients souffrant de formes graves de la NET (tous avec plus de 80% de la participation de la surface corporelle). Les médicaments ont été soupçonnés d'être la cause.

Les quatre cas ont été traités avec des EPs après un traitement infructueux à base de corticostéroïdes / IGIV.

EP a conduit à une amélioration rapide de la condition aiguë et de la santé en général, ainsi que l'arrêt de la progression de la maladie et la restauration de l'épithélium a commencé chez les quatre patients.

La plasmaphérèse doit être considérée comme une modalité de traitement alternatif pour les patients atteints de la forme la plus sévère de NET si le traitement initial avec d'autres agents, y compris les corticostéroïdes et / ou IVIG, échoue. (152)

- On a évalué les résultats de traitement des patients atteints de la NET sur une période de 9 ans et on a comparé les résultats des patients traités par plasmaphérèse avec ceux gérés par des moyens conventionnels.

Seize patients ont été inclus dans cette étude. Dix ont été traités avec des mesures de soins classiques seuls. Six ont été traités avec la plasmaphérèse. Huit patients (50%) ont été renvoyés chez eux, 4 (25%) ont été évacués vers un

centre de réadaptation, et 4 (25%) sont morts (2 de la septicémie, 2 d'arrêt cardio-pulmonaire). Aucun des patients traités par plasmaphérèse n'est mort.

La plasmaphérèse est une intervention inoffensive, elle peut réduire la mortalité dans les NET sévères.

En revanche, le rôle de la plasmaphérèse reste toujours controversé, puisque elle a été jugée sans valeur particulière dans d'autres études. (152-154)

FURUBACKE a réalisé une petite étude rétrospective où il a comparé la série de ses cas avec deux séries de cas publiées servant de témoins, cette étude n'a montré aucune différence en termes de mortalité. (188)

Des études prospectives sont nécessaires pour mieux définir l'utilité de la plasmaphérèse.

La conclusion est, qu'il n'existe actuellement aucun traitement autre que symptomatique dont l'efficacité soit prouvée pour la NET.

La prise en charge de nos trois patients comportait deux principaux volets thérapeutiques ; symptomatique et préventif.

X.5. Prise en charge du choc septique : (111-115-118)

En 90 minutes, l'équipe pluridisciplinaire (urgentiste, réanimateur, infirmier) doit réaliser :

- ✓ Un monitoring minimal (pression artérielle, pouls, saturation en O₂, hémoglucotest, température),
- ✓ Un sondage urinaire,
- ✓ Oxygénothérapie pour maintenir une SpO₂ > 95%,
- ✓ Une expansion volémique : PHASE ESSENTIELLE : cristalloïdes 500ml/15mn répétés QSP PAM>65mmHg
- ✓ En cas d'hypotension sévère (PAS < 70 mmHg ou PAD < 40 mmHg), recours d'emblée à la noradrénaline
- ✓ Un prélèvement biologique standardisé : obtention sans délai d'un dosage de lactatémie artérielle (+ NFS, plaquettes, coagulation, ionogramme, bilan hépatique, enzymes cardiaques, gazométrie),
- ✓ Contrôle du foyer infectieux : prélever sans délais des hémocultures et des prélèvements locaux accessibles en fonction du ou des sites infectieux suspectés (BU +/- ECBU, ECBC, +/- PL)
- ✓ Radio de thorax, TDM cérébral, TDM abdominale, échographie selon les besoins.

- ✓ Les investigations ne doivent pas retarder le traitement symptomatique du choc ainsi que la mise en route du traitement antibiotique empirique probabiliste. Le choix se fera en fonction du contexte clinique, du foyer infectieux mis en évidence, des antécédents, des éventuelles antibiothérapies préalables, des pathologies associées.

Dans un second temps, en fonction des résultats bactériologiques et de l'antibiogramme, le traitement de la porte d'entrée :

L'éradication du foyer infectieux afin de diminuer l'inoculum bactérien est primordiale. Elle doit être précoce.

Les objectifs de la réanimation initiale de l'hypoperfusion liée à un sepsis consistent à réunir tous les critères suivants dans les 6 heures: concept "Early goal-directed therapy" d'après Emmanuel RIVERS et al : (52)

- PVC : 8-12mmHg
- PAM \geq 65mmHg
- Diurèse \geq à 0,5ml/kg/h
- Saturation veineuse centrale en oxygène ou saturation en oxygène du sang veineux mêlé de 70% et 65% respectivement.

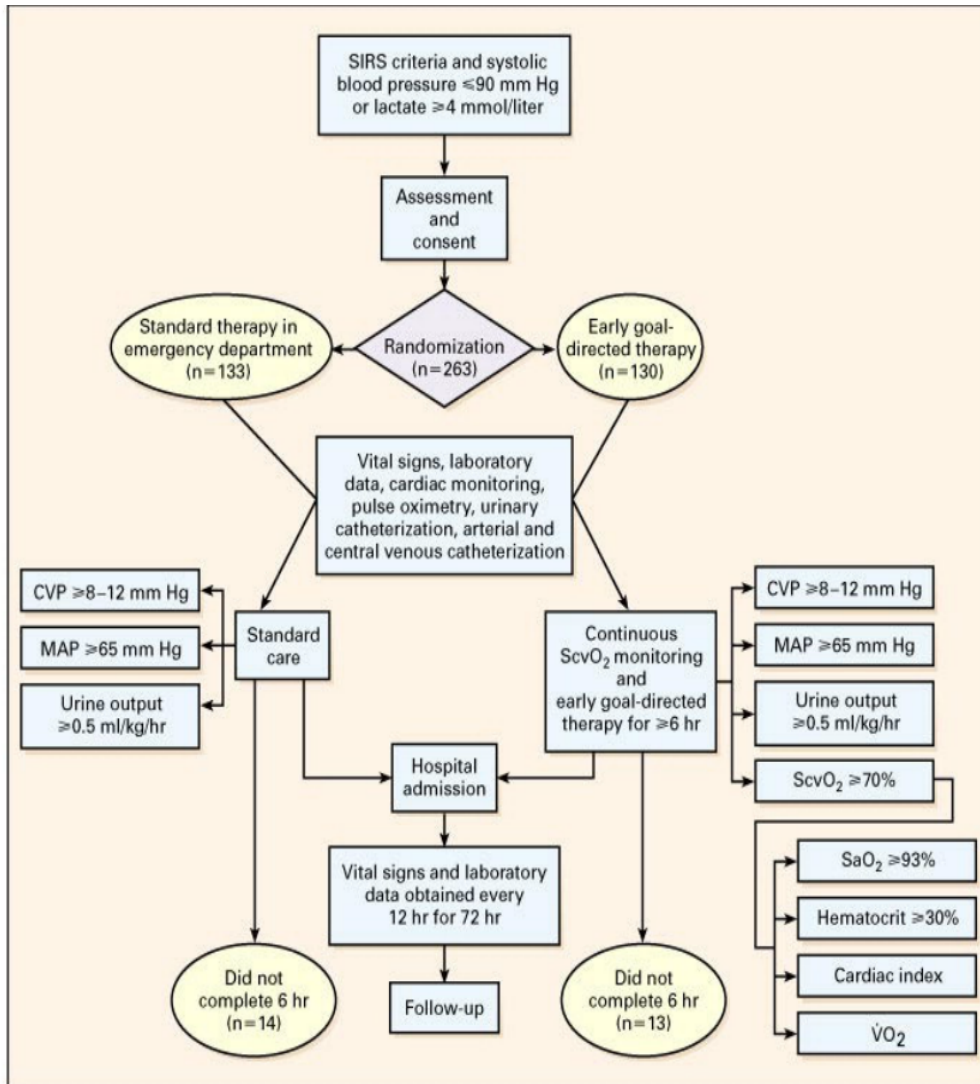


Figure 14 : Vue d'ensemble du recrutement des patients et soutien hémodynamique (52)

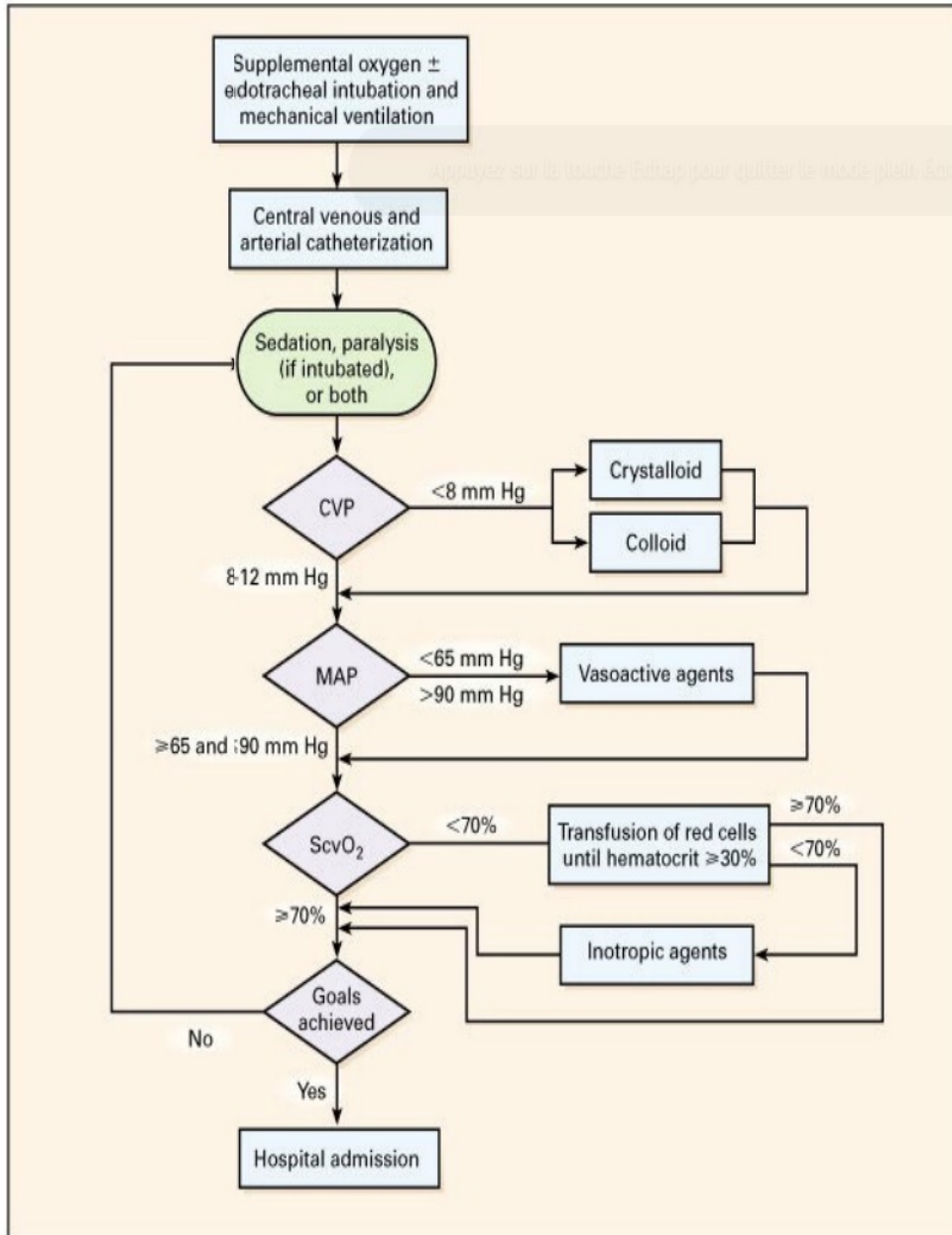


Figure 15 : Grands axes de la prise en charge des états infectieux graves :

Early Goal Directed Therapy (52)

+ Oxygénothérapie :

-Débutée précocement en cas de SpO₂ < 96 %- Interfaces différentes à choisir en fonction des besoins ; lunettes ou masques à oxygène ou intubation mécanique, cette dernière permet d'assurer une meilleure ventilation et la réalisation de meilleurs échanges gazeux. Il est nécessaire par ailleurs de s'opposer à une agitation par une sédation appropriée qui pourra cependant avoir des répercussions sur l'hémodynamique et notamment le retour veineux au cœur.

