



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

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



ANNEE : 2020

THESE N°: 242

**NECROLYSE EPIDERMIQUE TOXIQUE CHEZ
L'ENFANT : ÉTIOPATHOGÉNIE ET CONDUITE
THERAPEUTIQUE**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Mouad EL YAAQOUBI

Né le 24 novembre 1990 à Kénitra

**Pour l'Obtention du diplôme de
Docteur en Médecine**

MOTS CLES : nécrolyse épidermique toxique - syndrome de Lyell - syndrome de Stevens-Johnson - nécrolyse épidermique - enfant- étiopathogénie - physiopathologie - diagnostic - traitement.

JURY

Mr. A. Bentahila

Professeur de pédiatrie

Mme. F. Jabourik

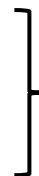
Professeur de pédiatrie

Mme. S. Tellal

Professeur de biochimie

Mr. M. Zouhdi

Professeur de bactériologie



PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31



**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 CHKILI
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 Brahim LEKEHAL
Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Toufiq DAKKA
Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Younes RAHALI
Secrétaire Général :
Mr. Mohamed KARRA



1. ENSEIGNANTS.-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR:

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne - Clinique Rovale
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne -Doyen de l a FMPR
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie .Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPQ
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOUIAYMANI Rachida	Pharmacologie -Dir. du Centre National PV Rabat
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALIAT Mohamed	Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELIAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de l a FMPA



Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed¹
Pr. BENTAHIA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. IAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATIYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOUIANOUAR Abdelkrim
Pr. EL AIAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELIAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale - Directeur du C HIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Traumatologie - Orthopédie
Gynécologie -Obstétrique
Dermatologie

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie Directeur HMI Mohammed Y

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie



¹ Enseignants Militaires

Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie Directeur Hôp. Arrazi Salé
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Ahdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie Doyen de I a FMP Abu/cassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr .Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI AI Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoub_ida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie Directeur Hôp. My Youssef
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
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. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie • Directeur Hôp. Cheikh Zaid
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed²
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*

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

² Enseignants Militaires

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. KABIRI EL Hassane*
 Pr. IAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Sournia

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. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL AAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALIADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. JAAFAR Abdeloibab³
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUIJALAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SLAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELIAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUIAADAS Malik

Anesthésie- Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie • Directeur Hôp. D'Enfants Rabat
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique V-D chargé AH Acad Est.
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

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

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale



³ Enseignants Militaires

Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELIAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUI.AADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACH!Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah^{3h}*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKA.T Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim *
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine

Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophthalmologie
Anatomie Pathologique
Ota-Rhine-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxille-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardia-Vasculaire
Ophthalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie



Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophthalmologie
Rhumatologie Directeur Hôp. Al Avachi Salé
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie · Pédiatrique

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*

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 Pr. AMHAJJI Larbi ⁶
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhousaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan ⁷

Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo - Phtisiologie
 Biochimie

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardia vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie



⁶ Enseignants Militaires

⁷ Enseignants Militaires

Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan ⁶
 Pr. TABERKANET Mustafa **
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia
Mars 2009
 Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AIT BENHADDOU El Hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen •
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufû.< *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawa
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. IAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

 Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie Directeur Hôp.des Spécialités
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie



⁶ Enseignants Militaires

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BEIAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser⁷
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine Interne Directeur ERSSM
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie, Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique



Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUEWAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL AIAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATIABI Abdessadek *
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BEIAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSGHIR Mustapha *

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation

⁷ Enseignants Militaires

Pr.BENYAHIA Mohammed *
 Pr.BOUATIA Mustapha
 Pr.BOUABID Ahmed Salim*
 Pr BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali ⁸
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr.DINI Nouzha *
 Pr.ECH-CHERIF EL KEITANI Mohamed
 Ali
 Pr.ECH-CHERIF EL KEITANI Najwa
 Pr.ELFATEMI NIZARE
 Pr.EL GUERROUJ Hasnae
 Pr.EL HARTI Jaouad
 Pr.EL JAOUDI Rachid *
 Pr.EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr.EL KHLOUFI Samir
 Pr.EL KORAICHI Alae
 Pr.EN-NOUAL! Hassane *
 Pr.ERRGUIG Laila
 Pr.FIKRI Meryem
 Pr.GHFIR Imade
 Pr.IMANE Zineb
 Pr.IRAQ!Hind
 Pr.KABBAJ Hakima
 Pr.KADIRI Mohamed *
 Pr.LATIB Rachida
 Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr.MEDDAH Bouchra
 Pr.MELHAOUI Adyl
 Pr.MRABTI Hind
 Pr.NEJJARI Rachid
 Pr.OUBEJJA Houda
 Pr.OUKABLI Mohamed *
 Pr. RAHALI Younes
 Pr.RATBI Ilham
 Pr.RAHMAN! Mounia
 Pr.REDA Karim *
 Pr.REGRAGUI 'X'afa
 Pr.RKAIN Hanan
 Pr.ROSTOM Samira
 Pr.ROUAS Lamiaa
 Pr.ROUIBAA Fedoua *
 Pr.SALIHOUN Mouna
 Pr.SAYAH Rochde
 Pr.SEDDIK Hassan ⁹

Néphrologie
 Chimie Analytique et Bromatologie
 Traumatologie orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neure-chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie



⁸ Enseignants Militaires

Pr.ZERHOUNI Hicham

Chirurgie Pédiatrique

AVRIL 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr.ACHIR Abdellah
Pr.BENCHAKROUN Mohammed T
Pr.BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira "
Pr.HARDIZI Houyam
Pr. HASSAN! Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah •
Pr. JEA.IDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OUIAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie-Embryologie.Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génycologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétriq

DECEMBRE 2014

Pr.ABILKACEM Rachid*
Pr.AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELIAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUB! EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. IAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie



PROFESSEURS AGREGES 1
JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid¹⁰
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O. R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rjae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique



NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid*
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal *
Pr. CHAFRY Bouchaib *
Pr. CHAHDI Hafsa *
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
Pr. DAMIRI Amal *
Pr. DOGHMI Nawfal *
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham¹¹
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *
Pr. EL KAOUI Hakim *
Pr. EL WALI Abderrahman *
Pr. EN-NAFAA Issam *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie
Traumatologie-orthopédie
Anatomie Pathologique
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-réanimation
Pharmacie Galénique
Virologie
Gynécologie-obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-réanimation
Radiologie

* Enseignants Militaires

Pr. HAMAMA Jalal
 Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
 Pr. HJIRA Naoufal *
 Pr. JIRA Mohamed *
 Pr. JNIENE Asmaa
 Pr. LARAQUI Hicham *
 Pr. MAHFOUD Tarik *
 Pr. MEZIANE Mohammed *
 Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
 Pr. MOUZARI Yassine *
 Pr. NAOUI Hafida *
 Pr. OBTEL Majdouline
 Pr. OURRAI Abdelhakim *
 Pr. SAOUAB Rachida *
 Pr. SBITTI Yassir *
 Pr. ZADDOUG Omar *
 Pr. ZIDOUH Saad *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 O.R.L
 Dermatologie
 Médecine Interne
 Physiologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Anesthésie-réanimation
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Ophtalmologie
 Parasitologie-Mycologie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Pédiatrie
 Radiologie
 Oncologie Médicale
 Traumatologie Orthopédie
 Anesthésie-réanimation

2. ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
 Pr. AIAMI OUHABI Naima
 Pr. AIAOUI KATIM
 Pr. AIAOUI SLIMANI Lalla Naïma
 Pr. ANSAR M'hammed
 Pr. BARKIYOU Malika
 Pr. BOUHOUCHE Ahmed
 Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
 Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
 Pr. DAKKA Taoufiq
 Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
 Pr. IBRAHIMI Azeddine
 Pr. KHANFRI Jamal Eddine
 Pr. OUIAD BOUYAHYA IDRISSE Med
 Pr. REDHA Ahlam
 Pr. TOUATI Driss
 Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie
 Biochimie-chimie
 Pharmacologie
 Histologie-Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Histologie-Embryologie
 Génétique Humaine
 Applications Pharmaceutiques
 Biochimie-chimie
 Physiologie
 Pharmacologie
 Biologie moléculaire/Biotechnologie
 Biologie
 Chimie Organique
 Chimie
 Pharmacognosie
 Pharmacologie



Mise à jour le 11/06/2020
 Khaled Abdellah
 Chef du Service des Ressources Humaines
 FMPR

Dédicaces



A mon cher père : Abdeslam

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je te porte, ni la profonde gratitude que je te témoigne pour tous les efforts que tu n'as jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.

J'espère avoir répondu aux espoirs que tu as fondés en moi. Que dieu tout puissant te garde et te procure santé, et bonheur

A ma très chère mère : Asmae

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi maman. A la personne qui m'a tout donné sans compter.

Je te dédie ce travail qui grâce à toi a pu voir le jour.

J'espère que tu trouveras dans ce modeste travail un témoignage de ma profonde affection et mon profond respect. Puisse dieu tout puissant te protéger du mal, te Procurer longue vie, santé et bonheur.

A ma chère épouse : Fatine Hichouhaj

Aucun mot ne saurait t'exprimer mon profond attachement et ma reconnaissance pour l'amour, dont tu m'as toujours entouré. Chère épouse j'aimerais bien que tu trouveras dans ce travail l'expression de mes sentiments de reconnaissance les plus sincères car grâce à ton aide et à ta patience avec moi que ce travail a pu voir le jour... Que dieu le tout puissant nous accorde un avenir meilleur

A la plus belle des filles : Asmae

Ton beau sourire a été pour moi le meilleur encouragement que je puisse avoir. Je t'aime Ma petite fille, et je te souhaite tous le bonheur du monde

*A mes chères frères : Abdallah, Abdarrahman,
Mohammad, Anass, Abdarrazzak, et à ma chère
sœur Maryam*

Vous êtes toujours dans mon cœur.

*En témoignage de mes sentiments d'amour et d'affection, que
je porte pour vous. Je profite de cette occasion pour vous
souhaiter une vie pleine de bonheur et de bonne santé.*

A ma belle famille

*Je vous remercie tout particulièrement pour votre soutien,
et vos encouragements. Puissiez-vous trouver dans ce
travail le témoin de mon affection et estime. Je vous
souhaiter une vie pleine de bonheur et de bonne santé.*

*A toutes les personnes qui ont servis pour ma
formation, mon éducation et mon enseignement.*

Remerciements



*À notre maître et président de thèse
Monsieur le professeur A. Bentahila
Professeur de Pédiatrie
Hôpital d'enfants de Rabat*

*C'est un immense honneur que vous nous faites, en acceptant de
présider le jury de notre thèse.*

*Votre courtoisie, votre modestie et votre sens de responsabilités
font de vous un maître respecté et estimé par toute une génération
d'étudiants.*

*Veillez trouver cher maître dans ce modeste travail, l'expression
de mes remerciements les plus sincères et de ma profonde reconnaissance.*

À notre maître et rapporteur de thèse

Madame le professeur F. Jabouirik,

Professeur de Pédiatrie

Hôpital d'enfants de Rabat

Cher professeur, vous m'avez fait le grand honneur et le plaisir d'être le rapporteur de notre travail, et d'accepter de me diriger avec bienveillance et rigueur.

Votre gentillesse extrême, votre compétence pratique, vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre compréhension à l'égard des étudiants nous inspirent une grande admiration et un profond respect.

J'espère être digne de la confiance que vous avez placée en moi en me guidant dans l'élaboration et mise au point de ce travail.

Veillez accepter, chère maître, mes vifs remerciements et ma profonde gratitude pour l'aide précieuse que vous m'avez accordée pour réaliser ce travail.

*A notre maître et juge de thèse
Madame le professeur S. Tellal
Professeur de Biochimie
Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat*

*Je vous remercie, cher maître, de bien vouloir porter votre
jugement sur ce travail.*

*Vous m'avez accueillie avec bonté et un grand sourire.
Votre gentillesse et vos qualités humaines ont toujours suscité
mon admiration.*

*Veillez trouver ici, le témoignage de mes sentiments respectueux
et de ma grande admiration pour vos précieuses qualités humaines et
professionnelles.*

*À notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur M. Zouhdi
Professeur de Bactériologie
Hôpital Ibn Sina Rabat*

Je vous remercie vivement, cher maître, de l'honneur que vous me faites en siégeant parmi notre jury de thèse. Je vous suis très reconnaissante de la spontanéité et de l'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de juger ce travail.

Veillez trouver ici, le témoignage de mes sentiments respectueux et de ma grande admiration pour vos précieuses qualités humaines et professionnelles.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	score de SCORTEN
Tableau 2	Physiopathologie des hypersensibilités médiées par les lymphocytes T
Tableau 3	Classification révisée de Gell and Coombs pour l'hypersensibilité de Type IV ou hypersensibilité retardée
Tableau 4	Les principaux médicaments à risque en NET / SSJ
Tableau 5	score d'ALDEN

LISTE DES GRAPHIQUES

Figure 1	Structure histologique de la peau
Figure 2	Les différentes couches de l'épiderme
Figure 3	Évolution des kératinocytes de l'épiderme depuis la formation de l'épiblaste jusqu'à la naissance
Figure 4	Synthèse de la mélanine dans les mélanosomes au sein du mélanocyte et migration de la mélanine dans les kératinocytes
Figure 5	Cellule de Merkel. Libération de neuromédiateurs vers les axones dont la partie terminale se présente sous la forme d'un disque aplati
Figure 6	Crêtes épidermiques, papilles dermiques et jonction dermoépidermique
Figure 7	Schéma des annexes de la peau : glandes sudorales eccrines et apocrines, follicules pileux et glandes sébacées
Figure 8	schéma d'une Follicule pilo-sébacé
Figure 9	Schéma de l'ongle
Figure 10	schéma de la vascularisation du derme et de l'hypoderme
Figure 11	schéma de l'innervation de la peau
figure 12	Modèles conceptuels concernant la stimulation des lymphocytes T par le médicament en NET/SSJ
figure 13	Aspect précoce de nécrolyse épidermique
figure 14-15	Aspect de décollement en « linge mouillé » classiquement retrouvé au cours de la nécrolyse épidermique toxique
figure 16	Signe de Nikolsky : décollement épidermique provoqué par le frottement cutané
figure 17	érosions muqueuses
figure 18	Nécrolyse épidermique toxique : coupe histologique
figure 19-20	syndrome SSS
figure 21-22	PEAG
figure 23-24	Maladie de Kawasaki
figure 25	Erythème pigmenté fixe bulleux généralisé
figure 26-27	Dermatose à IgA linéaire induite par des médicaments
figure 28-29	pemphigus vulgaris
figure 30-31	pemphigoïde bulleuse

LISTE DES ABREVIATIONS

NET	: nécrolyse épidermique toxique
SL	: syndrome de Lyell
SSJ	: syndrome de Stevens-Johnson
SJS	: syndrome de Stevens-Johnson
TEN	: nécrolyse épidermique toxique
EM	: érythème polymorphe
HSV	: virus de l'herpès simplex
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité
VIH	: virus de l'immunodéficience humaine
HLA	: antigènes des leucocytes humains
HSR	: réaction d'hypersensibilité retardée
LTh	: lymphocytes T helper
Tmem	: lymphocytes mémoires
PNN	: polynucléaires neutrophiles
TCR	: récepteur des cellules T
NK	: lymphocytes Natural-Killer
Treg	: Lymphocytes T régulateurs
TNFα	: tumor necrosis factor α
CPA	: cellules présentatrice d'antigène
PBMC	: cellules mononuclées du sang périphérique
CTL	: lymphocytes T cytotoxiques
FPR1	: récepteur de peptide formyle 1
IL	: interleukine
AINS	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens
IEC	: inhibiteurs de l'enzyme de conversion
ROR	: Vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons
CMV	: cytomégalovirus
syndrome SSS	: Épidermolyse staphylococcique aiguë
PEAG	: Pustulose exanthématique aiguë généralisée
HAS	: Haute Autorité de Santé française
SC	: surface corporelle
IGIV	: immunoglobulines intraveineuses
EFR	: explorations fonctionnelles respiratoires