-L'oxymètre de pouls permet une mesure non invasive continue de la SpO₂ en mesurant l'absorption d'un signal lumineux au niveau des extrémités. Le capteur est placé en regard du lit vasculaire pulsatile : extrémités des doigts, orteils, lobes de l'oreille, nez.

- une ventilation mécanique s'avère nécessaire en cas de SDRA.

+ L'expansion volémique : phase primordiale.

Le remplissage vasculaire très précoce est recommandé car il augmente le transport en oxygène, corrige l'hypotension artérielle et améliore le pronostic des patients. La rapidité de correction du déficit volémique est un élément crucial de prévention des défaillances d'organes ultérieure.

-Préparation : utilisation de poches de chlorure de sodium à 0.9% 500ml ou de Ringer Lactate non périmées, et vérification que la protection plastique les entourant ne soit pas endommagée.

- Modes d'administration : Pose de 2 Voies Veineuse Périphériques :si possible sur deux membres différents, pas au pli du coude, chaîne bétadinée sur sujets non allergiques, respect des règles d'asepsie, mise en place d'un pansement type film plastique afin de contrôler par la suite le point de ponction et le retour sanguin.

-Posologies : Passer 500ml toutes les 15 minutes à répéter jusqu'à l'obtention d'une Pression Artérielle Moyenne > à 65 mmHg.

Les cristalloïdes isotoniques (le sérum salé 0,9% et le Ringer lactate) qui contiennent 6 g/L de sodium sont de faible coût et sans risque de choc anaphylactique. Ils diffusent facilement dans l'interstitium, ont une demi-vie courte et un important volume de distribution, ce qui impose l'emploi de quantités importantes et favorise l'apparition d'un œdème interstitiel, pourtant limité, par la baisse de la pression oncotique interstitielle, l'augmentation de la pression hydrostatique interstitielle et augmentation du débit lymphatique ; cependant, ces effets semblent n'être que transitoire et leur bénéfice à terme n'est pas encore démontré.

De plus, le risque d'hyper natrémie n'est pas négligeable.

Les colloïdes de synthèse (gélatines et d'hydroxy-éthyl-amidon) ont une demi-vie plus longue, mais sont d'un coût plus important et exposent au risque de complication anaphylactiques. Leur diffusion dans les tissus interstitiels peut aggraver l'œdème en augmentant la pression oncotique interstitielle.

L'albumine humaine (colloïde naturel) est sans risque allergique mais d'un coût élevé. Historiquement, l'albumine a été le premier soluté employé pour l'expansion volémique chez ces patients. Cependant le rationnel pour son utilisation a été invalidé par une méta-analyse rapportant une surmortalité dans le groupe des patients ayant bénéficié de perfusion d'albumine comme traitement du choc.

En pratique à la phase précoce de l'infection, **les cristalloïdes** permettent de compenser jusqu'à 50% de la masse plasmatique. Ensuite l'introduction des colloïdes devient licite pour maintenir une pression oncotique normale.

Le remplissage doit être réalisé de façon prudente, en surveillant régulièrement l'état clinique.

En cas d'absence de réponse satisfaisante au remplissage vasculaire au delà de 60 minutes, un éventuel traitement vasopresseur sera débuté.

Monitoring hémodynamique :

Le monitoring des patients en choc septique permet de guider la réanimation initiale, notamment, d'évaluer la réponse au remplissage vasculaire.

Un monitoring précoce non invasif, par oxymétrie de pouls, pression artérielle, fréquence cardiaque et diurèse horaire est recommandé.

Les objectifs sont de maintenir une PAM ≥ 65 mmHg, diurèse $> 0,5$ ml/kg/h et une saturation pulsée en oxygène $> 95\%$.

Un monitoring invasif est instauré en absence de réponse au remplissage vasculaire et/ou persistance des signes de bas débit, il est indispensable en cas d'introduction d'amines vasopressives.

Afin de limiter le risque d'un remplissage vasculaire non contributif, plusieurs auteurs se sont attachés à définir des indicateurs de remplissage vasculaire prédictifs d'une épreuve de remplissage positive.

1. INDICATEURS DU REMPLISSAGE VASCULAIRE : (81)

1.1. INDICATEURS STATIQUES

La pression artérielle est un indicateur majeur qui nous guide dans notre stratégie de remplissage vasculaire. La surveillance de la pression artérielle systolique (PAS) doit s'accompagner d'une surveillance aussi rigoureuse de la pression artérielle diastolique (PAD), de la PAM et de la pression artérielle pulsée ($PP = PAS - PAD$). Une PAD basse témoigne d'une réduction du tonus vasculaire. La pression pulsée est directement dépendante du VES. Ainsi, une PP basse témoigne d'une diminution du VES, soit par défaut d'inotropisme, soit par hypovolémie.

La PAM est la pression de perfusion tissulaire et l'objectif tensionnel doit se fonder sur sa mesure. Le niveau de PAM à atteindre n'est cependant pas connu avec certitude et varie probablement d'un patient à l'autre en fonction du terrain. Les études expérimentales animales suggèrent qu'en dessous d'une PAM de 60 mmHg, la vasodilatation secondaire à l'autorégulation de la circulation coronaire et cérébrale est maximale et qu'en dessous de cette valeur de PAM, le débit au sein de ces circulations est compromis. Il conviendrait donc de maintenir la PAM au-dessus de cette limite inférieure d'autorégulation de

perfusion des principaux organes. Il est actuellement recommandé dans les états de choc un objectif de PAM entre 60 et 70 mmHg.

Certains patients âgés et/ou hypertendus nécessitent vraisemblablement des niveaux de PAM supérieurs. Soulignons qu'une élévation trop marquée de la PAM (au-delà de la limite inférieure d'autorégulation), sans être plus efficace sur la perfusion tissulaire, peut non seulement favoriser théoriquement l'œdème interstitiel par élévation de la pression hydrostatique capillaro-veineuse, favoriser un saignement dans le cadre d'une hémorragie et également augmenter la postcharge et donc le travail du ventricule gauche.

En dehors de la situation extrême d'une hypotension mettant en jeu le pronostic vital, la décision de remplissage vasculaire doit se fonder sur une évaluation des besoins volémiques. Nous disposons de plus en plus de moyens de monitorer le débit cardiaque et le VES. De plus, ces monitorages sont de moins en moins invasifs (par exemple : Picco®, Doppler œsophagien, Nicco®, Vigileo®). Selon la pertinence de la valeur de VES fournie, il paraît logique d'avoir comme but de maintenir un VES dans les valeurs normales (VES indexé normal = 40 à 60 ml.m⁻²).

Classiquement, la volémie est appréciée sur la mesure de la pression veineuse centrale (PVC), voire de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO, cathéter de Swan-Ganz). Mais, comme cela a été clairement précisé par les experts de la conférence française sur le remplissage vasculaire, s'il est vrai que des valeurs effondrées de ces pressions (< 5 mmHg pour la PVC et la PAPO) restent de bons indicateurs d'hypovolémie, des valeurs intermédiaires sont d'interprétation délicate et ne préjugent en rien de l'efficacité d'une épreuve de remplissage.

La surface télédiastolique ventriculaire gauche (STDVG) peut être mesurée par échocardiographie transthoracique, mais ne semble pas non plus constituer un bon indice prédictif de la réponse à une expansion volémique.

1.2. INDICATEURS DYNAMIQUES

La faible pertinence des indices statiques (PVC, PAPO, STDVG) a conduit à modifier l'approche du remplissage vasculaire et à rechercher des indices dynamiques prédictifs d'un effet bénéfique d'une expansion volémique.

Il faut remplir un patient dans le but d'augmenter son VES, mais avant en analysant des indices prédictifs de réponse au remplissage vasculaire, il est généralement reconnu qu'une élévation de 15 % du VES après un remplissage vasculaire de 500 ml en 20 minutes témoigne d'une réponse positive.

La relation physiologique entre la précharge et le volume d'éjection ventriculaire est curvilinéaire (Figure 16). Ainsi, une augmentation de la précharge par le biais d'un remplissage vasculaire n'induit une augmentation significative du volume d'éjection que si le ventricule travaille sur la portion ascendante de cette relation (le ventricule est alors dit précharge-dépendant). L'absence d'augmentation du volume d'éjection lors d'une augmentation de la précharge témoigne d'un ventricule qui travaille sur le plateau de cette relation (le ventricule est alors dit précharge-indépendant) ou d'une altération de sa fonction contractile (insuffisance cardiaque, Figure 16).

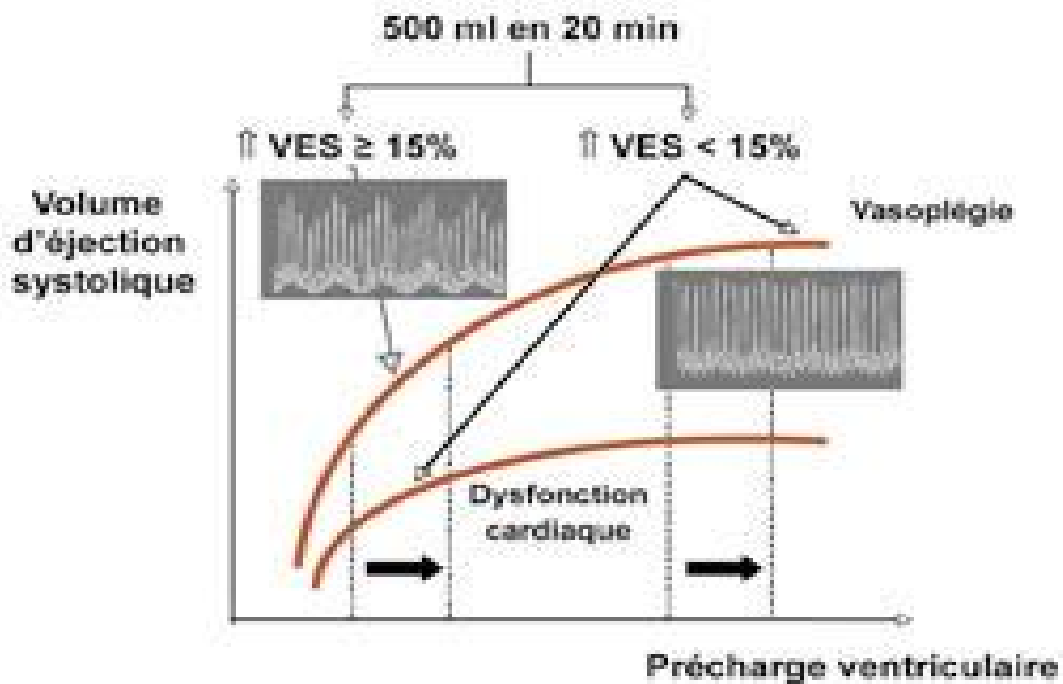


Figure 16 : relation physiologique entre la précharge et le volume d'éjection ventriculaire (81)

Il est actuellement proposé qu'un patient soit dit «répondeur» si une expansion volémique de 500 ml d'un colloïde de synthèse induit une augmentation $> 15\%$ du volume d'éjection ventriculaire gauche et du débit cardiaque.

Dans la recherche d'indices prédictifs de réponse au remplissage, indices permettant de savoir si le ventricule est ou n'est pas précharge-dépendant, l'analyse de la variabilité respiratoire de la PA sous ventilation mécanique a permis d'individualiser la variabilité respiratoire de la PP comme un indice fiable permettant de prédire une réponse positive à l'expansion volémique avec une sensibilité et une spécificité de 94 et 95 %, lors d'une hypovolémie, la réduction de la précharge majore ces variations respiratoires.

Le ΔPP est égal à la différence entre la PP maximale et minimale au cours d'un même cycle respiratoire, divisée par la moyenne de ces deux valeurs et exprimée sous forme de pourcentage :

$$\text{Delta PP (ou } \Delta PP) = (PP_{\text{max}} - PP_{\text{min}}) / [(PP_{\text{max}} + PP_{\text{min}}) / 2] \times 100$$

Une valeur $> 13 \%$ rend probable une augmentation de plus de 15% du VES ou du débit cardiaque après remplissage vasculaire (précharge-dépendance). Une valeur $\leq 13 \%$ laisse supposer que l'on ne peut plus augmenter le VES par un remplissage vasculaire (précharge-indépendance) et/ou que le patient présente une insuffisance ventriculaire gauche (doit conduire à la réalisation d'une échocardiographie).

Il est important de noter que ces critères dynamiques issus de l'analyse du signal de pression artérielle n'ont été validés comme paramètres prédictifs de la réponse au remplissage que chez des patients ventilés et adaptés au ventilateur, sans activité respiratoire spontanée, recevant un volume courant supérieur à 7 ml.kg^{-1} et en l'absence d'arythmie cardiaque.

Bien évidemment, la mise en place d'un cathéter artériel est nécessaire. Son délai de mise en place doit être d'autant plus rapide que l'hémodynamique est précaire. Son site d'insertion est radical le plus souvent, le site fémoral est privilégié en cas d'hypotension artérielle sévère. Il permet une mesure continue, une meilleure détection des épisodes hypotensifs et améliore le contrôle de l'objectif thérapeutique. Il permet des prélèvements sanguins répétés et précoces et le monitoring des critères dynamiques de remplissage (notamment de monitorer aisément les variations respiratoires de la PP).

La manœuvre du lever de jambes passif pourrait constituer une aide précieuse à la décision d'expansion volémique. En mobilisant le sang des membres inférieurs vers le compartiment central, cette manœuvre (angle de 45° avec le plan du lit, maintenu pendant 1 minute) semble induire un remplissage vasculaire d'environ 300 à 400 ml. Ainsi, une élévation du VES lors du lever de jambes passif apparaît être un bon indicateur prédictif de réponse hémodynamique au remplissage. En l'absence de mesure du VES, l'élévation (plus de 10 %) de la PP lors du lever de jambes passif pourrait également permettre de prédire une réponse positive au remplissage.

Une variation respiratoire de la $SaO_2 > 15 \%$ apparaît être équivalente à une variation respiratoire de la $PP > 13 \%$.

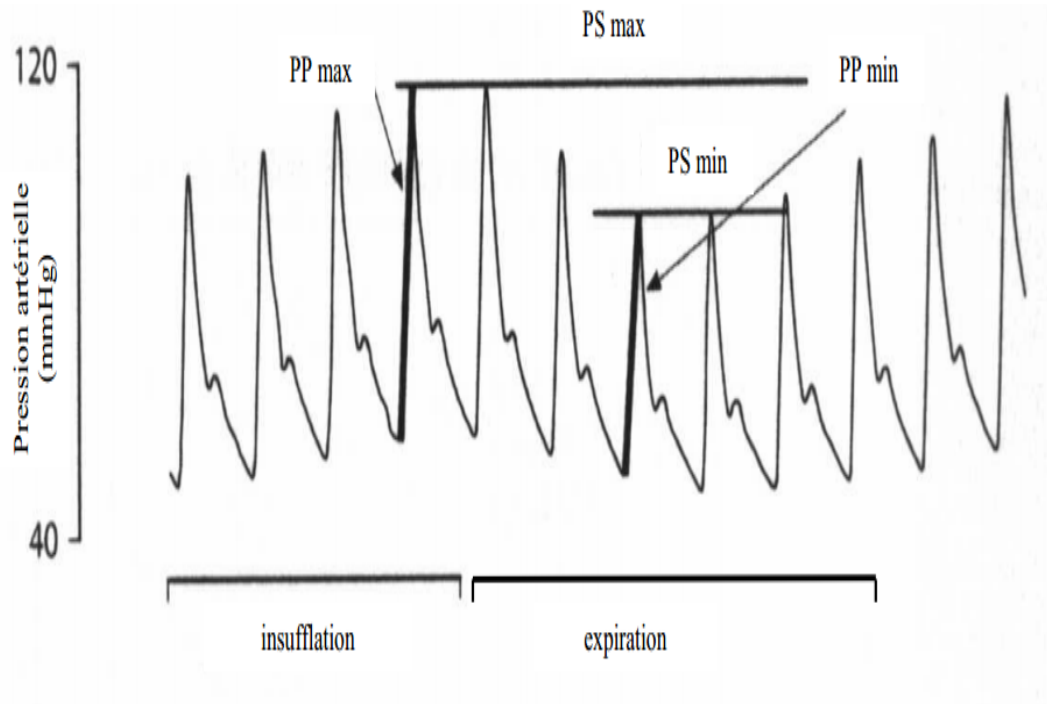


Figure 17 : Effets des variations cycliques de la ventilation mécanique sur la courbe de pression artérielle.

PP : pression artérielle pulsée ; PS : pression artérielle systolique ; max : valeur maximale sur un cycle respiratoire ; min : valeur minimale sur un cycle respiratoire. (71)

Parmi les indices dynamiques invasifs prédictifs de la réponse au remplissage vasculaire, on retient aussi la Variabilité respiratoire de la pression artérielle systolique, cette méthode consiste à calculer la différence entre pressions artérielles systoliques maximale et minimale au cours d'un cycle respiratoire. (71)

Cependant, la variabilité respiratoire de la pression systolique (ΔPS) est multifactorielle. Il a donc été proposé de la décomposer en deux parties distinctes en prenant comme référence une pression artérielle systolique mesurée au cours d'une pause télé-expiratoire :

- La composante delta up (Δup) est égale à la différence entre pression artérielle systolique maximale au cours du cycle respiratoire et pression artérielle de référence ;
- La composante delta down ($\Delta down$) est celle qui nous intéresse dans le cadre de l'évaluation de la précharge-dépendance. Elle est égale à la différence entre pression artérielle systolique de référence et pression artérielle systolique minimale au cours du cycle respiratoire. Une valeur de plus de 5mmHg prédit une augmentation de VES de plus de 15% en réponse au remplissage vasculaire dans 90% des cas. (71)

2. EPREUVE DE REMPLISSAGE « FLUID CHALLENGE »

Lorsque l'interprétation des indicateurs statiques et dynamiques ne permet pas de conclure sur le bien fondé d'un remplissage vasculaire, une épreuve de remplissage (« fluid challenge ») doit être envisagée. Son but est d'augmenter la précharge cardiaque et d'évaluer la réponse cardiaque par le biais de la modification induite sur le VES. Il permet d'explorer la relation entre la

précharge et le volume d'éjection systolique. Il est actuellement recommandé de réaliser une expansion volémique de 500 ml en 20 min. Le choix entre l'utilisation des colloïdes ou des cristalloïdes reste discuté. Comme nous l'avons précédemment indiqué, une augmentation de plus de 15 % du VES permet de distinguer les patients répondeurs des patients non répondeurs.

3. INDICATEURS DE L'ADÉQUATION TRANSPORT ARTÉRIEL EN O₂ ET CONSOMMATION EN O₂

Actuellement, l'évaluation de la pertinence du remplissage vasculaire en termes de perfusion tissulaire est réalisée sur l'évolution de la fonction rénale et surtout sur le dosage du lactate artériel. Une hyperlactatémie persistante est généralement secondaire à un métabolisme anaérobie par hypoperfusion tissulaire. Une hyperlactatémie persistante est un élément pronostique péjoratif reconnu et à contrario, la régression d'une hyperlactatémie signe la restauration d'une perfusion tissulaire.

La mesure de la saturation veineuse en oxygène au niveau de l'artère pulmonaire (SvO₂, cathéter de Swan-Ganz) ou au niveau central (ScvO₂, cathéter veineux central) pourrait être un outil pour apprécier l'adéquation du remplissage réalisé.

Les saturations veineuses dépendent du débit cardiaque, de la consommation en O₂, de l'hémoglobine et de la saturation artérielle en O₂. Elles sont essentiellement dépendantes du débit cardiaque et de la consommation en O₂. Elles reflètent la balance entre le transport artériel en O₂ (TaO₂) et la consommation en O₂ (VO₂).

La valeur normale de la SvO₂ est de l'ordre de 70 à 75 %. Une SvO₂ < à 65 ou 70 % est en faveur d'un déséquilibre global entre TaO₂ et VO₂. Mais son interprétation peut être difficile au cours du choc septique où des valeurs élevées sont souvent observées car la VO₂ est abaissée, soit du fait d'un défaut de l'extraction périphérique de l'O₂, soit du fait d'une diminution du métabolisme tissulaire.

En définitive, la SvO₂ est surtout importante pour identifier les malades chez qui le débit cardiaque a besoin d'être augmenté. L'obtention d'une SvO₂ aux alentours de 70 % permet de considérer que le débit cardiaque n'a plus besoin d'être augmenté. A ce titre la SvO₂ peut être considérée comme un paramètre nous indiquant la limite supérieure d'un remplissage vasculaire. L'étude de Rivers et al (52), chez des patients en sepsis grave, montre l'intérêt d'un monitoring précoce de la ScvO₂. Si par nature, la ScvO₂ surestime la SvO₂ classique, un travail récent suggère que les variations de ScvO₂ reflètent assez bien celles de SvO₂ chez des patients de réanimation.

Au niveau des circulations régionales, le défi est de disposer de moniteurs nous permettant de juger localement d'une oxygénation et d'une perfusion satisfaisante. Plusieurs moniteurs ont tenté de relever ce défi, par exemple, la tonométrie gastrique, la mesure sublinguale du CO₂ ou la mesure tissulaire continue du pH, PO₂ et PCO₂. Ils doivent faire la preuve de leur pertinence clinique par rapport aux paramètres évaluant la macro-circulation. La saturation tissulaire en oxygène (StO₂) peut être mesurée par spectroscopie dans le proche infrarouge (NIRS). Dans un modèle animal, au cours du choc hémorragique, la StO₂ musculaire est bien corrélée au transport artériel en oxygène. Chez les patients traumatisés, la StO₂ permet de définir précocement le degré d'hypoperfusion et de choc.

Enfin, La microcirculation peut être directement visualisée au niveau de la langue grâce à la polarisation spectrale orthogonale (OPS). De Backer et al (68), chez des patients en choc septique, ont montré que la proportion de microvaisseaux perfusés est diminuée dans le sepsis.

De plus, cette altération de la microcirculation persiste malgré le traitement chez les patients non survivants, alors qu'elle s'améliore rapidement chez survivants du choc septique indépendamment de la résolution ou pas de ce dernier. (66)

Du fait de la complexité d'analyse des images microcirculatoires obtenues grâce à cette technique, celle-ci ne peut être réservée qu'à une approche expérimentale et ne constitue en rien un monitoring utilisable en pratique courante. Cependant l'OPS est une ouverture importante sur l'évaluation clinique de la microcirculation.