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
HISTORIQUE ET	4
NOSOLOGIE.....	4
RAPPELHISTOLOGIQUE.....	7
ET EMBRYOLOGIQUE	7
1.EPIDERME.....	10
1.1.Les couches de l'épiderme	10
1.1.1.la couche basale ou germinative	11
1.1.2.la couche épineuse	12
1.1.3.La Couche granuleuse	12
1.1.4.la couche cornée	12
1.2.Les cellules de l'épiderme.....	13
1.2.1.Les kératinocytes	13
1.2.1.1.Embryologie	13
1.1.2.1.Histologie	14
1.2.2.Les mélanocytes.....	15
1.2.2.1Embryologie.....	15
1.2.2.2.Histologie	15
1.2.3.les cellules de Langerhans	17
1.2.4.les cellules de Merkel.....	18
2. LA JONCTION DERMO-EPIDERMIQUE	19
3. LE DERME	20
4. L'HYPODERME	21

5.LES ANNEXES CUTANÉES OU EPIDERMiques	21
5.1-Les glandes sudorales	21
5.2-Les glandes sébacées	23
5.3-Les poils	24
5.4-Les ongles	25
6-VASCULARISATION ET INNERVATION DE LA PEAU	26
6.1-Vascularisation	26
6.2-Innervation	28
EPIDEMIOLOGIE.....	30
1 – L’INCIDENCE.....	31
2 – L’AGE.....	31
3 - LE SEXE	31
4 – LE TAUX DE MORTALITE	32
5 – AUTRES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	32
GENETIQUE.....	33
PHYSIOPATHOLOGIE	36
1 – RAPPEL SUR HYPERSENSIBILITE DE TYPE IV (RETARDEE).....	37
2 – PHYSIOPATHOLOGIE DU NECROLYSE EPIDERMIQUE TOXIQUE	39
2.1 - Interaction du HLA, avec l’antigène de médicament et les récepteurs des lymphocytes T	40
2.1.1 - Concept haptène / pro-haptène	41
2.1.2 - Concept p-i	41
2.1.3 - concept de répertoire de soi modifié	42
2.2 - Signaux cytotoxiques et molécules immunitaires en NET	42
2.2.1 – L’interaction Fas-FasL	42
2.2.2 – Granulysine	43
2.2.3 - Granzyme B et Perforine.....	44

2.2.4 –Annexine A1 et récepteur de peptide formyle 1 (FPR1)	44
2.2.5 – autres molécules	45
2.3 –Les types des lymphocytes T impliqués dans NET	45
2.3.1 –Lymphocytes T CD8 (cytotoxique) et lymphocytes NKT.....	45
2.3.2 - Lymphocytes T régulateurs (Treg).....	45
2.3.3 –Lymphocyte T-helper 17(Th17)	46
ETIOLOGIES	47
1 - MEDICAMENTS	48
2 – AUTRES ETIOLOGIES	51
CLINIQUE.....	52
1 - PRODROME	53
2- L'ERUPTION CUTANEO-MUQUEUSE	53
3 – MANIFESTATIONS SYSTEMIQUES (ET COMPLICATIONS)	57
4 - SEQUELLES	58
DIAGNOSTIC	60
1 – DIAGNOSTIC POSITIF	61
2 - DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS	62
2.1 – Épidermolyse staphylococcique aiguë (ou syndrome SSS)	62
2.2– Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG).....	62
2.3 - Maladie de Kawasaki.....	63
2.4 - Syndrome du choc toxique	64
2.5 - L'érythème pigmenté fixe bulleux généralisé	64
2.6 - Dermatose à IgA linéaire induite par des médicaments.....	64
2.7 – autres diagnostics différentiels	65
CONDUITE A TENIR THERAPEUTIQUE	67
1 – LE TRANSFERT EN UNITE SPECIALISEE.....	69
2 - TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE	71

2.1 - Arrêt du ou des médicaments suspects.....	71
2.2 –Hydratation	71
2.3 - Apports nutritionnels	72
2.4 –Prise en charge de la douleur.....	72
2.5 - Prévention des infections[108].....	72
2.6 - Autres mesures	73
3 - TRAITEMENT LOCAL	73
3.1 - Soins locaux cutanés[108]	73
3.2 – soins des muqueuses[108, 114].....	74
4 - TRAITEMENT DE FOND (traitement immunosuppresseur).....	74
4.1 - La corticothérapie	74
4.2 – L’immunoglobulines intraveineuses (IGIV).....	75
4.3 - la cyclosporine.....	75
4.4 - Autres traitements spécifiques	76
5 - PRISE EN CHARGE DES SEQUELLES [108].....	76
6 - ÉDUCATION THERAPEUTIQUE[108].....	77
PRONOSTIC	78
CONCLUSION.....	80
RESUMES	82
REFERENCES	86
BIBLIOGRAPHIQUES	86

INTRODUCTION

La nécrolyse épidermique toxique (NET) ou syndrome de Lyell (SL) est une urgence diagnostique et thérapeutique. C'est un syndrome cutanéomuqueux grave caractérisé par une mort kératinocytaire apoptotique massive. Il en résulte, sur le plan clinique, une nécrose aiguë de l'épiderme sur toute sa hauteur, la nécrolyse. Cette dernière contribue aux symptômes caractéristiques de la NET : fièvre, douleur cutanée, anxiété et asthénie. Des atteintes viscérales peuvent compliquer le tableau clinique [1].

La nécrolyse épidermique toxique (NET) ou syndrome de Lyell (SL) est la plus grave des toxidermies [2].

La NET est rare (0,5 à 1,4 nouveaux cas par million d'habitants et par an selon des études épidémiologiques occidentales et asiatiques), de survenue imprévisible, grave et potentiellement mortelle. Elle est caractérisée par une destruction brutale de la couche superficielle de la peau et des muqueuses [3].

La principale cause est iatrogène et de nombreux médicaments (benzodiazépines, antiépileptiques, sulfamides...) ont été incriminés dans sa genèse. La maladie s'observe surtout chez l'adulte, mais peut se voir à tout âge, chez les deux sexes [3].

Le syndrome de Lyell ou nécrolyse épidermique toxique (NET) et le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) appartiennent au spectre de la nécrolyse épidermique (NE)

La NET et le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) sont considérés comme des variantes d'une même pathologie, et se différencient par la surface cutanée atteinte [13] :

- moins de 10 % dans le SSJ
- plus de 30 % pour la NET.
- Entre 10 et 30 %, on parle de formes intermédiaires SSJ/NET.

Les malades commençant par un SSJ peuvent évoluer vers une NET : il s'agit d'un spectre d'affections qui partagent la même étiologie (médicamenteuse)

Si le pronostic vital du SSJ est généralement bon, la NET est grevée d'une mortalité de 20 à 25 % souvent précoce dans l'évolution de la maladie. Chez l'enfant, la mortalité est inférieure en partie du fait de l'absence de comorbidité. Il existe une forte morbidité, puisque plus de 90 % des patients présentent des séquelles à un an [13].

Chez l'enfant le diagnostic est fréquemment retardé avec un délai moyen trois jours après l'apparition des premiers symptômes qui évoquent souvent une pathologie virale banale [13].

**HISTORIQUE ET
NOSOLOGIE**

En 1922, deux médecins américains, Stevens et Johnson reportaient deux cas chez l'enfant d'une nouvelle fièvre éruptive associée à une stomatite érosive, une atteinte oculaire et macules cutanées disséminées avec centres nécrotiques [17]

Le terme de nécrolyse épidermique toxique a été utilisé pour la première fois par le dermatologue écossais Alan Lyell en 1956 pour indiquer un rare trouble cutanéomuqueux menaçant le pronostic vital caractérisé par détachement épidermique étendu, érythème et nécrose avec évoluant rapide [18]

SJS et TEN ont longtemps été considérés comme faisant partie des dermatoses du même spectre que l'érythème polymorphe (EM),

Érythème polymorphe (EM), a été décrit pour la première fois par Von Hebra en 1862, est une éruption récurrente le plus souvent liée à des récurrences infection par le virus de l'herpès simplex (HSV). Il se caractérise par des plaques d'urticaire en forme de cible, et il se présente fréquemment avec lésions des muqueuses [19-21]

Au début des années 1950, selon Thomas, l'érythème polymorphe et syndrome de Stevens-Johnson (SJS) étaient des variantes de la même maladie, ne différant que par la gravité, et il leur a donné respectivement la définition de l'érythème polymorphe mineur et érythème polymorphe majeur [19-21],

Les similitudes et les différences entre EM, SJS et TEN ont été débattus pendant des décennies. En ce moment, il y a pas d'accord sur ce thème mais la dissemblance concernant le traitement, le pronostic et aussi l'étiologie conduit à supposer que, bien que SJS et TEN puissent représenter différentes phases de gravité d'un même processus, et que l'érythème polymorphe, représente un processus distinct [22].

La NET et le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) se différencient par la surface cutanée atteinte [13] :

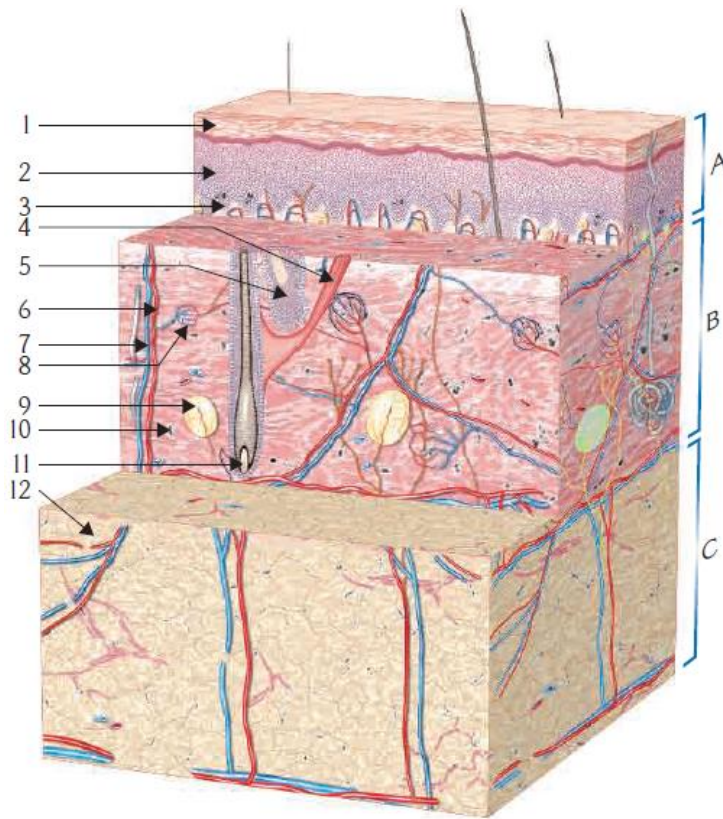
- moins de 10 % dans le SSJ
- plus de 30 % pour la NET.
- Entre 10 et 30 %, on parle de formes intermédiaires SSJ/NET.

**RAPPEL HISTOLOGIQUE
ET EMBRYOLOGIQUE**

La structure de base de la peau, d'une part, et de ses annexes d'autre part, est identique partout. Dans le détail, il existe d'importantes variations régionales. L'épaisseur de l'hypoderme est faible au niveau du front, du dos, des mains, des pieds, des paupières et du pavillon de l'oreille ; il est absent sous les ongles et conduit auditif externe [4].

La structure de la peau est complexe. Elle comprend, avec ses annexes, tous les tissus histologiques, sauf les tissus osseux et cartilagineux. Elle se subdivise en 4 régions superposées qui sont de la superficie vers la profondeur l'épiderme, la jonction dermo-épidermique, le derme et l'hypoderme [4] (figure 1).

- L'épiderme à la superficie est un épithélium non vascularisé.
- La jonction dermo-épidermique comme son nom l'indique sépare l'épiderme du derme. La complexité de sa structure et son importance fonctionnelle en font une zone à part entière.
- Le derme se poursuit en profondeur par
- l'hypoderme sans limite franche. Tous les deux sont des tissus conjonctifs richement vascularisés suivant une systématisation très précise.
- Les annexes de la peau qui sont d'origine épidermique, sont situées dans le derme et l'hypoderme. [4].



A. Épiderme : couches basale, spineuse et cornée.

B. Derme: vaisseaux, nerfs et annexes épidermiques.

C. Hypoderme: tissus adipeux, cloisons conjonctives, vaisseaux et nerfs.

1 : couche cornée,

2 : corps muqueux de Malpighi ou couche spineuse,

3 : couche basale épidermique.

4 : muscle arrecteur du poil,

5 : glande sébacée recouverte de cellules épidermiques,

6-7 : pédicule vasculaire en chandelier,

8 : glomus de Masson,

9 : corpuscules de Pacini,

10 : derme,

11 : bulbe pileux recouvert de cellules épidermiques.

12 : hypoderme ou tissu cellulaire sous-cutané.

Figure 1 : Structure histologique de la peau [5].

1.EPIDERME

L'épiderme est un épithélium malpighien kératinisé : il est donc composé de plusieurs assises cellulaires qui prennent des aspects morphologiques différents au fur et à mesure de leur progression vers la surface et leur maturation cornée, la kératinisation ne s'achève normalement que dans la zone toute superficielle.

1.1.Les couches de l'épiderme

On distingue quatre couches dans l'épiderme (**figure 2**):

- la couche basale ou germinative
- la couche épineuse
- la couche granuleuse
- la couche cornée

Les cellules de ces diverses assises représentent les stades différents de l'évolution des cellules kératinisantes ou kératinocytes, depuis les cellules basales jusqu'aux cellules cornées.