Traitement par vasopresseurs:

La perfusion de la noradrénaline est indiquée lors de l'inefficacité du remplissage ; PAM < 65 mmHg et/ou diurèse < 0,5ml/kg/h. Si la PAS est inférieure à 70mmhg et/ou la PAD est inférieure à 40mmg, il est nécessaire de mettre en place des amines vasoconstrictrices d'emblée (associée au remplissage) afin d'éviter le risque de désamorçage de la pompe cardiaque.

La noradrénaline se met en place à la seringue électrique sur une voie seule sans autre traitements.

Il est préconisé l'administration d'adrénaline (ajouter à la noradrénaline et éventuellement pour la remplacer) lorsqu'un agent supplémentaire est nécessaire pour maintenir une pression sanguine adéquate.

La noradrénaline doit être privilégiée comme vasopresseur à la dose de 5 à 10 microgramme/kg/min

L'effet secondaire majeur de la noradrénaline est la vasoconstriction et peut donc entraîner théoriquement une hypoperfusion rénale à surveiller, des extrémités peu vascularisées avec possibilité de nécrose. En fait ces complications théoriques n'arrivent jamais si la noradrénaline est utilisée à bon escient.

La vasopressine et son analogue la terlipressine, sont de puissants vasoconstricteurs, mais leurs effets secondaires néfastes sur les circulations régionales ne permettent pas d'être utilisés. Cependant à faible dose, elles peuvent être bénéfiques dans le choc septique réfractaire en association à la noradrénaline. Leur place dans le choc septique demande à être déterminée avant de pouvoir proposer leur utilisation en routine. (11)

L'usage de la dopamine comme agent vasopresseur en remplacement de la noradrénaline uniquement chez les patients soigneusement sélectionnés (par exemple des patients présentant un faible risque de tachyarythmie et de bradycardie absolue ou relative).

Inotropes: dobutamine

Le traitement inotrope positif n'est pas recommandé. Elle ne doit être administrée que sur des données authentifiant une défaillance myocardique.

✚ Antibiothérapie probabiliste :

-La précocité et la qualité de l'antibiothérapie initiale sont très importantes dans le pronostic vital, sinon le plus important après la prise en charge hémodynamique, c'est le traitement étiologique du choc.

-Le choix du traitement est en fonction du foyer infectieux présumé, de la pharmacodynamie des molécules et de la pharmacocinétique des patients de la NET. Au cours de la NET, le volume de distribution des antibiotiques étant souvent augmenté par les fuites cutanées : posologies initialement élevées au maximum de la <fourchette> thérapeutique et le dosage ultérieur doit être adapté aux taux plasmatiques obtenus.

-La mise en place d'une antibiothérapie probabiliste uniquement si la réalisation des prélèvements bactériologiques locaux accessibles et des hémocultures, ponction lombaire ; ECBC ou ECBU ont été réalisées.

X.5. Prévention de l'ulcère de stress : (149)

Les patients sont soumis à des facteurs de stress et donc peuvent développer des lésions de la muqueuse gastrique. Bien que les données relatives à l'efficacité des médicaments sur la réduction des hémorragies ainsi induites soient discordantes, il existe un accord professionnel fort pour la réalisation d'une prévention de l'ulcère de stress en unité de soins intensifs ou de réanimation.

Le choix du médicament reste quant à lui en question. Anti-H2 et inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) semblent être les médicaments de choix. Bien que les IPP soient les inhibiteurs les plus puissants de l'acidité gastrique, ils n'ont pas fait la preuve d'une supériorité en terme d'efficacité clinique sur la

prévention des ulcères de stress, des doses supérieures à 240 mg/j, administrées par voie veineuse sont incapables de faire passer le pH gastrique au-dessus de 4. Par rapport aux anti-H₂, ils inhibent par ailleurs la sécrétion d'acide d'origine vagale et histaminique.

Un traitement à base d'Oméprazole 40mg/24h a été délivré à nos trois patients afin de diminuer le risque de survenue d'une hémorragie gastroduodénale de stress.

X.6. Prophylaxie thromboembolique : (148)

D'après la littérature, il n'y a pas d'études spécifiques sur la thromboprophylaxie chez les patients atteints de la NET.

Nous adoptons les stratégies de prophylaxie de la maladie thromboembolique chez le brûlé.

Selon BERTIN-MAGHIT, les 22 centres de brûlés français contactés en janvier 2004, ont tous fait part de leur pratique quotidienne et de leur expérience clinique. Ils recourent à une prévention médicamenteuse systématique de la MTE chez les brûlés adultes, dès qu'il s'agit de patient de réanimation.

Tous les centres prescrivent des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) à doses préventives chez les patients adultes de gravité intermédiaire. Aucun centre ne recommande une HBPM particulière, chacun se conformant au choix des marchés locaux. La moitié des centres utilise également des héparines de bas poids moléculaire pour les patients de réanimation sévères, atteints sur plus de 50% de la surface corporelle. L'autre moitié des équipes prescrit chez les brûlés graves de l'héparine intraveineuse en continu à doses préventives adaptées selon le temps de céphaline activé (TCA).

Toutes les équipes préconisent des moyens mécaniques de prévention (le port de chaussettes ou de bas anti-thromboses), mais rencontrent des difficultés pratiques d'application dès que les brûlures ou les prélèvements de greffe concernent les membres inférieurs.

Les différentes recommandations thérapeutiques sont résumées dans le tableau 14.

La thromboprophylaxie a été assurée chez nos patients par l'héparine de bas poids moléculaire. Cependant la prévention mécanique des thromboses a été impossible. (Lésions cutanées étendues sur les membres inférieurs).

	Risque chirurgical	Risque lié au patient	Recommandations
Faible	SCB* < 20 % et membres inférieurs indemnes	–	Rien ou BAT
		+	HBPM doses modérées ± BAT
Modéré	Brûlures des membres inférieurs Prélèvement des membres inférieurs SCB entre 20 et 50 %	–	HBPM doses modérées D
		+	HBPM doses élevées
Elevé	SCB > 50 % électrification Hypercoagulabilité biologique Voie veineuse fémorale		HBPM doses élevées ou HNF IV
SCB: surface cutanée brûlée HBPM: héparine de bas poids moléculaire HNF: héparine non fractionnée BAT: bas antithrombotiques			

Tableau 14 : Synthèse des recommandations thérapeutiques.

(Prophylaxie thromboembolique) (148)

XI. PRONOSTIC :

Avec la prise en charge actuelle, les taux de mortalité qui variaient il y a quelques années entre 25 % et 100 %, se situent aujourd'hui en dessous de 20 %.
(12)

Cependant la NET reste une maladie très grave, avec un pronostic vital mis en jeu à la phase aiguë et des séquelles invalidantes fréquentes. (7)

La mortalité est liée en premier lieu au choc septique et en deuxième lieu à l'œdème lésionnel pulmonaire, et survient souvent dans un tableau de défaillance multiviscérale, avec en particulier SDRA.

Afin de standardiser l'évaluation du risque et le pronostic chez les patients atteints de NET, différents scores de sévérité ont été proposés. (37)

Bastuji-Garin et d'autres ont proposé un score nommé SCORTEN qui est actuellement le score prédictif du pronostic le plus largement utilisé, Il comporte 7 items dont chacun apporte 1 point au score. (Tableau 15)

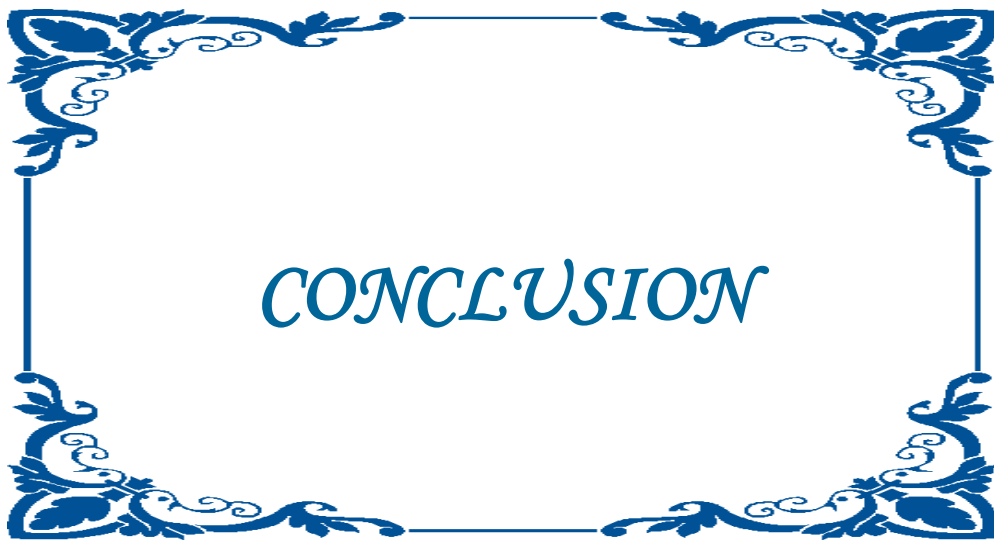
Un score inférieure ou égale à 2 indique une probabilité de survie de 90 %, un score supérieur ou égale à 4, est associé à une probabilité de survie inférieure à 50 %.

Yun a rapporté récemment que le lactate déshydrogénase (LDH) peut être un paramètre supplémentaire utile dans l'évaluation de la gravité de la maladie.
(108)

En plus de ces paramètres, un arrêt tardif du médicament responsable, un retard à l'hospitalisation en milieu spécialisé et la corticothérapie générale sont considérés comme facteurs pronostiques péjoratifs.

1 point par item
■ Âge > 40 ans
■ Cancer, hémopathie
■ Détachement > 10 %
■ Pouls > 120 batt/min
■ Bicarbonate < 20 mmol/L
■ Urée > 10 mmol/L
■ Glycémie > 14 mmol/L

Tableau 15 : Le score pronostique SCORTEN. (7)



La nécrolyse épidermique toxique ou syndrome de Lyell est une maladie extrêmement rare mais particulièrement grave avec une mortalité de 20 à 35 % et une incidence faible de 1 à 2 cas par million d'habitants par an.

Chez l'adulte, les femmes sont plus souvent atteintes que les hommes. Le ratio des sexes est équilibré dans l'enfance. L'incidence augmente avec l'âge au-delà de 40 ans.

Elle est majoritairement causée par la prise de médicaments. La liste des médicaments impliqués au moins une fois est très longue, mais moins de 10 produits sont à l'origine de près de la moitié des cas. Ces médicaments à « haut risque » sont : l'allopurinol, les sulfamides, la névirapine, la carbamazépine, la lamotrigine, le phénobarbital, la phénytoïne, les anti-inflammatoires non stéroïdiens dérivés de l'oxicam.

Cette dermatose bulleuse est caractérisée cliniquement par un décollement massif de l'épiderme avec signe de Nikolsky, réalisant un tableau de grand brûlé, associé à des lésions muqueuses douloureuses et une atteinte multiviscérale, avec une altération marquée de l'état général. Le diagnostic clinique doit être confirmé par une biopsie cutanée montrant une nécrose épidermique.

Notre travail précise l'épidémiologie, la physiopathologie, la clinique, les complications et les séquelles de cette affection à travers une revue de la littérature récente, et permet de faire une approche diagnostique et thérapeutique du choc septique à la lumière des actualités.

Ce travail illustre aussi l'importance d'une prise en charge précoce et multidisciplinaire au sein des unités de soins intensifs pour grands brûlés. A ce jour, elle est encore palliative, comportant deux volets, préventif afin d'éviter

les complications infectieuses de la maladie et symptomatique permettant de traiter l'hypovolémie et la déperdition énergétique. Des études contrôlées multicentriques sont nécessaires pour évaluer l'efficacité des immunoglobulines intraveineuses.