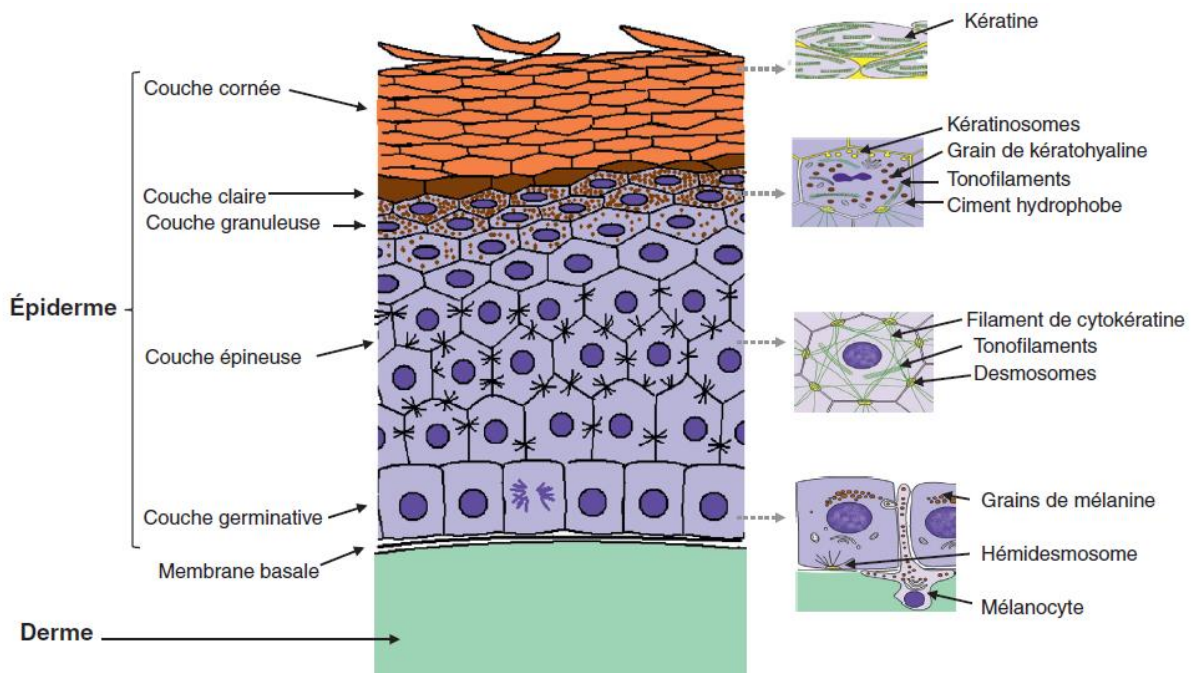


Figure 2 : Les différentes couches de l'épiderme [6]

NB : La couche claire ne se trouve que dans la peau épaisse

1.1.1. la couche basale ou germinative [6]

La couche germinative correspond à la couche basale de l'embryon. Cette couche contient des cellules souches et assure, grâce aux nombreuses mitoses, le renouvellement et la réparation de l'épiderme. Les cellules s'organisent en une assise unique ; elles sont cubiques à noyau ovoïde, possèdent des grains de mélanine provenant des mélanocytes. Ces grains de mélanine ont un rôle de protection contre les ultraviolets. Les cellules sont reliées entre elles par des desmosomes et à la membrane basale par des hémidesmosomes. Dans cette couche se trouvent également des cellules non kératinisantes : les mélanocytes et les cellules de Merkel.

1.1.2.la couche épineuse[6]

Les kératinocytes s'organisent en cinq à six assises cellulaires. Dans les assises profondes, les cellules ont une forme polyédrique avec un noyau central arrondi, tandis que les cellules des assises superficielles sont plus aplaties. Les cellules sont fortement reliées les unes aux autres par de nombreux desmosomes donnant à cette couche une forte cohésion. Les tonofilaments, constitués de filaments de cytokératine, sont groupés en faisceaux et sont particulièrement nombreux dans les expansions cytoplasmiques en relation avec les desmosomes. Les cellules synthétisent des granules spécifiques, les futurs kératinosomes, qui seront excrétés par les cellules granuleuses dans l'espace intercellulaire. Dans les espaces intercellulaires se trouvent les expansions cytoplasmiques des mélanocytes et des cellules de Langerhans.

NB : La couche basale et la couche épineuse sont les deux couches vivantes de l'épiderme, formant la couche de Malpighi, ou corps muqueux de Malpighi.

1.1.3.La Couche granuleuse [7]

La couche granuleuse est définie par l'apparition de granulations basophiles dans le cytoplasme des kératinocytes. Ils forment deux assises en peau fine, trois à quatre en peau épaisse. Au cours de leur progression vers la surface, le cytoplasme et le noyau de ces kératinocytes s'aplatissent et leur grand axe devient parallèle à la jonction dermo-épidermique

1.1.4.la couche cornée [8]

La couche cornée comprend une zone compacte et une zone de desquamation. Les cellules sont aplaties et forment quinze à vingt assises. Le noyau et tous les organites cellulaires ont disparu et le reste de la cellule est

rempli par des fibres de kératine. Les cellules en surface sont entièrement kératinisées, perdent leurs relations intercellulaires et se détachent de l'épiderme par desquamation.

1.2. Les cellules de l'épiderme

Les populations cellulaires de l'épiderme sont : les kératinocytes ; les mélanocytes ; les cellules de Langerhans ; et les cellules de Merkel

1.2.1. Les kératinocytes

1.2.1.1. Embryologie [9]

L'épiderme et les annexes qui en dérivent proviennent de la portion épiblastique de l'ectoblaste. Les cellules forment primitivement une simple couche de cellules à l'origine des kératinocytes.

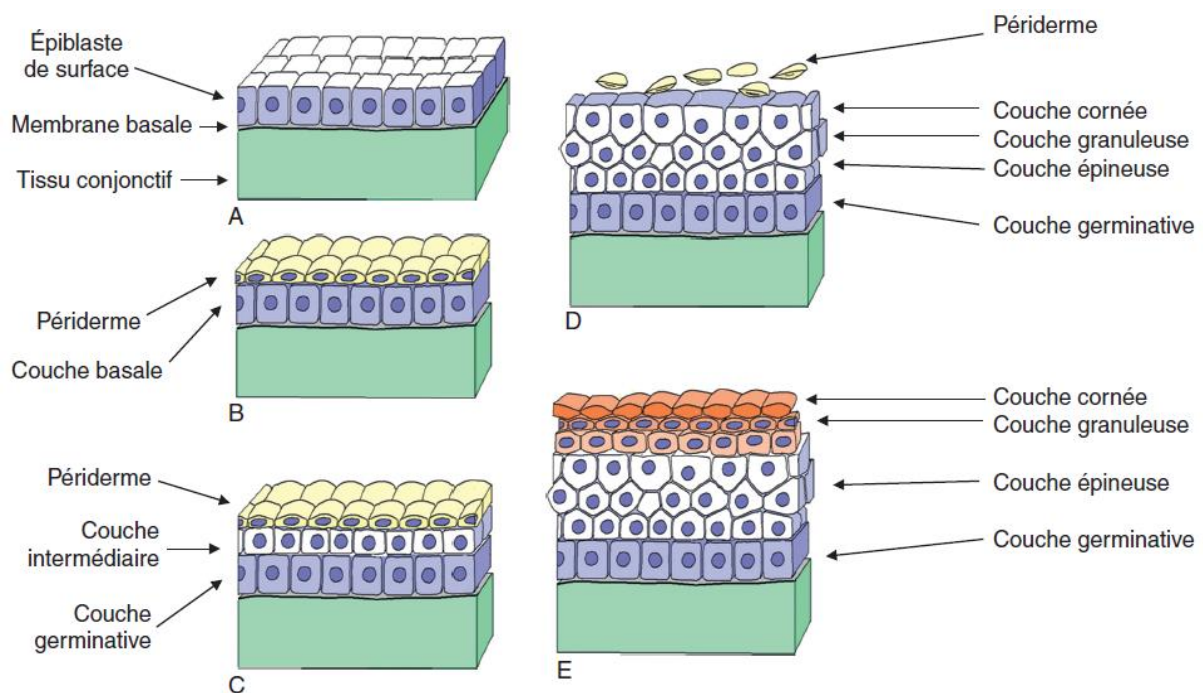
À partir de la 4^{ème} semaine de développement, les cellules prolifèrent, formant en surface un épithélium pavimenteux simple, le périoderme, reposant sur une couche de cellules basales. Les cellules du périoderme se kératinisent, desquament et se retrouvent dans le liquide amniotique ou vont former avec d'autres éléments le *vernix caseosa*, élément qui protège et recouvre la peau du fœtus. Les cellules en desquamation du périoderme sont remplacées par des cellules provenant de la couche basale qui se divisent activement.

À la 11^e semaine de développement, les cellules de la couche basale, ou *stratum germinativum*, continuent à proliférer et sont à l'origine d'une couche intermédiaire située sous le périoderme. Les cellules de cette couche sont à l'origine de la synthèse des protéines de la famille des kératines.

Au cours du 5^e mois de développement, cette couche intermédiaire se différencie progressivement de la partie crâniale à la partie caudale de l'embryon, faisant place, de la profondeur à la surface à : la couche épineuse

(*stratum spinosum*), la couche granuleuse (*stratum granulosum*) et la couche cornée (*stratum corneum*), faite de plusieurs couches de cellules mortes chargées de kératine et dont les cellules peuvent être retrouvées dans le liquide amniotique.

À la naissance, toutes les couches de l'épiderme sont représentées et le périoderme disparaît progressivement.



A. Formation de l'épiblaste. B. 4ème semaine. C. 11ème semaine. D. 5ème mois. E. À la naissance.

Figure 3 :Évolution des kératinocytes de l'épiderme depuis la formation de l'épiblaste jusqu'à la naissance [9].

1.1.2.1.Histologie[10]

Ils assurent la cohésion de l'épiderme par leur cytosquelette, les systèmes de jonction et d'adhésion qu'ils établissent entre eux (desmosomes) et la matrice extracellulaire (hémidesmosomes). Ils forment une barrière entre le milieu

extérieur et le milieu intérieur au niveau de la couche cornée résultant d'un processus complexe, dénommé différenciation épidermique terminale. Ils protègent l'organisme contre les radiations lumineuses grâce aux mélanosomes de type IV qu'ils ont phagocyté à partir des mélanocytes.

1.2.2. Les mélanocytes[8]

1.2.2.1 Embryologie

Des cellules des crêtes neurales se détachent de la partie dorsale du tube neural durant la 6^e semaine de développement et migrent de façon dorso-latérale entre l'épiblaste et le dermomyotome. Ces cellules, ou mélanoblastes, envahissent l'épiderme au cours du développement, se transforment en mélanocytes et se placent au niveau de la jonction entre l'épiderme et le derme. La mélanine produite par ces cellules est distribuée aux kératinocytes soit pendant la période foetale, soit après la naissance. Au cours de la 10^e semaine de développement, de nombreux mélanoblastes migrent au niveau des follicules pileux.

1.2.2.2. Histologie

Les mélanocytes forment 5 à 10 % des cellules de l'épiderme adulte. Ils ont deux rôles principaux : ils protègent les cellules de l'épiderme des rayons ultraviolets nocifs et ils sont à l'origine de la pigmentation de la peau, des poils et des cheveux. Le nombre de mélanocytes pour une même personne varie en fonction de la région du corps.

Les mélanocytes sont localisés principalement au niveau de la couche basale de l'épiderme et dans le follicule pileux. Ils sont reliés fonctionnellement aux fibroblastes du derme et aux kératinocytes de l'épiderme.

Les mélanocytes sont des cellules ramifiées caractérisés par la présence de mélanosomes au sein de leur cytoplasme. Les mélanosomes proviennent de l'appareil de Golgi et du réticulum endoplasmique. Ils contiennent de nombreuses enzymes dont la tyrosinase, qui est l'enzyme indispensable à la synthèse de la mélanine. La mélanine est produite à partir de la L-tyrosine. La tyrosinase la transforme par hydroxylation en L-Dopa puis en dopaquinone par oxydation. La dopaquinone est à l'origine des deux types de pigments mélaniques :

- l'eumélanine (de couleur noir-marron)
- et la phéomélanine (de couleur jaune orangé) qui coexistent dans la même cellule.

Les mélanosomes sont classés en fonction de leur état de maturation : les stades 1 et 2 correspondent à des formes immatures. Ce n'est qu'au stade 3 que la mélanine commence à s'accumuler et, au stade 4, les mélanosomes sont remplis de mélanine. Les mélanosomes se déplacent dans les prolongements de la cellule jusqu'à leurs extrémités, puis ils sont expulsés de la cellule et viennent fusionner avec la membrane des kératinocytes. À l'intérieur des kératinocytes, les grains de mélanine s'orientent de façon à protéger le noyau.

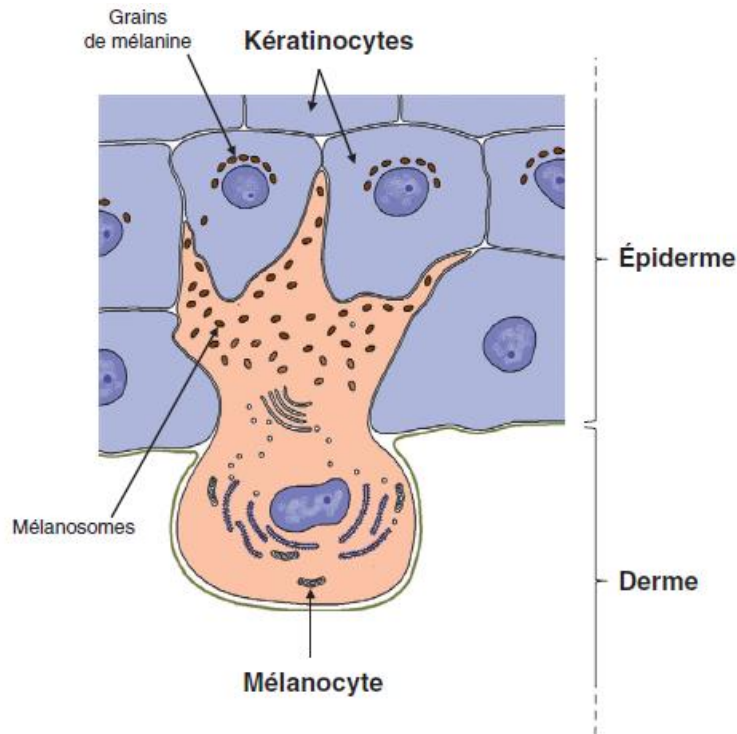


Figure 4 : Synthèse de la mélanine dans les mélanosomes au sein du mélanocyte et migration de la mélanine dans les kératinocytes [8].

1.2.3.les cellules de Langerhans[11]

Les cellules de Langerhans représentent la troisième population cellulaire de l'épiderme (3 à 8% des cellules épidermiques), elles appartiennent au groupe des cellules dendritiques présentatrices des antigènes au lymphocyte T. Produites au niveau des organes hématopoïétiques, elles migrent vers l'épiderme où elles sont considérées comme des cellules dendritiques indifférenciées avec un marqueur spécifique qui est l'antigène CD1a. Le rôle des cellules de Langerhans est de capturer les antigènes, d'en assurer l'endocytose et de les réexprimer à leur surface avec les molécules de classe II du CMH pour activer les lymphocytes T

1.2.4.les cellules de Merkel[8]

Les cellules de Merkel apparaissent entre les 2^e et 3^e mois de développement. Elles proviennent des cellules des crêtes neurales.

Les cellules de Merkel se situent au niveau de la couche germinative et du follicule pileux. Ce sont des mécanorécepteurs à adaptation lente responsables de la sensation tactile fine. Les cellules de Merkel sont présentes sous forme isolée ou en amas (corpuscules tactiles). Ces cellules détectent, par leurs microvillosités, les déformations localisées et libèrent des neuromédiateurs vers des axones dont les parties terminales sont amyéliniques et qui se présentent sous forme de disques aplatis. De plus, ce sont des acteurs du système neuroendocrino-immunitaire de la peau.