Les trois cas rapportés dans notre étude confirment les données de la littérature à laquelle on a pu accéder. Un syndrome de Lyell est souvent compliqué de choc septique, l'amélioration du pronostic passe essentiellement par un diagnostic précoce et une prise en charge adaptée du choc septique basée essentiellement sur le remplissage vasculaire, l'utilisation de médicaments vasoactifs et inotropes, l'identification et l'éradication du foyer septique ainsi qu'une antibiothérapie démarrée rapidement.



RESUME

Titre : Syndrome de Lyell et choc septique

Auteur : Mr KABIR EL MEHDI

Rapporteur : Professeur SIAH.S

Mots clés : Syndrome de Lyell-Choc-Septique

Un décollement de l'épiderme et une érosion des muqueuses sur un érythème, associé à une sensation douloureuse doit toujours évoquer une NET.

A ce stade-là, le plus important est d'effectuer une anamnèse médicamenteuse complète et d'arrêter au plus vite tous les médicaments suspects.

Le risque majeur de cette épidermolyse extensive est constitué par le choc septique, d'où l'importance des mesures de surveillance et de prévention de la contamination bactérienne et son traitement par une antibiothérapie adaptée.

Une prise en charge précoce dans les soins intensifs d'un centre de brûlés avec un team multidisciplinaire est le facteur le plus important pour réduire la mortalité et les séquelles de cette réaction immunologique extrêmement sévère à un médicament.

Ne pouvant être étiologique, le traitement sera avant tout symptomatique, reposant sur l'apport hydroélectrolytique et nutritionnel, le réchauffement et la gestion de la douleur.

Nous rapportons les observations de trois patients de âges respectivement de 83, 61 et 73 ans présentant une NET compliquée de choc septique pris en charge au service de réanimation des grands brûlés de l'hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat.

SUMMARY

Title : Lyell syndrom and septic schock

Author :Mr KABIR EL MEHDI

Reporter :Professeur SIAH.S

Keywords : Lyell syndrom-Septic-shock

Epidermal detachment and mucosal erosion on erythema associated with a painful sensation should always evoke TEN

At this stage, the most important is to do a complete medication history and stop as soon as all suspected drugs.

The major risk of this extensive epidermolysis consists of septic shock, hence the importance of measures of surveillance and prevention of bacterial contamination and its treatment with appropriate antibiotics.

An early treatment in intensive care of a burn center with a multidisciplinary team is the most important factor in reducing mortality and sequelae of this extremely severe immunological reaction to a drug.

Can not be etiologic; treatment is primarily symptomatic, based on the electrolyte and nutritional intake, warming and pain management.

We report the observations of three patients aged respectively, 83, 61 and 73 years with TEN complicated with septic shock, supported in the intensive care unit of the major burnt of Military Instruction of Mohamed V Hospital in Rabat.

ملخص

العنوان : متلازمة لايل و الصدمة الانتانية

المؤلف : د. المهدي كبير

المقرر : البروفسور سياح سمير

الكلمات الأساسية : متلازمة لايل-الصدمة- الانتانية

تقشير الجلد، تاكل الغشاء المخاطي المرتبط بالاحساس بالألم يجب دائما أن يستحضر متلازمة لايل أو إحلال البشرة النخري السامي


في هذه المرحلة الأهم يكمن في إيقاف في أقرب وقت الأدوية المشتبه بها

الخطر يتجلى في الصدمة الانتانية ومن هنا تأتي أهمية المراقبة والوقاية من التلوث الجرثومي والعلاج بالمضادات الحيوية المناسبة

العلاج المبكر في العناية المركزة لمركز الحروق مع فريق متعدد التخصصات هو العامل الأكثر أهمية من اجل الحد من وفيات و عقابيل هذا الرد الفعل الشديد لدواء

العلاج هو داعم في المقام الأول، بسد الاحتياجات من الطاقة، المعادن، الحرارة وعلاج الألم

ندرس حالات لثلاثة مرضى الذين تتراوح أعمارهم بين الثالث والسبعين الواحد والستين و الثالث والثلاثون على التوالي الذين يعانون من انحلال البشرة النخري السامي والصدمة الانتانية و دعمهم في وحدة العناية المركزة لمركز الحروق في المستشفى محمد الخامس العسكري في الرباط



BIBLIOGRAPHIE

- [1] **P. L. BIGLIARDI, W. RAFFOUL, M. M. BERGER.** Epidermolyse nécrosante suraiguë de Lyell ou toxic epidermal necrolysis. Rev Med Suisse 2007;32269
- [2] **D. MAME THIerno, S. ON, S. THIerno NDIAYE, B. NDIAYE.** Syndrome de Lyell au Sénégal : responsabilité de la thiacétazone. Annales de Dermatologie et de Vénérologie Vol 128, N° 12 - décembre 2001 pp. 1305-1307
- [3] **E. BEQUIGNON , T.A. DUONG , E. SBIDIAN , L. VALEYRIE-ALLANORE , V. CHATELIN , A. COSTE , P. WOLKENSTEIN, O. CHOSIDOW , J.-F. PAPON .** Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique : caractéristiques des atteintes ORL. Annales de Dermatologie et de Vénérologie Volume 140, n° 12S1 pages 418-419 dec 2013
- [4] **HOUSSAM NAJWA.** Syndrome de Lyell avec choc cardiogénique fatal suite à un surdosage à la Salazosulfapyridine à propos d'un cas. Thèse de médecine-Faculté de médecine de rabat-2013 N° M2152013
- [5] **ISMAILI GHIZLANE.** Syndrome de Lyell chez l'enfant. Thèse de médecine-Faculté de médecine de rabat-2014 N°M0052014
- [6] **Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, Fagot JP, BouwesBavinck JN, Sidoroff A, Naldi L, Dunant A, Viboud C, Roujeau JC.** Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. J Am AcadDermatol. 2008 Jan; 58(1):25-32. Epub 2007 Oct 24.

- [7] **ROUJEAU Jean-Claude** - Syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson - La revue du praticien - 1 Juin 2007, n° 11 - 1165 – 1169 orpha.net
- [8] **FARANAK ALINEJAD, MAHNOUSH MOMENI, MOHAMMAD JAVAD FATEMI, MOHSEN SABERI, MAHBOUBEH SATTARZADE , RAFAT BABAJANI, HOSSEIN BAHBAR.** Blood pressure alterations in burn patients with septic shock under hydrocortisone treatment. Iran J Microbiol. 2015 Dec; 7(6): 315-318
- [9] **BERNARD CRIBIER, BRUNO HALIOUA, JEAN REVUZ, GERARD TILLES** Quelques cas historiques en dermatologie. Collection Springer. 2011
- [10] **CHAIBDRAA A., BENTAKOUK M.C.** Etude Bacteriologique sur 30 Mois dans un Service de Brulés Ann Burns Fire Disasters. 2008 Mar 31; 21(1): 7–12.
- [11] **C. ADRIE, M. MONCHI** Vasopressine et choc septique SRLF. June 2009. Réanimation (2009) 18, 323—327
- [12] **JULIA RADENKOVA** A non-fatal case of Lyell syndrome. Journal of IMAB .Journal of IMAB - Annual Proceeding (Scientific Papers) 2008, book 1vol08; 1: 18-20
- [13] **M. MOUSSALA, F. BEHARCOHEN, P. DIGHIERO, G. RENARD.** Le syndrome de Lyell et ses manifestations ophtalmologiques en milieu Camerounais. Journal Français d'Ophtalmologie - Vol 23, N° 3 - mars 2000 p. 229

- [14] **SUWARSA O, YUWITA W, DHARMADJI HP, SUTEDJA E.** Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Dr HASAN SADIKIN general hospital bandung, indonesia from 2009-2013. *Asia Pac Allergy*. 2016 Jan;6(1):43-7. Epub 2016 Jan 27.
- [15] **FRENCH LE.** Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current understanding. *Allergol Int*. 2006 Mar;55(1):9-16.
- [16] **PAUL C, WOLKENSTEIN P, ADLE H, WECHSLER J, GARCHON HJ, REVUZ J** Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. *BR. J. Dermatol*. 1996.; 134:710-4.
- [17] **HARR T, FRENCH LE.** Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Chem Immunol Allergy*. 2012;97:149-66. Epub 2012 May 3
- [18] **GENIN E, SCHUMACHER M, ROUJEAU JC.** Genome-wide association study of Stevens - Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Europe. *Orphanet J Rare Dis*. 2011 Jul 29;6:52
- [19] **PICHLER WJ, NAISBITT DJ, PARK BK** Immune patho mechanism of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Mar; 127(3 Suppl): S74-81

- [20] **SHIOHARA T, MIZUKAWA Y.** Fixed drug eruption: the dark side of activation of intraepidermal CD8+T cells uniquely specialized to mediate protective immunity. *Chem Immunol Allergy.* 2012;97:106-21.Epub 2012 May 3.
- [21] **ABE R, SHIMIZU T, SHIBAKI A, Nakamura H, Watanabe H, Shimizu H.** Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand. *Am J Pathol.* 2003 May;162(5):1515-20..
- [22] **STUR K, KARLHOFFER FM, STINGL G SOLUBLE;** FAS ligand: a discriminating feature between drug-induced skin eruptions and viral exanthemas. *J Invest Dermatol* 2007;127:802-7.128
- [23] **TOHYAMA M, SHIRAKATA Y, SAYAMA K, HASHIMOTO K** The influence of hepatic damage on serum soluble Fas ligand levels of patients with drug rashes. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Apr;123(4):971-2;
- [24] **PAQUET P, PIERARD GE** New insights in toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome): clinical considerations, pathobiology and targeted treatments revisited *Drug Saf* 2010;33: 189-212.
- [25] **PAQUET P, NIKKELS A, ARRESE JE, VANDERKELEN A, PIERARD GE** Macrophages and tumor necrosis factor alpha in toxic epidermal necrolysis *Arch Dermatol* 1994;130:605-8.

- [26] **AIHARA M.** Pharmacogenetics of cutaneous adverse drug reactions. *J Dermatol.* 2011 Mar;38(3):246-54.
- [27] **ELZAGALLAAI AA,** Severe bullous hypersensitivity reactions after exposure to carbamazepine in a Han-Chinese child with a positive HLA-B 1502 and negative in vitro toxicity assays: evidence for different pathophysiological mechanisms. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2011;18(1):e1-9. Epub 2011 Jan 28. 129
- [28] **PAQUET P, PIERARD GE** Glutathione-S-transferase pi expression in toxic epidermal necrolysis: a marker of putative oxidative stress in keratinocytes. *Skin Pharmacol Physiol* 2007;20:66-70.
- [29] **HAYES JD, PULFORD DJ.** Crit Rev The glutathione S-transferase supergene family: regulation of GST and the contribution of the isoenzyme to cancer chemoprotection and drug resistance. *BiochemMolBiol* 1995;30:445-600.
- [30] **E. CAUMES, C. KATLAMA** Gentilini Drug induced toxic epidermal necrolysis in AIDS patients: 4 cases *Médecine et Maladies Infectieuses.* Volume 22, Supplement 4, June 1992, Pages 610–613
- [31] **PICHLER WJ, NAISBITT DJ, PARK BK.** Immune patho mechanism of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Mar;127(3 Suppl):S74-81

- [32] **SAEED HN, CHODOSH J.** Immunologic Mediators in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Semin Ophthalmol.* 2016;31(1-2):85-90.
- [33] **CHRISTA-MARIA MANIU, GUILLAUME BUSS, LAURENCE FELDMEYER, FRANÇOIS SPERTINI, CAMILLO RIBI .**Formes sévères d'hypersensibilité médicamenteuse retardée. *Rev Med Suisse* 2013;803-811
- [34] **MARTINE VIGAN** Progrès en dermato-allergologie - Besançon Gerda oct2012
- [35] **MOCKENHAUPT M, NORGAUER J.** Cutaneous adverse drug reactions: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Allergy Clin Immunol Int.*2002;14 (4):143– 15
- [36] **ROUJEAU JC, KELLY JP, NALDI L, ET AL.** Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal Necrolysis.*N Engl J Med.*1995;333 (24):1600– 1607
- [37] **THOMAS HARR AND LARS E FRENCH .**Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 16 December 2010 **DOI:** 10.1186/1750-1172-5-39
- [38] **DANIJELA DOBROSAVLJEVIC, MIRJANA V MILINKOVIC, MILOS M NIKOLIC** Toxic epidermal necrolysis following morbilli-parotitis-rubella vaccination *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* Volume 13, Issue 1, pages 59–61, July 1999

- [39] **BERTHOLD RZANY, MD; MAJA MOCKENHAUPT** Incidence of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome in Germany .Arch Dermatol.1993;129(8):1059.
- [40] **KAKANDE B, ISAACS T, MULOIWA R, DLAMINI S, LEHLOENYA R.** Case report: Stevens-Johnson syndrome following a single double dosing of nevirapine-containing regimen once in an hiv-infected woman on long-term antiretroviral therapy.F1000Res. 2015 Jun 30;4:175.
- [41] **B. KOUASSI , K. HORO , B. VILASCO , N. KOFFI , Y. KOUAME , B. AHUI , C. GODE , A. N’GOM , E. AKADANGUY , M. TCHRAMRAN , A. KAMAGATE .**Syndrome de Lyell chez trois malades VIH (+) sous traitement antituberculeux Revue des Maladies Respiratoires Volume 27, numéro 3 .pages 247-250 (mars 2010)
- [42] **MACEDO FI, FARIS J, LUM LG, GABALI A, UBERTI JP, RATANATHARATHORN V, WHITE MT.** Extensive toxic epidermal necrolysis versus acute graft versus host disease after allogenic hematopoietic stem-cell transplantation: challenges in diagnosis and management. J Burn Care Res. 2014 Nov-Dec; 35(6):e431-5.

- [43] **J L ZAKRZEWSKI, G LENTINI, U SUCH, A DUERR, V TRAN, S GUENZELMANN, T BRAUNSCHWEIG, U N RIEDE AND M KOLDEHOFF.** Toxic epidermal necrolysis: differential diagnosis of an epidermolytic dermatopathy in a hematopoietic stem cell transplant recipient. *Bone Marrow Transplant.* 2002 Sep;30(5):331-3.
- [44] **JEAN-BENOIT MONFOR.** La maladie aigue du greffon contre l'hôte (GVHa) de type Lyell : description d'une cohorte de patients et comparaison historique, clinique, biologique et pharmacologique. Thèse faculté de médecine Paris Descartes. Juin 2015 N°48.
- [45] **I HILGENDORF, J CASPER, L SVILAND, F PRALL, C JUNGHANSS, M FREUND AND D WOLFF.** Toxic epidermal necrolysis after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* (2007) **39**, 245–246.
- [46] **MCDONALD BJ, SINGER JW, BIANCO JA** Toxic epidermal necrolysis possibly linked to aztreonam in bone marrow transplant patients. *Ann Pharmacother.* 1992 Jan;26(1):34-5
- [47] **CHANTAPHAKUL H, SANON T, KLAEWSONGKRAM J.** Clinical characteristics and treatment outcome of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Exp Ther Med.* 2015 Aug;10(2):519-524. Epub 2015 Jun 5.
- [48] **JEAN-CLAUDE ROUJEAU** Nécrolyse épidermique toxique
Orphanet-Novembre 2008

- [49] **S. SIAH, A. BAITE, H. BAKKALI, M. ATMANI, K. ABABOU, ET H. IHRAI** Prise en charge du syndrome de Lyell ou nécrolyse épidermique toxique. *Ann Burns Fire Disasters*. 2009 Sep 30; 22(3): 142–146.
- [50] **RANIERI V, RUBENFELD GD, THOMPSON B, FERGUSON ND, CALDWELL E, FAN E, CAMPOROTA L, SLUTSKY AS, ANTONELLI M, ANZUETO A, BEALE R, BROCHARD L, BROWER R, ESTEBAN A, GATTINONI L, RHODES A, VINCENT JL, BERSTEN A, NEEDHAM D, PESENTI A.** Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012 Jun 20;307(23):2526-33.
- [51] **M. KOOISTRA-SMID, S. VAN DIJK, G. BEERTHUIZEN, W. VOGELS, T. VAN ZWET, A. VAN BELKUMET , Verbrugh H.** Molecular epidemiology of *Staphylococcus aureus* colonization in a burn centre *Burns*. 2004 Feb;30(1):27-33.
- [52] **EMANUEL RIVERS, M.D., M.P.H., BRYANT NGUYEN, M.D., SUZANNE HAVSTAD, M.A., JULIE RESSLER, B.S., ALEXANDRIA MUZZIN, B.S., BERNHARD KNOBLICH, M.D., EDWARD PETERSON, PH.D., AND MICHAEL TOMLANOVICH, M.D.** Early Goal Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. November 8,2001; *N Engl J Med* 2001; 345:1368-1377.

- [53] **DIDIER BESSIS, CAMILLE FRANCES, BERNARD GUILLOT ET JEAN-JAQUES GUILHOU.** Manifestations dermatologiques des connectivites, vascularites et affections systémiques apparentés. Dermatologie et Médecine. Vol1, collection Springer Paris 2007.
- [54] **Appelgren P, Björnhagen V, Bragderyd K, Jonsson CE, Ransjö U.** A prospective study of infections in burn patients. Burns. 2002 Feb; 28(1):39-46.
- [55] **CHANG YS, HUANG FC, TSENG SH.** Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: acute ocular manifestations, causes, and management. Cornea 2007, 26:123-129.
- [56] **F. LEBARGY, P. WOLKENSTEIN, M.** Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: a prospective clinical study intensive Care Med, 23 (1997), pp. 1237–1244
- [57] **T.M. YAMEOGO, B. TCHAOU, A. AZON-KOUANOU, P. ASSOUTO,** Atteinte viscérale et pronostic au cours du syndrome de Lyell. À propos de deux cas Annales françaises d'anesthésie et de réanimation Volume 29, n° 7-8 pages 597-598 (juillet 2010)
- [58] **HUNG CC, LIU WC, KUO MC, LEE CH, HWANG SJ, CHEN HC AM.** Acute renal failure and its risk factors in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Am J. Nephrol.2009;29(6):633-8.

- [59] **ANG CC, TAYYK** Hematological abnormalities and the use of granulocyte-colony stimulating factor in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol.* 2011 Dec;50(12):1570-8
- [60] **PAQUET P, PIERARD GE, QUATRESOOZ P.** Novel treatments for drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome). *Int Arch Allergy Immunol.* 2005 Mar;136(3):205-16.
- [61] **WOLKENSTEIN P, LATARJET J, ROUJEAU JC, ET AL.** Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998 Nov 14;352(9140):1586-9.
- [62] **HUNGER RE, HUNZIKER T, BUETTIKER U, BRAATHEN LR, YAWALKAR N.** Rapid resolution of toxic epidermal necrolysis with anti-TNF-alpha treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2005 Oct; 116(4):923-4. Epub 2005 Aug 19
- [63] **Lissia M, Mulas P, Bulla A, Rubino C.** Toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease) *Burns.* 2010 Mar;36(2):152-63.
- [64] **ABDOU, N. EL MOUSSAOUI, N. GUEROUAZ, F.Z. LAMCHAHAB, B. HASSAM, N. ISMAILI.** Syndrome de Lyell au paracétamol chez une fillette. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie.* Volume 140, n°12S1 page 545 (Décembre 2013)

- [65] **ENGELHARDT SL, SCHURR MJ, HELGERSON RB.** Toxic epidermal necrolysis: an analysis of referral patterns and steroid usage. *J Burn Care Rehabil.* 1997 Nov-Dec;18(6):520-4.
- [66] **SAKR Y, DUBOIS MJ, DE BACKER D, CRETEUR J, VINCENT JL.** Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2004 Sep;32(9):1825-31.
- [67] **P. LEPESANT A, E. PAPE A, S. NSEIR B, E. DELAPORTE A, D. STAUMONT-SALLE A.** Une complication rare du syndrome de Lyell. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie.* Volume 140, n° 12S1. Page 519 (Décembre 2013)
- [68] **DE BACKER D, CRETEUR J, PREISER JC, DUBOIS MJ, VINCENT JL.** Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Jul 1; 166(1): 98- 104.
- [69] **NASSIF A, BENSUSSAN A,** Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 Nov;114(5):1209-15.
- [70] **SYED NURUL RASOOL QADIR, NAEEM RAZA, AND FOZI QADIR** Drug induced toxic epidermal necrolysis: two case reports. *Cases J.* 2009; 2: 7765. Published online 2009 Sep 9.
- [71] **F. SAULNIER** Indices dynamiques invasifs prédictifs de la réponse au remplissage vasculaire. *Réanimation* 13 (2004) 299–305

- [72] **BECHRI IBRAHIM.** Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation. Thèse de Médecine-Faculté de médecine et de pharmacie de Fes. Thèse N°087/13
- [73] **SAKA B, KOMBATE K, MOUHARI-TOURE.** Syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique en milieu hospitalier à Lomé, au Togo : étude rétrospective de 89 cas.
Med Trop 2010 ; 70 : 255-258.
- [74] **SANMARKAN AD, SORI T, THAPPA DM, JAISANKAR T J.** Retrospective analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis over a period of 10 years. Indian J Dermatol 2011; 56:25-9.
- [75] **BAHAR F. FIROZ, MD, MPH, JEFFREY SCOTT HENNING.** Toxic epidermal necrolysis: Five years of treatment experience from a burn unit. J Am Acad Dermatol 2012; 67: 630- 5.
- [76] **GUILLAUME JC, ROUJEAU JC, PENSO D.** The culprit drugs in 87 cases of toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome). Arch Dermatol 1987 sep; 123:1166-70.
- [77] **ROUJEAU JC, STERN RS.** Severe adverse cutaneous reactions to drugs. N Engl J Med. 1994 Nov 10;331(19):1272-85.
- [78] **HALEVY S, LIVNI E.** The role of macrophage migration inhibition factor in toxic epidermal necrolysis. Int J Dermatol. 1997 Oct;36(10):776-8.