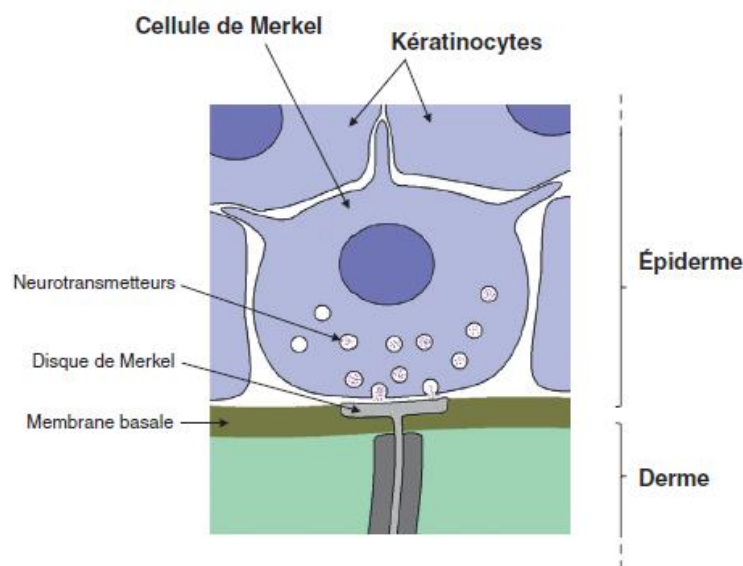


Figure 5 :Cellule de Merkel. Libération de neuromédiateurs vers les axones dont la partie terminale se présente sous la forme d'un disque aplati.

2. LA JONCTION DERMO-EPIDERMIQUE[8]

La zone de jonction entre l'épiderme et le derme est une zone de soutien, d'adhérence et d'échange qui relie deux couches de densité différente, l'épiderme et le derme. Ces couches peuvent être soumises à des forces de cisaillement en particulier au niveau de la pulpe des doigts, de la paume des mains et de la plante des pieds. Dans ces régions, il existe des replis remarquables qui augmentent la surface de jonction entre l'épiderme et le derme, les crêtes épidermiques, en relation avec les papilles dermiques (figure 6)

La zone de jonction comprend :

- Les hémidesmosomes, qui attachent les cellules de la couche germinative à la membrane basale par l'intermédiaire d'intégrines ;
- La membrane basale, qui est l'interface entre l'épiderme et le derme.

Elle met en relation le cytosquelette des cellules de la couche germinative avec le réseau fibreux du derme. C'est un feuillet acellulaire qui contient la lame basale et la lame réticulée :

- la lame basale est en contact avec le pôle basal des cellules de l'épiderme. Elle contient un réseau de fibres de collagène de type IV et un réseau de glycoprotéines, les laminines, qui hébergent la fibronectine et des protéoglycanes sulfatés ;
- la lame réticulée est élaborée par les cellules du derme. Elle est constituée d'un réseau de fibres de collagène de type III (réticuline) et d'une matrice amorphe. Des fibres de collagène de type VII du derme traversent la membrane basale et se lient à la membrane plasmique des cellules de l'épiderme au niveau des hémidesmosomes.

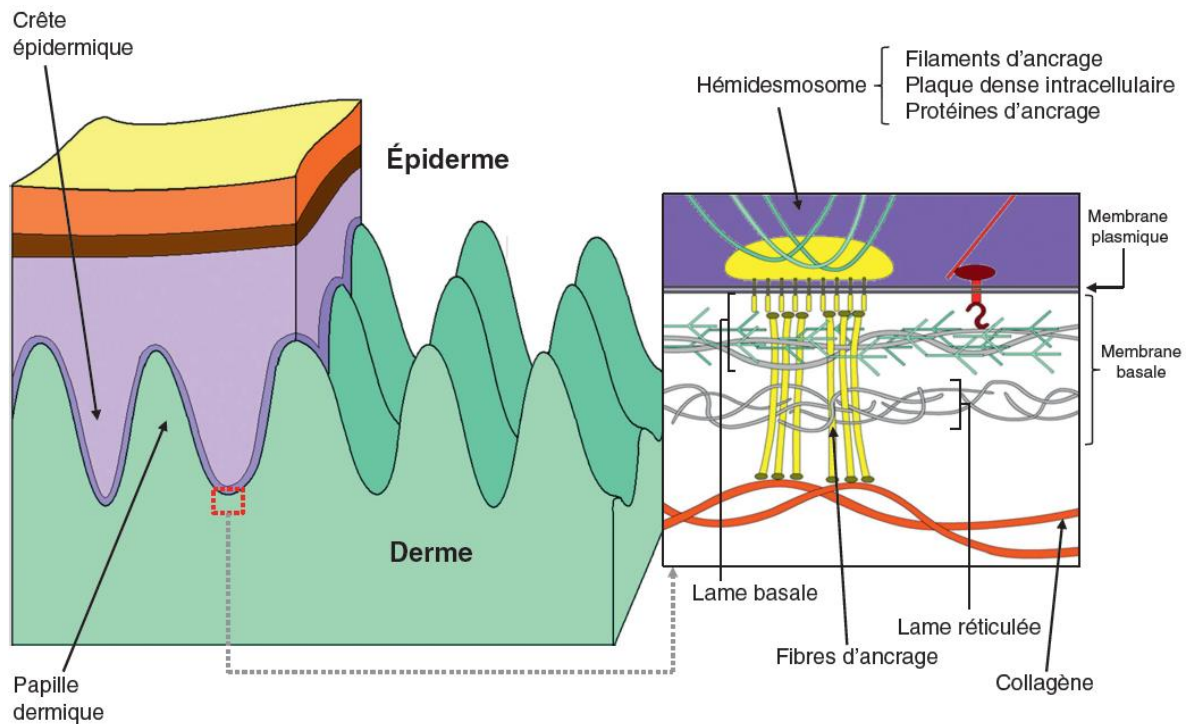


Figure 6 :Crêtes épidermiques, papilles dermiques et jonction dermoépidermique.

3. LE DERME[10]

Le derme est d'origine mésoblastique. C'est le tissu conjonctif qui soutient l'épiderme et le rattache à l'hypoderme. Son épaisseur varie en fonction de sa localisation ; il atteint un maximum de 4 mm au niveau du dos.

La surface du derme est très irrégulière ; elle présente de nombreuses projections (les papilles dermiques) qui s'imbriquent avec des projections épidermiques(les crêtes épidermiques).

Le derme est principalement composé de fibres collagènes, enrobées dans une substance fondamentale amorphe. Les cellules, d'origine dermique ou sanguine, sont normalement peu nombreuses et clairsemées. Les annexes de la peau sont situées à l'intérieur du derme dans lequel cheminent également des vaisseaux et des nerfs.

On distingue assez schématiquement :

- le derme superficiel, ou derme papillaire, ou corps papillaire, dont les papilles coniques, en doigts de gant, alternent avec les crêtes interpapillaires de l'épiderme ; de texture assez lâche, il est relativement riche en cellules et en capillaires ;
- le derme moyen, ou chorion, plus dense, avec un feutrage de faisceaux collagènes à direction oblique ou horizontale ;
- le derme profond, composé de gros trousseaux collagènes horizontaux pénétrant dans le tissu graisseux de l'hypoderme.

4. L'HYPODERME[11]

Couche la plus profonde de la peau, elle constitue la graisse plus ou moins épaisse selon les individus, elle est contenue dans des lobules séparés les uns des autres par des fibres identiques à celles du derme, ces fibres assurant à la fois la nutrition et la tenue de l'hypoderme. Cette couche hypodermique a essentiellement une fonction d'amortisseur des chocs et de protection du froid par isolation.

5.LES ANNEXES CUTANÉES OU EPIDERMiques

Les annexes cutanées regroupent des glandes cutanées et des phanères.

- Les glandes cutanées sont les glandes sudoripares eccrines, les glandes sudoripares apocrines et les glandes sébacées.
- Les phanères sont les poils (cheveux) et les ongles.

5.1-Les glandes sudorales[7]

Ce sont les glandes de la sueur. Elles sont de deux types qui correspondent à une origine, à des localisations et à des fonctions différentes.

- Les glandes eccrines

Les glandes eccrines, de beaucoup les plus nombreuses, se trouvent sur l'ensemble du tégument. Elles sont particulièrement abondantes aux zones palmaires et plantaires, aux aisselles, au front et à la poitrine. Ce sont des glandes en tube, à lumière centrale assez réduite.

Leur partie sécrétrice, ou peloton sudoripare, située dans le derme profond et l'hypoderme, est constituée par un tube plusieurs fois enroulé sur lui-même (le glomérule), dont la lumière centrale est bordée par une rangée de cellules sécrétrices ou principales, cylindriques, elles-mêmes entourées par une assise externe faite de cellules myoépithéliales aplaties et peu visibles.

Le canal excréteur de ces glandes, ou canal sudorifère, à lumière très étroite bordée par deux assises de petites cellules foncées, suit un trajet sinueux à travers le derme. Il traverse en spirale l'épiderme, tout en conservant ses propres cellules bordantes distinctes des cellules malpighiennes, et s'abouche à la surface par un pore.

- Les glandes apocrines

Les glandes apocrines sont anatomiquement et embryologiquement liées aux glandes sébacées et aux poils. Elles sont particulièrement fréquentes dans les zones ano-génito-périnéale, inguinale, axillaire et mamelonnaire, mais elles existent en petit nombre, avec des variations individuelles, sur le cuir chevelu, le visage, les faces antérieure et latérale du tronc.

Elles sont difficiles à reconnaître avant la puberté car elles n'apparaissent que sous forme de cordons pleins ou de tubes très courts.

Elles diffèrent des glandes eccrines par le plus grand diamètre de leur lumière et le caractère éosinophile de leur assise bordante qui est formée de cellules de taille et de forme inégales. La taille de ces cellules varie suivant le

stade de la sécrétion : elles sont soit cylindriques, hautes, soit aplaties, et contiennent des granulations jaunâtres ou brunes dans un cytoplasme éosinophile.

Le tube excréteur ne s'abouche pas directement à la surface de l'épiderme, mais s'ouvre en général dans un follicule pilo-sébacé, ou tout au moins dans son voisinage immédiat. Il n'y a donc pas de pore apocrine.

5.2-Les glandes sébacées[7]

Elles sont habituellement annexées aux poils (appareil ou follicule pilosébacé). Elles se développent surtout après la puberté et sont particulièrement abondantes au visage (nez et joues). Il n'en existe ni dans les zones palmaires, ni dans les zones plantaires.

Elles sont plus superficielles que les glandes sudorales. Elles siègent dans le derme moyen, à moins que leur volume anormalement important ne les fasse saillir sous l'épiderme et dans l'hypoderme. Leur taille n'est pas toujours proportionnelle à celle du poil autour duquel elles peuvent se grouper en couronne. On appelle parfois « follicule sébacé » l'ensemble composé d'une glande sébacée volumineuse à large canal excréteur et d'un poil assez fin.

Les glandes sébacées s'abouchent dans un follicule pileux, que celui-ci contienne ou non un poil.

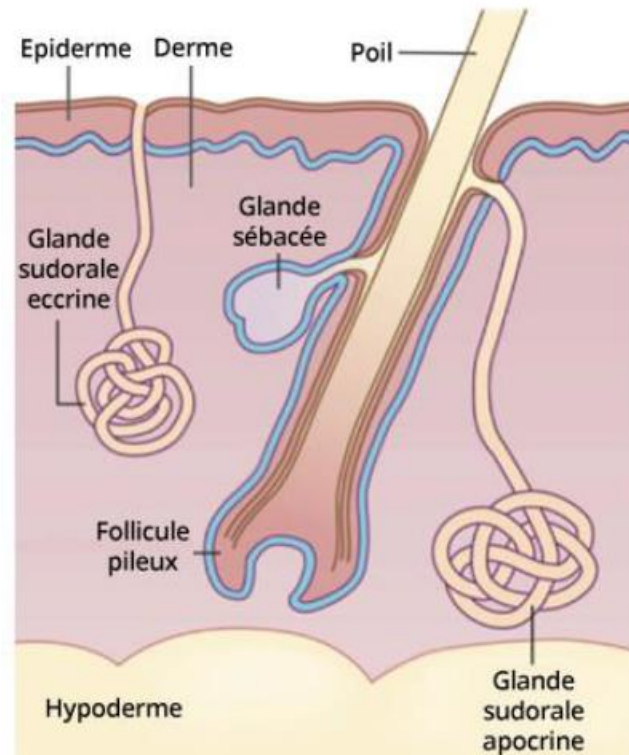


Figure 7 :Schéma des annexes de la peau : glandes sudorales eccrines et apocrines, follicules pileux et glandes sébacées

5.3-Les poils

Les poils, implantés dans une cavité appelée follicule, sont de taille variable (duvet, poil, cheveu) et s'enfoncent selon une direction assez oblique dans le derme, voire jusque dans l'hypoderme lorsqu'ils sont volumineux.

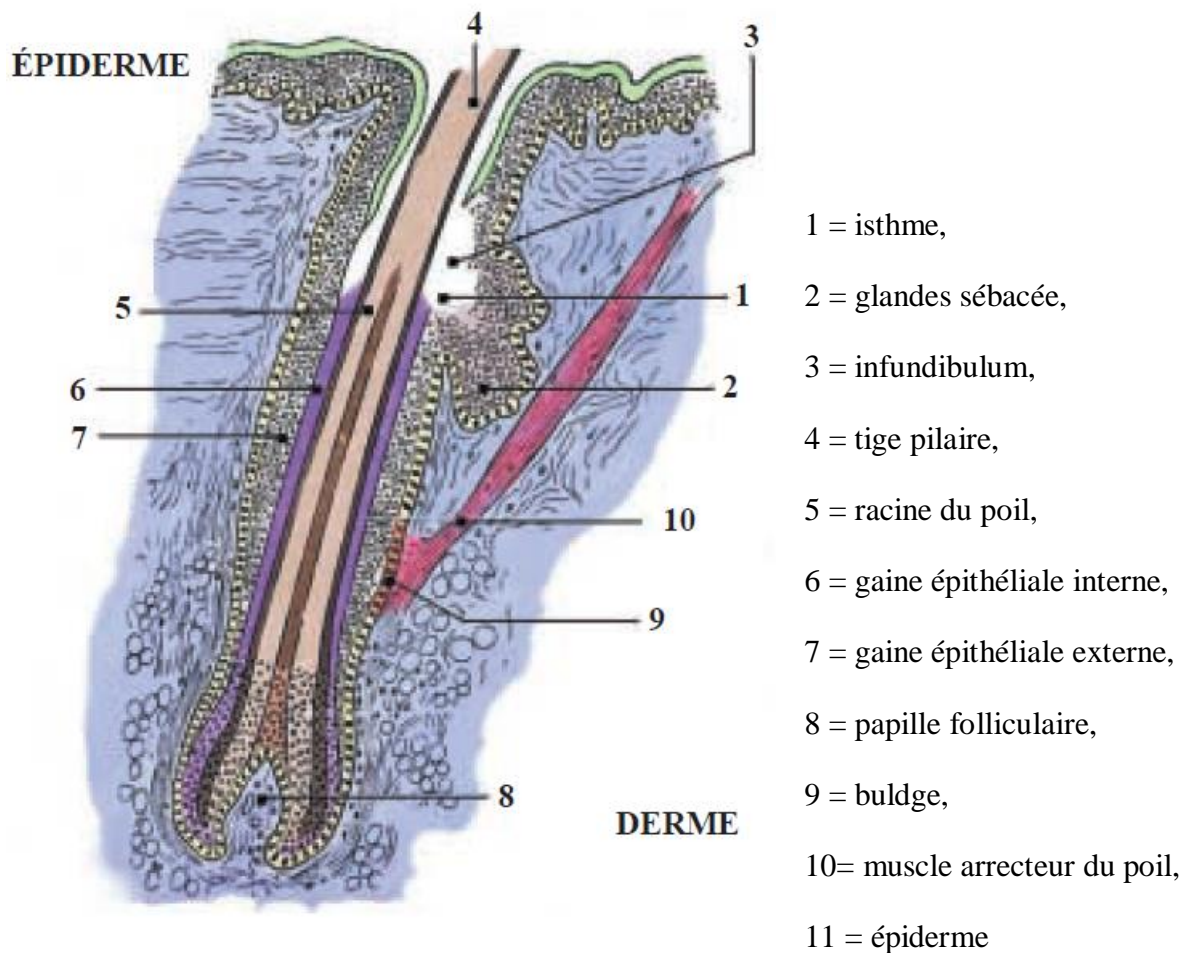


Figure 8 :schéma d'une Follicule pilo-sébacé [4]

5.4-Les ongles[12]

Les ongles sont des plaques de kératine dure situées à la face dorsale de chaque phalange distale.

Les différentes parties de l'ongle sont : la racine, cachée, qui est recouverte par le repli unguéal proximal, et la tablette unguéale, visible, reposant sur le lit de l'ongle qui est une zone épidermique ne comportant que les couches germinative et épineuse.

La tablette unguéale naît de la matrice qui croît de façon continue. Cette tablette, qui est formée de cellules épidermiques modifiées à noyaux segmentés et riches en sels de calcium et en protéines soufrées, glisse de façon continue sur le lit de l'ongle. À l'avant, la tablette se désolidarise du lit au niveau de l'hyponychium.

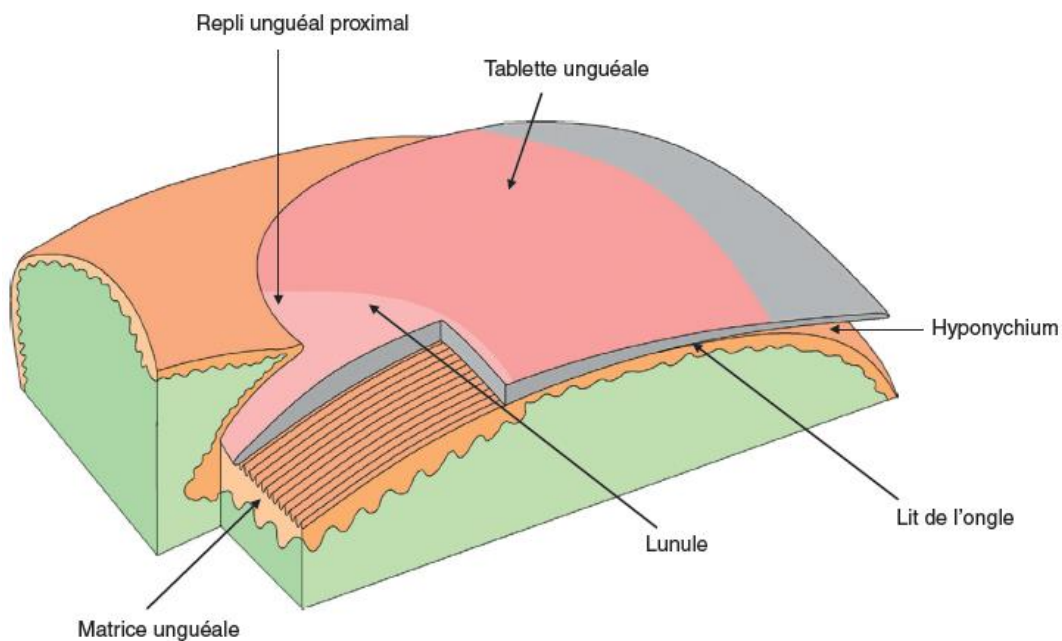


Figure 9 :Schéma de l'ongle

6-VASCULARISATION ET INNERVATION DE LA PEAU

6.1-Vascularisation[4]

L'épiderme, comme tout épithélium, n'est pas vascularisé ; il est nourri par inhibition des réseaux capillaires des papilles dermiques. Le derme et l'hypoderme sont en revanche richement vascularisés par un réseau très systématisé d'artérioles de moyen, puis petit calibre, de capillaires et de veinules

➤ Le Réseau artériel

À la partie profonde de l'hypoderme, les artères abordent le tégument et forment un premier réseau anastomotique parallèle à la surface cutanée. De celui-ci, partent perpendiculairement des branches qui traversent l'hypoderme, en donnant des collatérales destinées à vasculariser les lobules graisseux et les annexes : glandes sudoripares et follicules pileux.

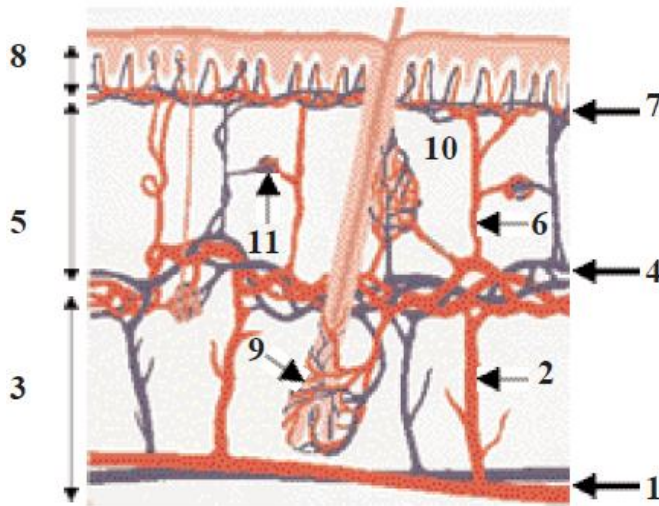
Ces branches se réunissent à la partie profonde du derme réticulaire pour former un deuxième réseau anastomotique dont les mailles sont parallèles au premier réseau anastomotique et à la surface cutanée.

De ce deuxième réseau anastomotique, partent perpendiculairement des artérioles dites "artérioles en candélabre" abandonnant des branches pour les annexes cutanées et le derme réticulaire et finissant par s'anastomoser en un troisième réseau à la jonction derme papillaire-derme réticulaire.

De ce dernier réseau, partent des capillaires qui gagnent les papilles dermiques.

➤ Les réseaux veineux et lymphatique

Le réseau veineux est calqué sur le modèle artériel. Les lymphatiques naissent par une anse borgne du sommet des papilles dermiques et suivent le trajet du réseau veineux.



- 1 = plexus anastomotique sous-cutané ;
- 2 = artère septale traversant l'hypoderme (= 3) ;
- 4 = plexus à la jonction hypoderme/derme réticulaire (= 5) ;
- 6 = artère traversant le derme réticulaire ;
- 7 = plexus à la jonction derme réticulaire/derme papillaire (= 8) ;
- 9 = collatérales pour le bulbe pileux ;
- 10 = collatérales pour la glande sébacée ;
- 11 = glomus anastomotique

Figure 10 :schéma de la vascularisation du derme et de l'hypoderme

6.2-Innervation[4]

En plus des éléments constitutifs habituels des tissus conjonctifs, le derme et l'hypoderme contiennent de très nombreux nerfs :

- d'une part, les terminaisons nerveuses du système nerveux autonome, amyéliniques, destinées aux vaisseaux et aux annexes épidermiques
- d'autre part, les terminaisons nerveuses des voies de la sensibilité, myélinisées ou amyéliniques :
 - terminaisons nerveuses libres,
 - terminaisons nerveuses des complexes de Merkel,

- terminaisons nerveuses des corpuscules de Meissner, de Vater-Pacini, de Krause et de Ruffini.

Ces fibres se regroupent pour former des nerfs de calibre de plus en plus gros du derme papillaire vers l'hypoderme

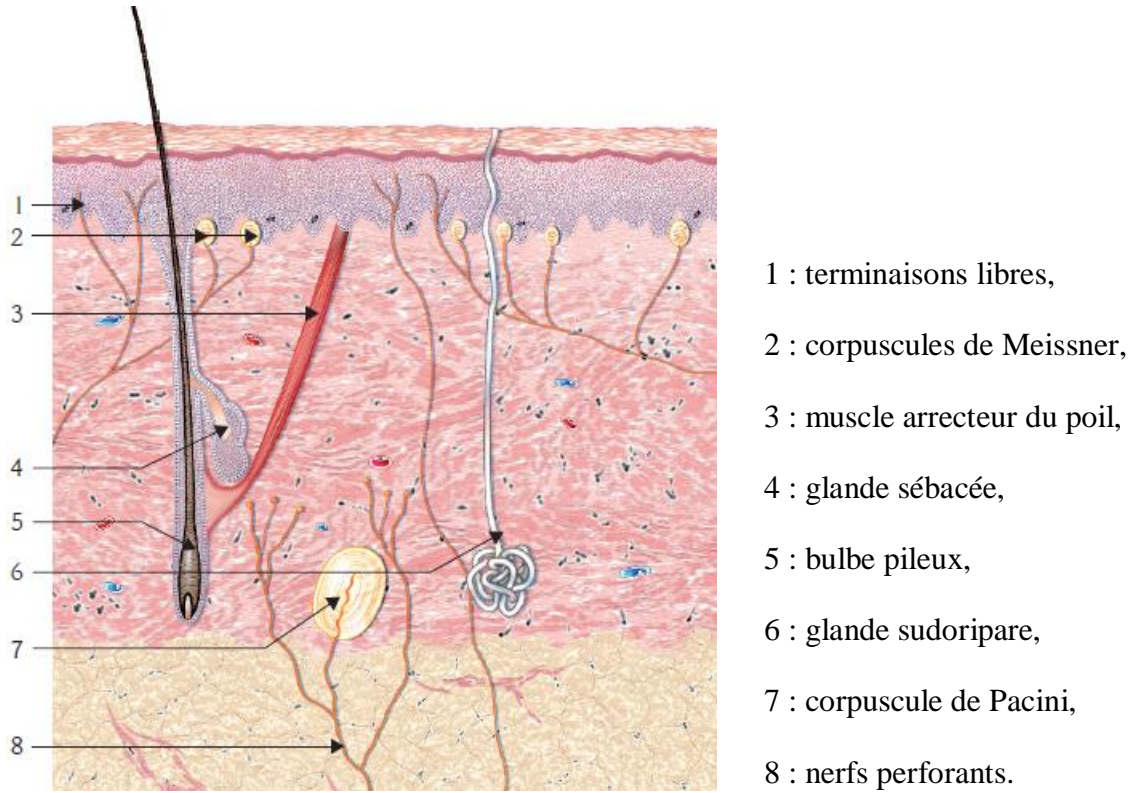


Figure 11 :schéma de l'innervation de la peau [5]

EPIDEMIOLOGIE

1 – L’INCIDENCE

NET et SSJ sont des maladies rares avec une incidence annuelle de 0,4 à 1,2 par million d’habitants pour NET, et de 1,2 à 6 par million d’habitants pour SSJ [23].

- En Corée du sud : l’incidence varie entre 0.94 et 1.45 par million d’habitants par an[14]
- En Europe, l’incidence conjointe de la nécrolyse épidermique toxique et de syndrome de Stevens-Johnson est de 2 cas par million d’habitants par an [24]
- En Espagne : Dans la population pédiatrique, les taux d’incidence étaient de 0,77 cas par million d'enfants [26].

2 – L’AGE

Le NET est très rare chez l’enfant (10 % des NET) [16], son incidence augmente avec l’âge :

- En Espagne :(14,1%) étaient des enfants et (85,9%) étaient des adultes [26].

3 - LE SEXE

Il est un peu plus élevé chez les patients de sexe féminin :

- Au Japon : Le sex-ratio (hommes /femmes) des sujets était de 0.6 dans l’étude réalisée par M. Kurosawa [15]
- En Corée du sud : il n'y avait pas de différence significative entre les deux sexes dans l’étude réalisée par Min-Suk Yang[14]
- En Espagne :(52,7%) patients étaient de sexe masculin et (47,3%) était de sexe féminin [26]

4 – LE TAUX DE MORTALITE

- Le taux de mortalité des enfants est de 7,5% [16]
- Pour tous âges Les taux de mortalité varient : de 30 à 35% [25]
- En Espagne : la mortalité était cinq fois plus élevée chez les patients adultes que chez les patients pédiatriques [26]
- Dans le but de pouvoir prédire avec précision le taux de mortalité des patients, Batuji-Garin et al, ont récemment proposé un système de notation pour les NET nommé score de SCORTEN :

Paramètres clinico-biologiques	Scores par item	Scorten (somme des scores individuels)	Mortalité prévue (%)
Age \geq 40 ans	oui = 1 ; non = 0	0-1	3,2
Affection néoplasique	oui = 1 ; non = 0	2	12,1
Tachycardie \geq 120/min	oui = 1 ; non = 0	3	35,3
Surface initiale du décollement épidermal > 10%	oui = 1 ; non = 0	4	58,3
Urée sérique > 10 mmol/l	oui = 1 ; non = 0	>5	90
Glucose sérique > 14 mmol/l	oui = 1 ; non = 0		
Bicarbonate plasma < 20 mmol/l	oui = 1 ; non = 0		

Tableau 1 : score de SCORTEN [23]

5 – AUTRES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

Au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), l'incidence de nécrolyse épidermique est 10 à 100 fois plus élevée que dans la population générale [27].

La nécrolyse épidermique est la manifestation cutanée la plus sévère de la réaction aiguë du greffon contre l'hôte.

Les collagénoses en sont un facteur de risque, ainsi que la radiothérapie. Les raisons de ces risques accrus sont encore inconnues.

GENETIQUE

Il est maintenant bien démontré que certains haplotypes HLA sont associés spécifiquement au risque de développer, pour un médicament donné, une hypersensibilité médicamenteuse et notamment une NET.

En 2004 de Chung et al [28] décrit l'association de SSJ / NET et la carbamazépine avec le **HLA-B*15:02** chez les Chinois Han. C'est la plus forte association connue HLA-maladie jusqu'à présent décrit, et il a été confirmé dans d'autres Populations d'Asie du Sud-Est, notamment dans la population thaïlandaise [29,30], malaisienne [31] et indienne [32] mais pas dans la population blanche/européenne [33, 34,35] et japonaise [36, 37].Le dépistage du **HLA-B*15:02** est d'ailleurs recommandé en Chine et dans ces populations à risque avant toute mise sous carbamazépine.

De nombreuses autres associations SJS / RTE-médicaments ont été démontrés.

Par exemple, les NET à l'allopurinol chez les chinois Hans, les thaïlandais et les malaisiens sont associées dans 100 % des cas à la présence du **HLA-B*58:01** [38] contre seulement dans 55 % chez les européens [33,38].

De la même façon, la présence du **HLA-B*59:01** était associé à un risque plus grand de NET à la méthazolamide chez les japonais, coréens et chinois Han [39].

Et la présence de **HLA-A*31:01** était associé à un risque plus élevé d'EMP, de DRESS et de NET à la carbamazépine chez les patients caucasiens [40] et japonais [41].

HLA-B*38 avec sulfaméthoxazole ou lamotrigine et **HLA-B*73** avec les AINS dérivés oxicam[42].

Une précision et une connaissance des risques associés aux divers HLA pourraient éventuellement permettre aux prescriptions d'être adaptées au risque génétique.