- [79] **WOLKENSTEIN P, CHOSIDOW O, FLECHETML, ROBBIOLA O, PAULM, DUMEL, ET AL.** Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions, including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermatitis* 1996 oct;35(4):234-6.
- [80] **NIGEN S, KNOWLES SR, SHEAR NH.** Drug eruptions: approaching the diagnosis of drug-induced skin diseases. *J Drugs Dermatol.*2003:278– 299
- [81] **JACQUES DURANTEAU, JEAN-LOUIS TEBOUL** Monitorage de la volémie MAPAR 2007.
- [82] **MOCKENHAUPT M, VIBOUD C, DUNANT A, ET AL.** Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol.*2008 jan;128 (1):35– 44
- [83] **LI WAN PO A, KENDALL MJ.** Causality assessment of adverse effects. When is rechallenge ethically acceptable. *Drug Safety* 2001sep;volume 24:793–999.
- [84] **AUQUIER-DUNANT A, MOCKENHAUPT M, NALDI L, CORREIA O, SCHRODER W,ROUJEAUJC.** Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol.*2002;138 (8):1019– 1024

- [85] **LIN MS, DAI YS, PWU RF, CHEN YH, CHANG NC.** Risk estimates for drugs suspected of being associated with Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a case-control study. Intern Med J.2005 Mar;35 (3):188– 90
- [86] **ROUJEAU JC, GUILLAUME JC,** Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome): incidence and drug etiology in France, 1981–1985. Arch Dermatol.1990 jan;126 (1):37– 42
- [87] **RZANY B, MOCKENHAUPT M, BAUR S, ET AL.** Epidemiology of erythema exsudativum multiforme majus, Stevens Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis in Germany (1990–1992): structure and results of a population-based registry. J Clin Epidemiol.1996 jul;49 (7):769– 773
- [88] **SETHURAMAN G, SHARMA VK, PAHWA P, KHETAN P.** Causative Drugs and Clinical Outcome in Stevens Johnson Syndrome (SJS), Toxic Epidermal Necrolysis (TEN), and SJS-TEN Overlap in Children. Indian J Dermatol. 2012 May;57(3):199-200.
- [89] **NOEL FREY,** M Sc pharm wiss. Le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique .Pharmaceutical Care Research Group<http://www.imail-offizin.ch/> n° 7 / 15.04.2015.
- [90] **Collège National des Enseignants de Dermatologie** Iatrogénie. Diagnostic et prévention. Toxidermies ou réactions cutanées médicamenteuses. 2010-2011

- [91] **PEREIRA FA, MUDGIL AV, ROSMARIN DM.** Toxic epidermal necrolysis J Am Acad Dermatol. février 2007;56(2):181-200.
- [92] **VALEYRIE-ALLANORE L, BASTUJI-GARIN S, GUEGAN S, ORTONNE N, BAGOT M, ROUJEAU J-C, ET AL.** Prognostic value of histologic features of toxic epidermal necrolysis. J Am Acad Dermatol. févr 2013;68(2):e29-35.
- [93] **GOIRIZ R, PEÑAS P, PEREZ-GALA S, DELGADO-JIMENEZ Y, ARAGÜES M, GARCIA-DIEZ A, ET AL.** Stage IV cutaneous acute graft-versus-host disease. Clinical and histological study of 15 cases. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. déc 2009;23(12):1398-404.
- [94] **DAVID JACOBSON, GEORGIA VOGELSANG.** Maladie du greffon contre l'hôte. Orpha.net. Septembre 2007
- [95] **SNYDER RA, ELIAS PM.** Toxic epidermal necrolysis and staphylococcal scaled syndrome. Dermatol Clin. 1983;1 :235– 248.
- [96] **Hansen RC.** Staphylococcal scalded skin syndrome, toxic shock syndrome, and Kawasaki disease. Pediatr Clin North Am. 1983;30 (3):533– 544
- [97] **VALEYRIE-ALLANORE L, ROUJEAU J.-C.** Syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique). EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-270-A-10, 2007.

- [98] **HARR T, FRENCH LE.** Severe cutaneous adverse reactions: acute generalized exanthematous pustulosis, toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Med Clin North Am.* 2010 Jul;94(4):727-42.
- [99] **CATHERINE LOK.** Iatrogénie. Diagnostic et prévention : toxidermies médicamenteuses. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie.* Volume 142, n° S2, pages 228-234 Juin 2015
- [100] **S. INGEN-HOUSZ-ORO** Dermatose à IgA linéaire *Annales de Dermatologie et de Vénérologie,* Volume 138, Mars 2011, Pages 214-220.
- [101] **INGEN-HOUSZ-ORO S, BERNARD P, BEDANE C, PROST C**
Linear IgA dermatosis. Guidelines for the diagnosis and treatment. Centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes. Société française de Dermatologie. *Ann Dermatol Venereol.* 2011 Mar;138(3):267-70.
- [102] **SINGER M, DEUTSCHMAN CS, SEYMOUR CW, SHANKAR-HARI M, ANNANE D, BAUER M, BELLOMO R, BERNARD GR, CHICHE JD, COOPERSMITH CM, HOTCHKISS RS, LEVY MM, MARSHALL JC, MARTIN GS, OPAL SM, RUBENFELD GD, VAN DER POLL T, VINCENT JL, ANGUS DC.** The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):801-10.

- [103] **FORMAN R, KOREN G, SHEAR NH.** Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of 10 years' experience. *Drug Saf* 2002, 25:965-972
- [104] **LAM NS, YANG YH, WANG LC, LIN YT, CHIANG BL.** Clinical characteristics of childhood erythema multiforme, Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Taiwanese children. *J Microbiol Immunol Infect.*2004;37 (6):366– 370
- [105] **THAM LS, TAMBYAH PA.** A prediction model to identify risk of developing Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis in patients with erythema multiforme. *Ann. Acad. Med. Singapore.* 2003 Sep;32(5 Suppl) S46-8
- [106] **E.PIERARD.** Erythème polymorphe herpétique. www.Dermatologie.free.fr/cas15rep.htm 04 aout 2006
- [107] **A.-S. DE BUYS ROESSINGH, J. HOHLFELD** Brûlure: évaluation en surface et profondeur: Soins primaires : pansements
Original Research Article Archive, Volume 17, Issue 6, Juin 2010, Pages 875-876
- [108] **YUN SJ, CHOI MS, PIAO MS, LEE JB, KIM SJ, WON YH, LEE SC.** Serum lactate dehydrogenase is a novel marker for the evaluation of disease severity in the early stage of toxic epidermal necrolysis. *Dermatology* 2008, 217(3):254–259.

- [109] **JULLIEN D, PREVOT G, WOLKENSTEIN P, ROUJEAU J. C, REVUZ J.** Extension en coulée d'un naevus après syndrome de Lyell. *Ann Dermatol Venereol* 1995;vol 122 , n 8 pp 540-542.
- [110] **ROUJEAU JC, CHOSIDOW O, SAIAG PH.** Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). *J Am Acad Dermatol* 1990; 23:1039-58.
- [111] **VEBER BENOIT** Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves. Conférence d'actualisation (SFAR) *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 23 (2004) 1020–1026.
- [112] **JAIN R, SHARMA N, BASU S, IYER G, UETA M, SOTOZONO C, KANNIBIRAN C, RATHI VM, GUPTA N, KINOSHITA S, GOMES JA, CHODOSH J** Stevens Johnson Syndrome: The Role of an Ophthalmologist. *Surv Ophthalmol.* 2016 Jul-Aug;61(4):369-99.
- [113] **RZANY B, MOCKENHAUPT M, STOCKER U, HAMOUDA O, SCHÖPF E.** Incidence of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome in Germany. *Arch Dermatol* 1993;129: 1059.
- [114] **MENEUX E, WOLKENSTEIN P, HADDAD B, ROUJEAU JC, REVUZ J, PANIEL BJ.** Vulvovaginal involvement in toxic epidermal necrolysis: a retrospective study of 40 cases. *Obstet Gynecol* 1998;91:283-7.
- [115] **LESNE-HULIN A, BOUGET P, CARSIN H.** Pharmacocinétique des antibiotiques chez le patient brûlé. *Thérapie* 1995 ;50 : 575-86.

- [116] **BENEDICTE RASPAUD.** La nécrolyse épidermique toxique :le suivi des séquelles sur une série de cas au chu de bordeaux . Thèse N°89/2014 Université de Bordeaux.
- [117] **P. WOLKENSTEIN, O. CHOSIDOW.** Toxidermies avec atteinte pulmonaire Revue des Maladies Respiratoires Vol 20, N° 5-C1 - novembre 2003. pp. 719-726
- [118] **ARMELLE LE FLOCH, LAETITIA BETTY, JACQUES LEVRAUT** PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU CHOC SEPTIQUE AUX URGENCES. Pôle des Urgences – 2008
- [119] **LI M, ZHANG GA, LIU Y.** Analysis of predominant bacteria of burn infection and their resistance to antibiotics in recent years. Chinese journal of burns 23:2 2007 Apr pg 91-3
- [120] **KAMADA N, KINOSHITA K, TOGAWA Y, KOBAYASHI T, MATSUBARA H, KOHNO M, IGARI H, KURIYAMA T, NAKAMURA M, HIRASAWA H, SHINKAI H** Chronic pulmonary complications associated with toxic epidermal necrolysis: Report of a severe case with anti-Ro/SS-A and a review of the published work J Dermatol. 2006 Sep;33(9):616-22.

- [121] **LEBARGY F, WOLKENSTEIN P, GISSELBRECHT M, LANGE F, FLEURY-FEITH J, DELCLAUX C, ROUPIE E, REVUZ J, ROUJEAU JC.** Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: a prospective clinical Study Intensive Care Med. 1997 Dec;23(12):1237-44.
- [122] **ASHBAUGH DG et AL** Acute respiratory distress in adults. Lancet. 1967 Aug 12;2(7511):319-23.
- [123] **WALLIS C, MCCLYMONT W.** Toxic epidermal necrolysis with adult respiratory distress syndrome. Anaesthesia 1995;50:801-3.
- [124] **HYUNGCHUL PARK, YOUNG BO KO, HYOUK-SOO KWON, AND CHAE-MAN LIM** Bronchiolitis Obliterans Associated with Stevens-Johnson Syndrome: A Case Report. Yonsei Med J. 2015 Mar 1; 56(2): 578–581.
- [125] **KEISHI SUGINO, AKIRA HEBISAWA, TOSHIMASA UEKUSA, KAZUHITO HATANAKA, HIROSHI ABE, AND SAKAE HOMMA.** Bronchiolitis obliterans associated with Stevens-Johnson Syndrome: histopathological bronchial reconstruction of the whole lung and immunohistochemical study DIAGN PATHOL. 2013; 8: 134.
- [126] **HUNG C.-C. LIU W.-C. KUO M.-C. · LEE C.-H. HWANG S.-J. CHEN H-C.** Acute Renal Failure and Its Risk Factors in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. Am J Nephrol. 2009;29(6):633-8.

- [127] **S FERCHICHI, A KASSAB-CHEKIR, S LARADI, D AMIRA, Z JAIDANE, H CHAHED, E CHAHED, L CHKIOUA, H BEN LIMAM, S BOUCHOUCHA, A MILED** A propos d'un cas de syndrome de Lyell. Annales de biologie clinique. Oct 2004 ;62(5) : 578-582.
- [128] **LIVIO BARIANI, ROBERTO MANFREDINI, BARBARA FOGLI, MASSIMO GALLERANI, FRANCA FRANCESCHINI, ERMETE ALTIERI AND CARMELO FERSINI** Thrombotic thrombocytopenic purpura complicated by toxic epidermal necrolysis: a case report Current therapeutic research vol. 53, no. 1, jan1993
- [129] **LAUREN KNIGHT,RUDZANI MULOIWA, SIPHO DLAMINI, AND RANNAKOE J. LEHLOENYA.** Factors Associated with Increased Mortality in a Predominantly HIV-Infected population with Stevens Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. Journal Pone Published online 2014 April 2.
- [130] **REVUZ J, PENSO D, ROUJEAU JC.** Toxic epidermal necrolysis: clinical findings and prognosis factors in 87 patients. Arch Dermatol 1987 sep;123(9):1160-5.
- [131] **G. PLANTEFEVE, G. BLEICHNER.** Translocation bactérienne : mythe ou réalité ? ; Avril 2001. Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS Reanimation-Vol10-N6-p550-561