PHYSIOPATHOLOGIE

1 – RAPPEL SUR HYPERSENSIBILITE DE TYPE IV (RETARDEE)

Les réactions d'hypersensibilité retardée (HSR) sont définies comme celles qui surviennent plus de six heures après une exposition aux allergènes. Ces derniers comprennent des antigènes issus d'agents pathogènes intracellulaires persistants (*Mycobacterium tuberculosis*, *M. leprae*, etc.) ou d'agents non infectieux, comme les médicaments, les métaux ou de petites molécules naturelles ou de synthèses chimiquement réactives (silice, béryllium, parfums, cosmétiques, etc.). Les facteurs influençant le déclenchement des réactions d'HSR sont multiples et déterminent une sensibilité individuelle : on retrouve ainsi l'âge, le sexe, le statut immunitaire, les infections, les facteurs environnementaux, les conditions d'exposition (dose, fréquence), la voie d'exposition (orale, cutanée, respiratoire) et la nature de l'allergène[48].

➤ Physiopathologie des HSR : les mécanismes immunologiques

On peut parler indifféremment d'immunité à médiation cellulaire, d'hypersensibilité de type IV ou d'HSR, dans la mesure où les manifestations pathologiques sont liées à des réponses immunitaires à médiation cellulaire.

Les réactions d'HSR se déroulent selon deux phases :

- La première phase asymptomatique, dite de contact ou de sensibilisation, correspond à l'activation de lymphocytes T helper (auxiliaire) (LTh) et la production de cytokines et de lymphocytes mémoires (Tmem). L'activation des lymphocytes T repose sur trois principaux modèles non exclusifs (tableau 2).

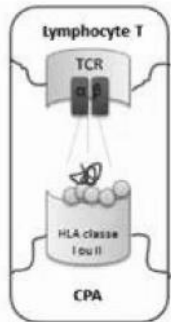
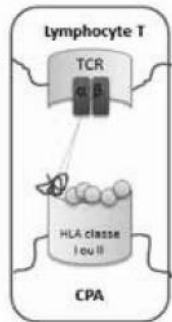
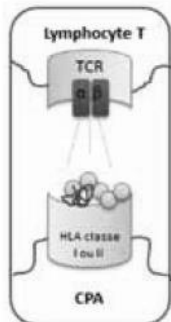
	Modèle haptène/prohaptène	Concept p-i Interaction pharmacologique	Modèle de répertoire du soi modifié
Mécanisme	Liaison covalente à un peptide du soi = néo-antigène	Liaison non covalente directement au HLA ou au TCR. Cette réaction peut survenir lors de la première exposition	Liaison non covalente au sein du sillon de liaison au peptide
Schéma			
Exemples	β -lactamines (liaison à l'albumine), AINS, sels de platine, anticorps monoclonaux, myorelaxants, métaux	β -lactamines, quinolones, AINS, produits de contraste, carbamazépine, allopurinol, abacavir	

Tableau 2 : Physiopathologie des hypersensibilités médiées par les lymphocytes T [48,49].

Lors d'un second contact avec l'allergène, celui-ci est reconnu par les lymphocytes Tmem générés qui s'activent. Ils secrètent alors des cytokines qui vont permettre le recrutement des cellules effectrices : les lymphocytes T cytotoxiques (CD8), les macrophages, les polynucléaires neutrophiles (PNN) et les polynucléaires éosinophiles (tableau 3). Celles-ci infiltrent le site d'exposition à l'antigène et induisent une inflammation et des dommages tissulaires.

Types	Médiateurs cellulaires	Cytokines médiatrices	Phénotypes ou manifestations cliniques
Type IVa	1 ^{re} phase: Th1 2 ^{de} phase: macrophages	IFN- γ TNF α IL-18	Eczéma de contact
Type IVb	1 ^{re} phase: Th2 2 ^{de} phase: éosinophiles, lymphocytes B, IgE, IgG4, mastocytes	IL-4 IL-5 IL-13	Exanthème maculopapuleux Dress
Type IVc	Lymphocytes T cytotoxique \rightarrow destruction immédiate de la cellule	Granzyme B Perforine Fas Ligand Granulysine	Érythème multiforme SJS/TEN Érythème pigmenté fixe (FDE, <i>Fixed Drug Erythema</i>) Lésion hépatique d'origine médicamenteuse (DILI, <i>Drug-Induced Liver Injury</i>)
Type IVd	1 ^{re} phase: Th1/Th17 2 ^{de} phase: neutrophiles	GM-CSF IL-8 CXCL8	AGEP

Tableau 3 : Classification de Gell et Coombs pour l'hypersensibilité de Type IV [48]

2 – PHYSIOPATHOLOGIE DU NECROLYSE EPIDERMIQUE TOXIQUE

La NET résulte principalement d'un effet cumulatif de risques liés à la structure du médicament, au métabolisme du médicament, aux allèles HLA et le phénotype des lymphocytes T [46].

Cependant Les mécanismes immunologiques de la NET ne sont que partiellement élucidés et il reste encore des zones d'ombre, notamment pour expliquer la sévérité toute particulière de cette pathologie.

Le modèle actuel repose sur une hypersensibilité de type IV(retardée) avec présence de lymphocytes T cytotoxiques spécifiques du médicament inducteur dans le sang et la peau des patients. La première phase de la réaction est dite de sensibilisation. Durant cette phase qui nécessite 7 à 10 jours, le médicament est reconnu comme un antigène par le système immunitaire ce qui entraîne l'activation, la production et la prolifération de lymphocytes T CD4+ et CD8+ spécifiques. Ces derniers sont pourvus d'un récepteur TCR unique, spécifique du complexe médicament ± (peptide)-HLA apprêté par les cellules présentatrices d'antigènes[43].

La phase de déclenchement vient ensuite lors de la réexposition au médicament ou si la prise du médicament est poursuivie une fois le patient sensibilisé. Les lymphocytes T spécifiques diffusent dans tous les tissus et plus particulièrement dans la peau, entraînant la réaction cutanée médicamenteuse retardée[43].

Le NET est considéré comme une réaction immunitaire avec principalement : les lymphocytes T CD8 +, monocytes, macrophages, les lymphocytes Natural-Killer(NK),Lymphocytes T régulateurs (Treg), lymphocyte T auxiliaire 17 (Th17), protéines cytotoxiques (granzyme B,

perforine, granulysine, Trail, Tweak), tumor nécrosis factor α (TNF α) [47], annexine,...

2.1 - Interaction du HLA, avec l'antigène de médicament et les récepteurs des lymphocytes T

L'opinion scientifique actuelle propose trois hypothèses différentes quant à la formation du complexe antigénique (figure 11):

- la liaison covalente du médicament à un peptide de la surface cellulaire (concept haptène / pro-haptène);
- interaction non covalente et directe du médicament avec un allotype du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH): (concept p-i);
- présentation d'un répertoire de soi modifié par l'interaction du médicament avec CMH (concept de répertoire de soi modifié).

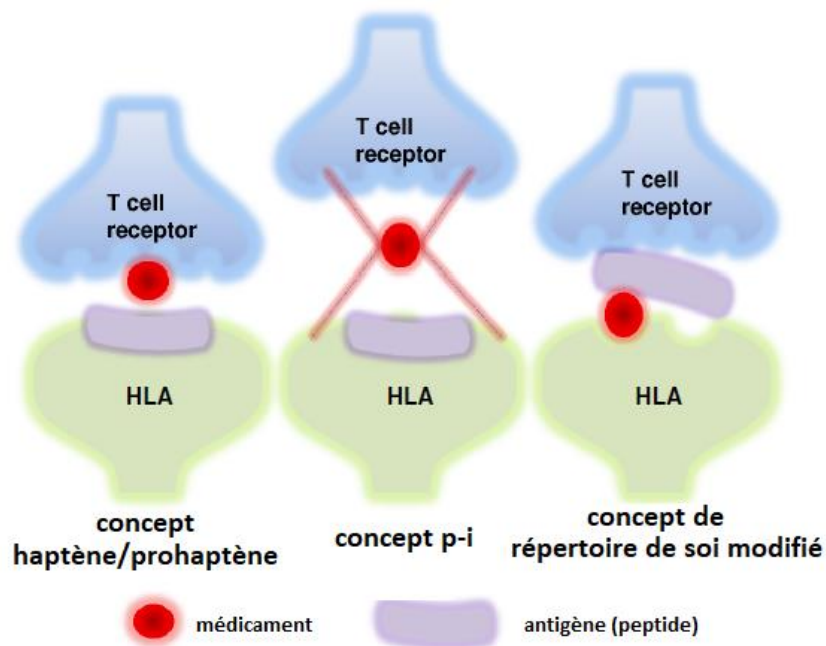


figure 12 : Modèles conceptuels concernant la stimulation des lymphocytes T par le médicament en NET/SSJ [50]

2.1.1 - Concept haptène / pro-haptène

Les médicaments induisant une réaction cutanée courants ont tendance à être de petites molécules; ils ne sont donc pas antigéniques par eux-mêmes. Au lieu de cela, il est pensaient que leur immunogénicité peut résulter de leur métabolisme et de leur liaison aux protéines, ce qui permet la formation des néo-antigènes qui sont reconnues par les lymphocytes T. Celles-ci sont présentées aux lymphocytes T par les cellules présentatrice d'antigène (CPA)[51-52].

Selon les concepts haptène et pro-haptène, les drogues et d'autres substances qui ne sont pas chimiquement activés et qui sont donc incapables de se lier à une protéine ne seront pas antigènes et ne vend pas induire de réactions d'hypersensibilité. Cependant, cette hypothèse a été contestée par les preuves immunologiques qui ne peuvent pas être expliquées par l'haptène ou modèles pro-haptène [51].

2.1.2 - Concept p-i

Le concept p-i propose qu'un médicament soit capable de stimuler les cellules T directement sans former d'haptène, de manière dépendante du HLA[53]. Cela peut se produire si un médicament qui ne peut pas former une liaison covalente avec un support plus grand, interagit directement avec TCR(récepteurs des lymphocytes T) ou avec la molécule du CMH avec une affinité suffisante.

Le concept p-i représente une présentation non conventionnelle qui contredit la pensée initiale que le la capacité de stimulation immunitaire de la plupart des produits chimiques et des médicaments peut être prédite par leur réactivité protéique [54-55]. Conformément au concept p-i, les médicaments chimiquement inertes, qui ne peuvent pas se lier de manière covalente à des

peptides ou des protéines, peuvent néanmoins activer certains lymphocytes T, si elles ont une affinité suffisante avec les TCR ou les molécules CMH.

2.1.3 - concept de répertoire de soi modifié

En général, les peptides s'associent aux molécules HLA en insérant les parties de leurs résidus d'acides aminés dans un ensemble de six poches de liaisons au niveau du HLA [56]. La structure de ces poches est très spécifique à l'allèle, dictant ainsi les préférences de liaison aux peptides pour chaque molécule HLA.

Il a été montré qu'un médicament peut se lier directement à la poche d'un HLA spécifique sans se lier à un proche Molécule HLA apparentée [57]. en fait, HLA et le médicament forment un complexe avant que les molécules HLA ne soient chargées de peptides à l'intérieur de la cellule, modifiant ainsi les auto-peptides qui sont liés au HLA et qui sont affichés sur la surface cellulaire pour la reconnaissance par les lymphocytes T. Ce changement conduit à l'activation de différentes cellules T.

2.2 - Signaux cytotoxiques et molécules immunitaires en NET

2.2.1 – L'interaction Fas-FasL

Fas est un récepteur de surface cellulaire impliqué dans la signalisation apoptotique et qui interagit avec son ligand FasL pour initier la cascade des signaux qui mène à l'apoptose cellulaire [58-59].

En 1998, Viard et al [60], ont rapporté que l'activation du Fas récepteur de l'apoptose à travers le FasL est une étape initiale importante dans l'apoptose des kératinocytes en NET. Ils ont supposé que les deux Fas et FasL dérivent des kératinocytes et que FasL conduit à l'apoptose des kératinocytes voisins dans TEN.

Aussi les trois choses suivantes ont été mises en évidence:

- les niveaux de sFasL dans le sérum des patients SJS / TEN sont élevés;
- sFasL est sécrétée par des PBMC (cellules mononuclées du sang périphérique) stimulés par un médicament causal;
- le sérum des patients atteints du TEN avec des niveaux élevés de sFas L induit l'apoptose kératinocytes en culture [61].

2.2.2 – Granulysine

La granulysine est une molécule cytotoxique produite contre les cellules infectées par des virus, les cellules tumorales, les cellules de transplantation, les bactéries, les champignons, et les parasites [62].

La granulysine est une protéine cytolytique cationique, sécrétée par les lymphocytes T cytotoxiques(CTL) et NK [63]. Le niveau d'expression de la granulysine augmente lors de l'activation des lymphocytes T et NK. La granulysine a été signalé comme marqueur sérique de l'immunité à médiation cellulaire.

Chung et al [64] ; ont rapportés que la granulysine est fortement exprimée au niveau des vésicules dans les lésions cutanées et joue un rôle crucial dans l'apoptose des kératinocytes dans TEN / SSJ. Et que le niveau sérique de granulysine est directement lié à la gravité des lésions cutanées, contrairement à FasL. De plus l'injection de granulysine dans la peau de souris entraîne l'induction de lésions cutanées similaires à ceux du NET, alors que l'épuisement de la granulysine atténue les effets cytotoxiques.

2.2.3 - Granzyme B et Perforine

Les granzymes sont une famille de protéines, des sérines protéases. Les granzymes sont l'un des moyens d'action des cellules immunitaires cytotoxiques (lymphocytes T et lymphocytes NK) pour lyser leur cible. Ils peuvent notamment agir sur les cellules cancéreuses, infectées par des virus ou les bactéries [65].

Dans les cellules NK et les lymphocytes T, le granzyme est stocké dans un granule cytotoxique avec de la perforine. La perforine est une protéine porogène qui peut s'assembler en forme de pores dans la membrane cellulaire [66], permettant ainsi aux granzymes B d'entrer dans les cellules cibles. Une fois granzyme B pénètre dans les cellules cibles, il active la cascade de caspases et l'apoptose [68].

En 2002 Nassif et al [66], ont montré que Perforine / granzyme B jouent un rôle clé dans la mort des kératinocytes dans NET / SSJ. En fait ils ont montré que l'effet cytotoxique des lymphocytes T sur les kératinocytes pourrait être atténué par l'inhibition de la perforine / granzyme B

2.2.4 –Annexine A1 et récepteur de peptide formyle 1 (FPR1)

L'annexine A1 est une protéine de la famille des annexines sécrétée par les cellules immunitaires, et a des rôles dans de nombreuses fonctions cellulaires, telles que l'agrégation membranaire, l'inflammation, la phagocytose et la prolifération [69].

L'annexine A1 se lie au récepteur FPR1 et agit via ce récepteur [70].

Il a été récemment montré que la mort des kératinocytes dans SSJ / NET peut être déclenchée par l'interaction de l'annexine A1 et FPR1 [71].

2.2.5 – autres molécules

Plusieurs rapports ont montré que plusieurs cytokines / chimiokines sont impliqués dans le pathomécanisme NET / SSJ, comme le TNF- α , interleukine (IL) -2, IL-5, IL-6, IL-10 et CCL27 [72-73]. L'expression de ces cytokines / chimiokines est élevée dans les lésions cutanées dans NET / SSJ. Ces cytokines / chimiokines peut être responsable du trafic, de la prolifération, de la réglementation ou l'activation des cellules T et d'autres leucocytes impliqués dans NET / SSJ.