- [132] **SUGITA H¹, KINOSHITA Y, BABA H.** The duration of SIRS before organ failure is a significant prognostic factor of sepsis. *Int J Emerg Med.* 2012 Dec31; 5(1):44.
- [133] **Collège National des Enseignants de Réanimation Médicale.** Le choc septique. 2^{ème} édition, Paris 2005
- [134] **J. DELALOYE, J.-D. BAUMGARTNER, T. CALANDRA.** Sepsis sévère et choc septique. *Rev Med Suisse* 2006 ;31222.
- [135] **CARTOTTO R, SCORTEN** accurately predicts mortality among toxic epidermal necrolysis patients treated in a burn center. *Burn resuscitation J Burn Care Res.* 2008 Jan-Feb;29(1):141-6.
- [136] **F. PHILIPPART, J. CHARPENTIER, P. MIRA** Susceptibilité génétique aux infections. *Revue des maladies respiratoires.* vol 19-n°4-septembre 2002 p395-538
- [137] **Gravante G, Esposito G, Montone A, et al.** More than two different bacterial species isolated from blood of toxic epidermal necrolysis patients significantly increase mortality. *Burns* 2006; 32: 793–4
- [138] **LATOUR JF.** Revue d'évaluation sur le médicament : Sepsis sévère et choc septique : données actuelles Place de la protéine C activée. *CNHIM.* Juillet 2004, XXV, 3.
- [139] **STEVEN E. WOLF, Jose P. Sterling, John L. Hunt, Brett D. Arnoldo.** The year in burns 2010. December 2011 Volume 37, Issue 8, Pages 1275–1287

- [140] **VEBER BENOIT** Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves. Conférence d'actualisation (SFAR) 2004.
- [141] **JEAN-CLAUDE ROUJEAU, Pierre Wolkenstein, Laurence Valeyrie-Allanore, Tu-Anh Duong, Christian Brun-Buisson, Pierre Marsol.** Nécrolyse épidermique toxique (syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell) .Protocole national de diagnostic et de soins. HAS Juin 2010
- [142] **Pr. R. TOURAINE.** Les soins infirmiers aux patients atteints du syndrome de Lyell. Centre de référence des pathologies bulleuses. 2009
- [143] **M. BENYAMINA, J. STEPHANAZZI, T. RACKELBOOM, D. WASSERMANN, C. VINSONNEAU.** Affections et leurs traitements. Brûlures 2008 ; 164 :1499-1500.
- [144] **ISABELLE FAURE.** Syndrome de Lyell : Problèmes diagnostiques, étiologiques, thérapeutiques. Thèse N° 1077, 1986.
- [145] **E. Cantais, P. Goutorbe, Y. Asencio, A. Montcriol, E. Meaudre-Desgouttes.** Réanimation et anesthésie du brûlé chez l'adulte. EMC - Anesthésie-Réanimation 2007:1-14 [Article 36-645-A-10]
- [146] **JULIA S. GARNER.** Centers for disease control and prevention. Guideline for isolation precautions in hospitals.AM. J. Infect Control 1996; 24: 24-52
- [147] **Payen JF, Chanques G.** Prise en charge de la douleur. Ann Fr Anesth Reanim. 2008 Jul-Aug; 27 (7-8):633-40.

- [148] **S. SIAH, A. EL FAROUKI.** Prévention de la maladie thromboembolique veineuse chez le brûlé. *Ann Burns Fire Disasters.* 2014 Jun 30 ;27(2):76-81.
- [149] **A. CHAMPAGNE DANIELOU, S. ROHR.** Prophylaxie de l'ulcère de stress en chirurgie : quelle attitude en pratique. *JCHIR-07-08-2006 ;143-4.* Em-consulte.
- [150] **S. SIAH, BELEFQIH, M.ELOUENNASS, F.E. FOUADI ET I. IHRAI.** L'infection Nosocomiale en Réanimation des Brûlés. *Ann Burns Fire Disasters.* 2009 Jun 30; 22(2): 72–78.
- [151] **EGAN CA, GRANT WJ, MORRIS SE, SAFFLE JR, ZONE JJ** Plasmapheresis as an adjunct treatment in toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol.* 1999 Mar;40(3):458-61.
- [152] **KOSTAL M, BLAHA M, LANSKA M ET AL .** Beneficial effect of plasma exchange in the treatment of toxic epidermal necrolysis: a series of four cases. *J Clin Apher.* 2012;27(4):215-20.
- [153] **N. VALADE.** Titration intraveineuse de morphine. *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation.* Volume 23, n° 10, pages 973-985 (octobre 2004)
- [154] **CHAIDEMENOS GC, CHRYSOMALLIS F, SOMBOLOS K, MOURELLOU O, IOANNIDES D, PAPAKONSTANTINOU M.** Plasmapheresis in toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol.* 1997 Mar; 36(3):218-21.

- [155] **WINDLE, E.M.** Immune modulating nutrition support for a patient with severe toxic epidermal necrolysis. *J. Hum. Nutr.Diet.*2005 ; 18, 311–314.
- [156] **CYNOBER L, BARGUES L, BERGER MM, ET AL.** Recommandations nutritionnelles chez le grand brûlé. *Nutr Clin Metabol* 19: 166-94. 2005
- [157] **RIVAS S, HERNANDEZ F, MARTINEZ L, ET AL.** Decrease in bacterial translocation in burned children treated with controlled nutritional support. *Cir Pediatr* 15: 79-81. 2002
- [158] **RAFF T, HARTMANN B, GERMANN G** Early intragastric feeding of seriously burned and long-term ventilated patients: a review of 55 patients. *Burns* 23: 19-25. 1997
- [159] **GIANOTTI L, NELSON JL, ALEXANDER JW, ET AL.** Post-injury hypermetabolic response and magnitude of translocation: prevention by early enteral nutrition. *Nutrition* 10: 225-31. 1994
- [160] **GOTTSCHLICH MM, JENKINS ME, MAYES T, ET AL.** An evaluation of the safety of early vs delayed enteral support and effects on clinical, nutritional, and endocrine outcomes after severe burns. The 2002 Clinical Research Award. *J Burn Care Rehab* 23: 401-415
- [161] **PECK MD, KESSLER M, CAIRNS BA CHANG YH, ET AL.** Early enteral nutrition does not decrease hypermetabolism associated with burn injury. *J Trauma* 57: 1143- 9. 2004

- [162] **BERGER MM, BERNATH MA, CHIOLERO RL** Resuscitation, anaesthesia and analgesia of the burned patient. *Curr Opin Anaesthesiol* 14: 431-43. 2001
- [163] **COSS-BU JA, JEFFERSON LS, LEVY ML, WALDING D, DAVID Y, KLISH WJ.** Nutrition requirements in patients with toxic epidermal necrolysis. *NutrClinPract.*1997; 12:81-84.
- [164] **BRUNO RAYNARD.** Place de la calorimétrie indirecte et des formules estimant la dépense énergétique des malades de réanimation. *Em.consulte Doi : 10.1016/j. nupar.* 2009.10.002.
- [165] **SHERIDAN RL, YU YM, PRELAK K, ET AL.** Maximal parenteral glucose oxidation in hypermetabolic young children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 22: 212-6. 1998
- [166] **GARREL DR, RAZI M, LARIVIERE F, ET AL.** Improved clinical status and length of care with low-fat nutrition support in burn patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 19: 482-91. 1995
- [167] **BONKOUNGOU P.Z., KABORE RAF, OUEDRAOGO NAZINIGOUBA, SANOU J.** Besoins énergétiques et nutrition du brûlé. *Nutrition of burned patients.* Octobre 2011.
- [168] **BERGER MM, CHIOLERO R** Energy, trace element and vitamin requirements in major burns. *Critical Care & Shock.* 2: 91-103. 2002

- [169] **DING HQ, ZHOU BJ, LIU L, CHENG S** Oxidative stress and metallothionein expression in the liver of rats with severe thermal injury. *Burns* 28(3): 215-21. May 2002
- [170] **BERGER MM, CAVADINI C, BART A, ET AL.** Selenium losses in 10 burned patients. *Clin Nutr* 11: 75-82. 1992
- [171] **BERGER MM, CAVADINI C, BART A, ET AL.** Cutaneous zinc and copper losses in burns. *Burns* 18: 373-80. Oct 1992
- [172] **BERGER MM, SHENKIN A.** Trace elements in trauma and burns. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1: 513-7. 1998
- [173] **LEHRER-BELL K, KIRSNER RS, TALLMAN PG, KERDEL FA.** Treatment of the cutaneous involvement in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with silver nitrate-impregnated dressings. *Arch Dermatol* 1998;134:827-9.
- [174] **TRAN R, VALEYRIE-ALLANORE L, BINHAS M, BAGOT M, ROUJEAU JC.** Évaluation de la douleur dans le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique. *Ann Dermatol Venereol* 2007;134.
- [175] **KAKOUROU T, KLONTZA D, SOTEROPOULOU F, ET AL** Corticosteroid treatment of erythema multiforme major (Stevens-Johnson syndrome) in children. *Eur J Pediatr* 1997; 156:90–93.

- [176] **RASMUSSEN JE** Erythema multiforme in children. Response to treatment with systemic corticosteroids. *Br J Dermatol* 1976; 95:181–186.
- [177] **HALEBIAN PH, CORDER VJ, MADDEN MR, ET AL** Improved burn center survival of patients with toxic epidermal necrolysis managed without corticosteroids. *Ann Surg* 1986; 204:503–512.
- [178] **KELEMEN JJ III, CIOFFI WG, MCMANUS WF, ET AL** Burn center care for patients with toxic epidermal necrolysis. *J Am CollSurg* 1995;180:273–278.
- [179] **SCHNECK J, FAGOT JP, SEKULA P, ET AL** Effects of treatments on the mortality of Stevens- Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58:33–40.
- [180] **Roland G, Mathias N, Thomas S, et al** Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: A review. *Crit Care Med*. 2011.
- [181] **BROWN KM, SILVER GM, HALERZ M, ET AL**
Toxic epidermal necrolysis: Does immunoglobulin make a difference
J Burn Care Rehabil 2004; 25:81–88.
- [182] **SHORTT R, GOMEZ M, MITTMAN N, ET AL** Intravenous immunoglobulin does not improve outcome in toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil* 2004; 25:246– 255.

- [183] **BACHOT N, REVUZ J, ROUJEAU JC** Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A prospective non comparative study showing no benefit on mortality or progression. *Arch Dermatol* 2003; 139: 33–36.
- [184] **BERGER MM, BERNATH MA, CHIOLERO RL** Resuscitation, anaesthesia and analgesia of the burned patient. *Curr Opin Anaesthesiol* 14: 431-43. 2001
- [185] **WOLKENSTEIN P, LATARJET J, ROUJEAU JC, ET AL** Randomised comparison of thalidomide versus placebo in Toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998; 352:1586– 1589.
- [186] **HUNGER RE, HUNZIKER T, BUETTIKER U, BRAATHEN LR, YAWALKAR N:** Rapid resolution of toxic epidermal necrolysis with anti-TNF-alpha treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2005, 116:923–924.
- [187] **VALEYRIE-ALLANORE L, WOLKENSTEIN P, BROCHARD L, ORTONNE N, MAITRE B, REVUZ J, BAGOT M, ROUJEAU J** Open trial of ciclosporin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 2010,163(4):847–853.
- [188] **FURUBACKE A, BERLIN G, ANDERSON C, SJOBERG F** Lack of significant treatment effect of plasma exchange in the treatment of drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Intensive Care Med* 1999, 25:1307–1310.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 320

سنة : 2016

متلازمة لايل والصدمة الإنتانية

بصده ثلاث حالات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيد: المهدي كبير

المزداد في: 16 غشت 1991

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: متلازمة لايل - الصدمة - الإنتانية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد: محمد بوبي أستاذ في الأمراض الجلدية	
مشرف	السيد: سمير سيح أستاذ في الإنعاش والتخدير	
أعضاء	{	السيد: خليل أبو العلاء أستاذ في الإنعاش والتخدير
		السيد: طارق دندان أستاذ في الإنعاش والتخدير