2.3 –Les types des lymphocytes T impliqués dans NET

2.3.1 –Lymphocytes T CD8 (cytotoxique) et lymphocytes NKT

Des rapports ont montré que les lymphocytes T CD4+ sont la population prédominante au niveau de la peau dans l'exanthème maculopapuleux [75]. Cependant, dans les toxidermies sévères, les lymphocytes T CD8 + et les lymphocytes NKT se sont révélés être la population prédominante au niveau de l'épiderme des lésions cutanées des patients atteints de NET / SSJ [64, 74].

De plus, les lymphocytes T CD8 + se sont avérés proliférer principalement pendant les stades aigus de NET / SSJ [76].

Donc bien que les lymphocytes T CD4 + sont essentiels dans la réaction immunitaire ; les cellules T CD8 + sont cruciales au développement de NET / SSJ

2.3.2 - Lymphocytes T régulateurs (Treg)

Ce sont une sous-population de lymphocytes T CD4+ ; Leurs rôle principal est de réprimer l'activité des cellules de l'immunité, soit auto-immune, soit en fin de réaction immunitaire.

Les Treg sont impliquées dans la pathogenèse de la NET / SSJ ; en fait les Treg sont profondément Altérées dans NET, même si elles sont présentes à la fréquence normale [77-78]. Ces défauts fonctionnels dans les NET sont restaurés après le rétablissement.

Ces résultats indiquent que la déficience transitoire de la fonction du Treg pendant la phase aiguë du NET peut être liée à de graves dommages épidermiques. En effet, dans un modèle animal de NET, les lymphocytes Treg ont servis à empêcher les lésions épidermiques induites expérimentalement semblables à NET [77,79].

2.3.3 –Lymphocyte T-helper 17(Th17)

Les lymphocytes Th17 sont un sous-type des lymphocytes T CD4 + ; elles produisent l'IL-17 et l'IL-22 [80].

Il y a plus de Th17 chez les patients atteints de NET / SSJ que chez les patients atteints d'érythème polymorphe et ou chez les personnes saines [81].

Lorsque la maladie s'améliore, le nombre des Th17 devient plus bas

ETIOLOGIES

1 - MEDICAMENTS

Les médicaments sont responsables de plus de 50% des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de jusqu'à 95% des cas de nécrolyse épidermique toxique [82,95].

Plus d'une centaine de médicaments ont été incriminés dans la survenue de la NET [83].

Les principaux médicaments à risque sont indiqués dans le tableau suivant (tableau 4) [84] :

**Médicaments à haut risque d'induire la NET / SSJ [85]
(Leur utilisation doit être soigneusement déterminée et
doivent être suspectés rapidement.)**

- Allopurinol
- Carbamazépine
- Phénobarbital
- Névirapine
- Lamotrigine
- Phénytoïne
- AINS (dérivés oxicam)
- Cotrimoxazole (et autres Antibiotique sulfamidé)

Médicaments avec un risque modéré de NET / SSJ

- Céphalosporines
- Macrolides
- Quinolones
- Tétracyclines
- AINS (dérivés de l'acide acétique)

Médicament avec faible risque de NET / SSJ

- Bêta-bloquants
- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)
- Les inhibiteurs calciques
- Diurétiques thiazidiques
- Les sulfamides hypoglycémiants
- Insuline
- AINS (dérivés de l'acide propionique)

Tableau 4 : Les principaux médicaments à risque en NET / SSJ

En 2010, Sassolas et al [96], ont développé un algorithme pour évaluer la causalité des médicaments dans syndrome de Stevens de Johnson et nécrolyse épidermique toxique (ALDEN) (voir tableau 5). Cet outil prend en considération six paramètres avec un score attribué à chaque médicament de -1 à 10. Un médicament donné est considéré comme

- très probablement l'agent causal si le score est supérieur ou égale à 6,
- probablement l'agent causal si le score est entre 4 et 5,
- possiblement l'agent causal si le score est entre 2 et 3,
- peu probablement l'agent causal si le score est entre 0 et 1,
- et il est très peu probable qu'il soit l'agent si le score est inférieur à 0.

Description du paramètre	Score
Période entre la prise du médicament et le début de la réaction (le jour index)	
5-28 jours	+3
29-56 jours	+2
1-4 jours	+1
>56 jours	-1

La prise du médicament a été commencée le jour index	-3
Avec des antécédents d'effets indésirables, 1-4 jours	+3
Avec des antécédents d'effets indésirables, 5-56 jours	+1
Présence de médicament dans l'organisme le jour index	
Le médicament s'est poursuivi jusqu'à le jour indice ; ou s'est arrêté à un point dans le temps inférieur à 5 fois de la demi-vie, avant le jour indice	0
Le médicament s'est arrêté à un moment avant le jour index et plus de 5 fois la demi-vie ; mais des altérations de la fonction hépatique ou rénale ou des interactions médicamenteuses suspectées sont présentes	-1
Le médicament s'est arrêté à un moment avant le jour index et plus de 5 fois la demi-vie ; sans altérations de la fonction hépatique ou rénale et sans interactions médicamenteuses suspectes	-3
Antécédents de réaction indésirable	
SSJ/NET du même médicament	+4
SSJ/NET d'un médicament similaire	+2
Autres réactions d'un médicament similaire	+1
Pas d'antécédents d'exposition au médicament	0
Utilisation antérieure sans aucune réaction	-2
Prise du médicament poursuivie après le jour index	
Arrêtée ou inconnu	0
Poursuivie	-2

Type de médicament (notoriété)	
Médicaments à haut risque	+3
Médicament à faible risque	+2
Médicament sous surveillance	+1
Tous les autres médicaments, y compris les nouveaux	0
Aucune preuve d'association	-1
Autres alternatives étiologiques possibles	
Agents infectieux	-1
Si le patient prend plusieurs médicaments et au moins l'un d'entre eux à un score>3, soustrayez 1 point à chacun des autres médicaments	-1

Tableau 5 : score d'ALDEN[96-98]

2 – AUTRES ETIOLOGIES

Parfois, aucun médicament suspect n'est identifié, aucune exposition médicamenteuse n'est retrouvée.

Les cas qui ne sont pas dus aux médicaments sont attribués principalement aux :

- Vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons (ROR)[86-87]
- infections par *Mycoplasma pneumoniae* [88, 89, 94], virus de la dengue [90], ou le cytomégalovirus (ou CMV) [91]
- Produits de contraste [92-93]
- La maladie du greffon contre l'hôte [82]
- Rarement, aucune cause ne peut être identifiée.

CLINIQUE

Les manifestations cliniques débutent généralement une à trois semaines (moyenne 10 à 12 jours) après l'introduction du médicament inducteur. Elle peut débuter plusieurs jours après l'arrêt du médicament en cas de demi-vie longue, mais ce risque est négligeable si le traitement est pris depuis plus de 2 mois [99].

Chez l'enfant Les aspects très précoces ressemblent à une éruption virale. Un diagnostic de varicelle est souvent le premier suspecté, mais il y a trop d'érosions muqueuses, trop de douleurs et trop de fièvre pour qu'il s'agisse d'un tableau banal. La succession rapide de nouveaux symptômes ou signes a une valeur d'alerte majeure [13, 102].

1 - PRODROME

Le NET et le SSJ peuvent commencer par des symptômes prodromiques non spécifiques, pouvant durer jusqu'à une semaine, tels que [100-101]:

- Fièvre,
- Malaise générale
- Maux de gorge, dysphagie
- Toux,
- Brûlures, hyperhémie, et prurit conjonctivales,
- Myalgie
- Et arthralgie.
- Sensibilité de la peau
- Nausées, vomissements,
- Diarrhées

2- L'ERUPTION CUTANEO-MUQUEUSE

L'éruption est initialement maculo-papuleuse, douloureuse avec sensation de brûlures ; et localisée avec prédilection sur le visage et la partie haute du

tronc. Elle diffuse rapidement en 2 à 3 jours (parfois quelques heures) à l'ensemble du tégument [99].

S'associant parfois à des lésions en pseudo-cocardes, et prédomine sur le tronc et les racines des membres. Les lésions sont rapidement le siège de vésicules plus ou moins confluentes (figure 13) et de décollements épidermiques en « linge mouillé » (figure 14 et 15) avec un signe de Nikolsky présent (une légère pression latérale sur une zone d'érythème foncé ou sur le bord d'une bulle entraîne le clivage de la peau) (figure 16). La totalité des téguments peut être touchée [99, 101, 102].

L'atteinte muqueuse associée est très habituelle (85% à 95%) [27], précédant les lésions cutanées dans un tiers des cas. Les localisations muqueuses sont par ordre de fréquence : oro-pharyngées, oculaires, génitales et anales. Elles sont algiques et responsables de lésions croûteuses labiales (figure 17) avec hypersialorrhée et troubles de l'alimentation, de photophobie avec risque de kératite et de cicatrices conjonctivales et cornéennes définitives (près d'un cas sur deux) et de brûlures mictionnelles [99, 103].



figure 13 : Aspect précoce de nécrolyse épidermique [27].



figure 14 et 15 : Aspect de décollement en « linge mouillé » classiquement retrouvé au cours de la nécrolyse épidermique toxique [102,119].



figure 16 :Signe de Nikolsky :
décollement épidermique provoqué par le frottement cutané [99].



figure 17 : érosions muqueuses [27].

3 – MANIFESTATIONS SYSTEMIQUES (ET COMPLICATIONS)

Les manifestations systémiques peuvent associer [27, 95, 99, 101]:

- une altération de l'état général constante avec asthénie et anxiété, une douleur cutanée et une fièvre élevée.
- Les risques classiques liés à la destruction étendue de l'épiderme : troubles de la thermorégulation, pertes liquidiennes avec désordre hydroélectrolytique, et risque de surinfection cutanée à staphylocoque doré.
- Une atteinte respiratoire : marquée par une nécrose de l'épithélium trachéobronchique peut toucher près d'un malade sur quatre. Et se manifeste par une dyspnée, une hypoxémie sévère et une toux productive non purulente. L'évolution est fréquemment péjorative par œdème pulmonaire lésionnel et défaillance respiratoire.
- ne atteinte digestive : spécifique par nécrose de l'épithélium digestif, responsable d'érosions ou d'ulcérations muqueuses parfois sévères, peut être à l'origine de diarrhées diffuses de mauvais pronostic.
- Atteinte rénale : peut donner une Insuffisance rénale aiguë, cependant d'autres étiologies du dysfonctionnement rénale ne peuvent être exclues, comme le stress, l'hypovolémie et le faible débit cardiaque.
- L'atteinte urétrale est fréquente, conduisant parfois à une dysurie, une sténose urétrale.
- des anomalies hématologiques : sont quasi constantes à type d'anémie arégénérative et de lymphopénie, parfois de neutropénie (30 %), et de thrombopénie (15 %). L'absence d'éosinophilie est habituelle.
- Une cytolyse hépatique franche, et une élévation non spécifique des enzymes pancréatiques, est observée dans 30% des cas.

- L'encéphalopathie, et la myocardite peuvent également être présentes.

4 - SEQUELLES

- Les séquelles oculaires restent les plus courantes et se produisent dans jusqu'à 75% des cas. Les soins ophtalmologiques précoces visent à réduire l'incidence des séquelles oculaires allant de la sécheresse oculaire aux cicatrices cornéennes et cécité. Autres complications oculaires comprennent : le symblépharon, le trichiasis, la photophobie, la fibrose sous-conjonctivale, l'entropion, et l'ectropion [97].
- Les séquelles génitales sont surtout l'atrophie vulvaire, les synéchies entre petites et grandes lèvres, la sténose vestibulaire, la synéchie intravaginale ou la sténose du canal vaginal chez les patients de sexe féminin (Afin d'éviter ces séquelles génitales, un traitement local par gel lubrifiant doit être instauré dès le début de la phase aiguë, associé à une surveillance gynécologique régulière) ; et balanite érosive, érosions urétrales, et phimosis chez les patients atteints de sexe masculin [97, 106, 107].
- Au niveau cutané, la dyspigmentation est un des séquelles les plus fréquemment rencontrées en NET, elle se manifeste sous forme d'hypo ou d'hyperpigmentation persistant pendant des mois ou des années. Aussi parmi les séquelles cutané il y'a les nævus, ainsi que le prurit [97].

- Au niveau des ongles, les dommages peuvent éventuellement entraîner une onycholyse, onychodystrophie, voire la chute des ongles [97].
- Chutes de cheveux

DIAGNOSTIC

1 – DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic positif du NET est essentiellement clinique. Il est malheureusement souvent tardif, après plusieurs jours d'évolution, car la symptomatologie initiale est aspécifique et mise sur le compte d'une infection virale bénigne.

Même si elle ne fait que confirmer un diagnostic clinique en général évident, **la biopsie cutanée** est indispensable pour prouver un diagnostic qui peut avoir un impact légal ou réglementaire majeur.

À l'examen histologique, on observe typiquement une nécrose de la totalité de l'épiderme, se détachant d'un derme peu altéré [27] (figure 17).

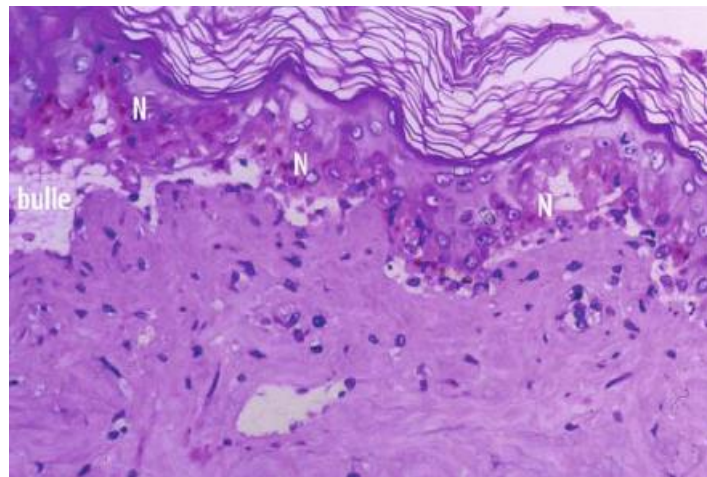


figure 18 [99]: Nécrolyse épidermique toxique :

nécrose éosinophile confluente (N) de la majorité de l'épiderme, sans modification de la couche cornée. Clivage de l'épiderme par rapport au derme en un seul bloc (bulle sous-épidermique) et infiltrat inflammatoire discret du derme superficiel

2 - DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

De nombreuses maladies dermatologiques peuvent imiter le nécrolyse épidermique (SSJ et NET), en particulier au début et avant l'établissement du tableau clinique complet.

Les principaux diagnostics différentiels du nécrolyse épidermique sont [97, 99, 100, 101, 104, 105] :

2.1 – Épidermolyse staphylococcique aiguë (ou syndrome SSS)

- Débute souvent par une rhinorrhée et des croûtes péri-orificielles
- Des bulles se forment et se rompent, entraînant une exfoliation superficielle, mais l'épithélium pigmenté persiste sous la bulle
- Signes généraux plus modérés et maladie moins sévère
- Muqueuses buccale et conjonctivale épargnées



figure 19-20 [120] : syndrome SSS

2.2– Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)

- Vastes zones d'érythème recouvertes de multiples petites pustules
- Absence de bulle ou d'érosion



figure 21-22[121] : PEAG

2.3 - Maladie de Kawasaki

- Éruption typiquement morbilliforme, sans vésicule ni bulle ni croûte
- Éruption accentuée dans les plis (en particulier les plis inguinaux)
- Les patients peuvent avoir un érythème et une chéilite, mais pas d'érosion muqueuse



figure 23-24 [122] :Maladie de Kawasaki

2.4 - Syndrome du choc toxique

- érythème diffus avec ou sans une desquamation superficielle, mais les bulles et les érosions sont absentes
- Signe de Nikolsky absent
- Éruption accentuée dans les plis de flexion

2.5 - L'érythème pigmenté fixe bulleux généralisé

- L'atteinte des muqueuses est moins fréquente
- L'évolution est plus douce
- la récupération est rapide et sans séquelles



figure 25 [123] : Erythème pigmenté fixe bulleux généralisé

2.6 - Dermatose à IgA linéaire induite par des médicaments

- de bulles de taille variable, tendues, disposées en bouquets ou en rosettes
- siégeant chez l'enfant de préférentiellement sur le visage, les oreilles, les fesses, le périnée, les organes génitaux

- L'immunofluorescence direct permet de poser le diagnostic par la mise en évidence des dépôts linéaire ou granuleux-linéaire d'IgA au niveau de la membrane basale



figure 26-27 [124-125] : Dermatose à IgA linéaire induite par des médicaments

2.7 – autres diagnostics différentiels

- pemphigus vulgaris



figure 28-29[126-127] : pemphigus vulgaris

- pemphigoïde bulleuse



figure 30-31[128] : pemphigoïde bulleuse

- pemphigus paranéoplasique
- Érythème polymorphe majeur
-

**CONDUITE A TENIR
THERAPEUTIQUE**

La nécrolyse épidermique (NE) est une urgence diagnostique et thérapeutique ultime. Il est essentiel de poser rapidement le diagnostic et d'interrompre immédiatement l'administration de la molécule en cause. L'urgence est ensuite de prendre en charge ces patients dans une unité de brûlés, ou en unité de soins intensifs, ou en centre de dermatologie spécialisé ; La prise en charge des enfants sera optimisée par l'hospitalisation en unité pédiatrique[13].

Des études ont montré que la survie est plus élevée si les patients sont transférés tôt dans une unité de brûlures[109-110]. Dans une revue rétrospective de 199 patients traités dans un centre de brûlures, le taux de mortalité était de 32% contre 51% chez les patients qui étaient qui n'ont pas été transférés ou qui ont été transférés plus tard[110-111].

La prise en charge thérapeutique du patient en phase aiguë repose sur une coopération pluridisciplinaire, qui nécessite notamment l'intervention de[108] :

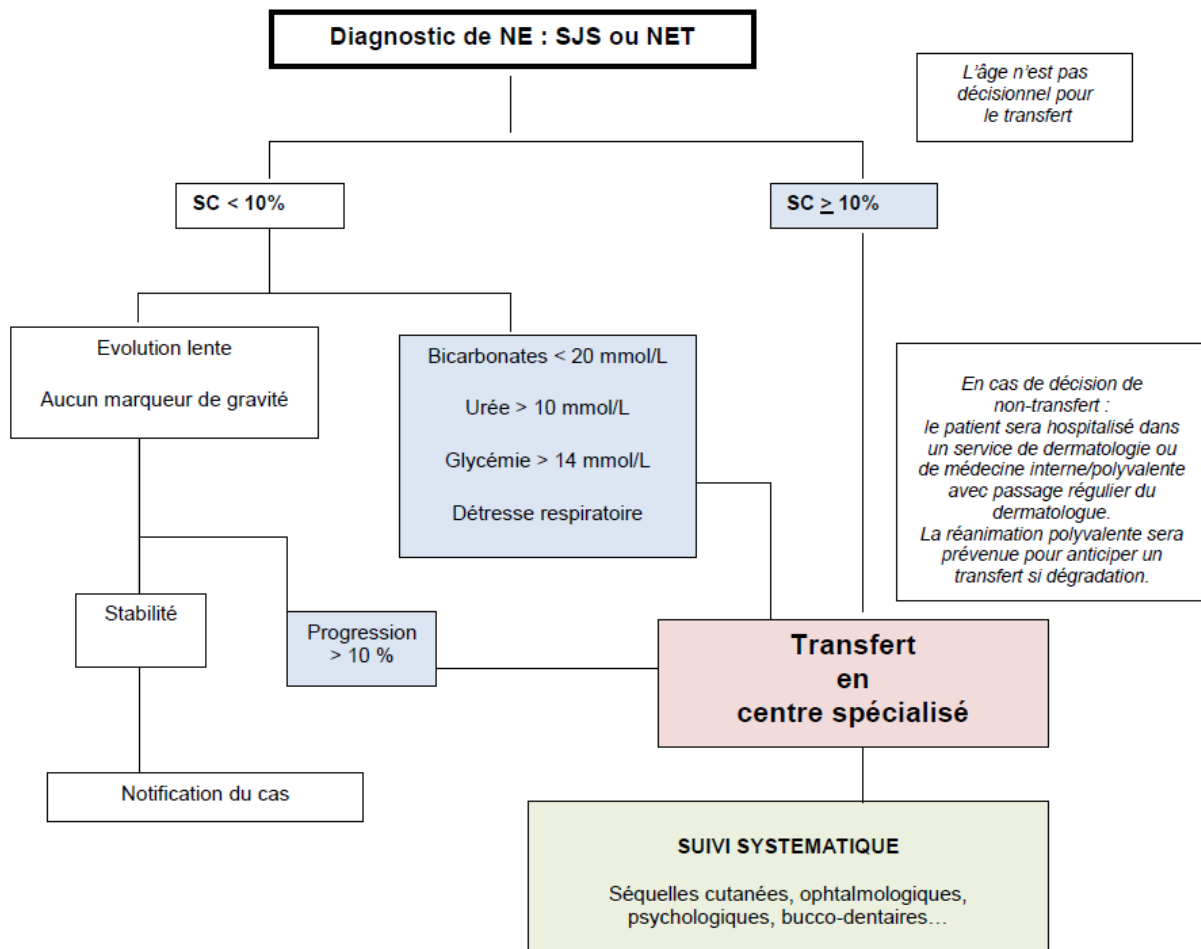
- dermatologue ;
- réanimateur ;
- pédiatre ;
- pneumologue ;
- infectiologue ;
- ophtalmologiste ;
- ORL ;
- stomatologue ;
- gynécologue ;
- urologue ;
- gastro-entérologue ;
- psychiatre, psychologue ;

- diététicien(ne) ;
- infirmier(ère)s formé(e)s aux soins spécifiques de cette maladie.

1 – LE TRANSFERT EN UNITE SPECIALISEE

Les patients doivent être transférés d'urgence en unités spécialisées en prenant garde à l'état cutané (gants et draps stériles, éviction d'électrodes adhésives...), en commençant un remplissage vasculaire par solution d'électrolytes. La surveillance de la fréquence respiratoire et de la saturation en oxygène doit être l'une des toutes premières mesures prises aux urgences ou pendant le transport médicalisé. En cas de polypnée franche, il faut réaliser une gazométrie artérielle, car, même si la saturation est presque normale, il peut y avoir déjà une hypoxémie[27].

Le transfert en centre spécialisé doit être envisagé selon l'algorithme décisionnel ci-dessous (selon l'Haute Autorité de Santé française (HAS), version 2017)[108] :



L'étendue des lésions cutanées est évaluée en pourcentage de la surface corporelle (SC) décollée-décollable

2 - TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

2.1 - Arrêt du ou des médicaments suspects

En pratique, l'arrêt de tout médicament suspect d'avoir pu induire la NET est bien sûr la première et la plus importante des mesures à prendre. Néanmoins, les lésions cutanées peuvent parfois continuer à apparaître jusqu'à 4 semaines après l'interruption du médicament inducteur selon sa demi-vie avec un risque de mortalité augmenté en cas de demi-vie longue [112].

Pour les molécules présentant une demi-vie courte, l'interruption précoce du traitement peut faire baisser la mortalité de 26 à 5 % [13].

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 responsabilité.

2.2 –Hydratation

Les apports hydriques doivent être majorés par rapport aux besoins de base et augmentés de façon proportionnelle à l'étendue de la surface corporelle atteinte. Les pertes sodées sont également très importantes et doivent être compensées. Bien que majorées, les pertes hydrosodées restent inférieures à celles des brûlés du fait de la moindre inflammation et de l'absence d'atteinte vasculaire.

Le délai entre la survenue des lésions et la prise en charge en réanimation peut être responsable d'une déshydratation importante à prendre en compte dans les apports initiaux.

Le monitoring de la volémie, difficile chez les petits enfants, peut être encore compliqué par l'atteinte cutanée. La surveillance de la diurèse horaire avec un objectif de 1 mL/kg/h aide à guider le remplissage [13].

2.3 - Apports nutritionnels

Sur le plan nutritionnel, les apports caloriques doivent être majorés en fonction de la surface corporelle atteinte. Une équation pour l'estimation des besoins énergétiques des patients pédiatriques SSJ / NET a été proposée par Theresa Mayes et al [113]:

$$\text{Besoins caloriques} \\ = (\text{Poids avant la NET [kg]} \times 24,6) + (\text{Surface corporelle lésée [\%]} \times 4,1) + 940 \text{ cal}$$

L'alimentation orale doit être, si possible, poursuivie. En cas d'échec, la pose d'une sonde nasogastrique sera envisagée (sauf atteinte œsophagienne) ;

2.4 –Prise en charge de la douleur

Les douleurs cutanées et muqueuses sont intenses, permanentes et exacerbées lors des soins. Elles majorent le stress. Une prise en charge rapide et efficace est nécessaire.

Le paracétamol et la morphine doivent être associés. L'administration par perfusion autocontrôlée est la solution de choix. Les doses infra-anesthésiques de kétamine (0,1 à 0,2 mg/kg/h) en perfusion continue peuvent améliorer l'antalgie sans provoquer d'effet psychodysléptique [13].

2.5 - Prévention des infections[108]

Une aseptie rigoureuse est essentielle pour limiter les risques d'infections nosocomiales. Une stricte application des précautions (standard), en particulier de l'hygiène des mains, est nécessaire. Des règles strictes sont à définir pour les gestes invasifs.

Le risque élevé d'infection justifie des prélèvements bactériologiques répétés de peau (écouvillons ou si possible cartes bactériennes toutes les 48 à 72h), d'urines, de sang et des cathéters.

Des antiseptiques (bains antiseptiques ou pulvérisations de chlorhexidine aqueuse avec rinçage) sont utilisés sur les lésions cutanées quotidiennement.

Une antibiothérapie « prophylactique » n'est pas recommandée.

2.6 - Autres mesures

- Prévenir les pertes thermiques : température ambiante à 28-32 °C pour limiter les pertes caloriques
- Éviter la pose d'une voie centrale (risque de sepsis à point de départ cutané)
- Envisagé L'héparinothérapie intraveineuse à dose préventive
- Kinésithérapie respiratoire

3 - TRAITEMENT LOCAL

3.1 - Soins locaux cutanés[108]

Il est recommandé d'éviter les manipulations traumatiques pour la peau en utilisant un lit adapté (« fluidisé » ou équivalent). Le parage de l'épiderme nécrotique n'est pas recommandé.

Après désinfection par antiseptiques suivis de rinçage, les érosions doivent être couvertes par des pansements non collants (par exemple hydrocellulaires) ou par de la vaseline. Les pratiques de soins locaux sont extrêmement diverses et les données de la littérature ne permettent pas de proposer une attitude unique.

Il faut éviter la mise en place d'adhésif sur une peau potentiellement décollable, et il faut protéger le membre lors d'une prise de la tension artérielle et choisir le membre supérieur ou inférieur le moins décollé

3.2 – soins des muqueuses[108, 114]

- Soins oculaires : Examen ophtalmologique urgent dans les 24 premières heures et soins des yeux toutes les deux heures avec pommade vitamine A ophtalmique. Si besoin, l’ophtalmologiste pratiquera régulièrement l’ablation des brides.
- Soins buccaux : antiseptiques et antalgiques toutes les 2 à 4 heures
- Soins génitaux : par vaseline 3 fois par jour

4 - TRAITEMENT DE FOND (traitement immunosuppresseur)

À ce jour, les soins de soutien tels que décrits ci-dessus sont la norme de référence pour le traitement des SSJ et NET. Différents traitements immunosuppresseurs ont été proposés, tels que les glucocorticostéroïdes, les immunoglobulines intraveineuses (IGIV) et la cyclosporine, mais leur utilité est encore discutée de façon controversée.

En fait il n’existe pas actuellement de traitement de fond de validité démontrée.

4.1 - La corticothérapie

L’étude Euro SCAR incluant 281 patients a évalué le traitement par la corticothérapie et par les immunoglobulines intraveineuses (IGIV), seuls ou en association, par rapport au traitement symptomatique, et a montré que les immunoglobulines intraveineuses et la corticothérapie n’ont aucun effet significatif sur la mortalité chez les patients NET en comparaison avec le traitement symptomatique [115]. En revanche, dans le SSJ, la corticothérapie semble apporter un bénéfice.

Chez l'enfant, ces traitements ont également été rapportés. Il semble que leur efficacité soit meilleure que chez l'adulte ; cependant, les publications ne portent pas sur plus de 15 patients par série. Le bénéfice reste donc très incertain[13].

A noter que les complications de La corticothérapie peuvent être sérieuses, ce qui fait que Les corticoïdes systémiques sont généralement contre-indiqués[101].

4.2 – L'immunoglobulines intraveineuses (IGIV)

Dans un travail rétrospectif chez l'enfant, l'utilisation des immunoglobulines intraveineuses était associée à une durée de séjour plus prolongée comparées aux enfants ayant reçu des corticoïdes ou aucun traitement immunosuppresseur [13].

Quelques études de petite taille chez l'adulte ont montré une diminution de la mortalité et un arrêt de l'épidermolyse après deux à trois jours d'immunoglobulines intraveineuses (Ig IV) à hautes doses (2–3 g/kg administrés sur trois à quatre jours) débutées en moyenne sept jours après les premiers symptômes [116,117].

Cependant l'étude Euro SCAR a montré que les immunoglobulines intraveineuses n'ont aucun effet significatif sur la mortalité chez les patients NET en comparaison avec le traitement symptomatique [115]

4.3 - la cyclosporine

L'utilisation de ciclosporine à 3 mg/kg/j a été proposée avec des résultats satisfaisants chez l'adulte [118].

Chez l'enfant, il n'existe pas de données suffisantes pour conseiller ce traitement.

4.4 - Autres traitements spécifiques

- anti-TNF-alpha
- cyclophosphamide
- Le G-CSF
- La thalidomide
- N-acétylcystéine
- La plasmaphérèse

5 - PRISE EN CHARGE DES SEQUELLES [108]

La prise en charge des séquelles est guidée par l'interrogatoire et les données de l'examen clinique. Elle est réalisée par des spécialistes qui peuvent être :

- ophtalmologiste spécialiste de la surface oculaire
- gynécologue ou urologue
- stomatologue/odontologue (prévention, correction des troubles dentaires)
- psychiatre (ou psychologue)
- pneumologue (EFR, imagerie pulmonaire, fibroscopie)
- gastro-entérologue (endoscopie)
- chirurgien plasticien (chirurgie réparatrice)
- dermatologue impliqué dans les techniques de réparations (laser...)
- autres spécialistes.

Pour les séquelles ophtalmologiques graves, le patient sera pris en charge par une équipe hautement spécialisée dans les maladies de la surface oculaire. Le recours à des lentilles sclérales perméables aux gaz a montré un bénéfice important sur les douleurs, la photophobie, permettant une amélioration

significative de la vision et de la qualité de vie. En cas de déformation cornéenne conduisant notamment à un astigmatisme important et/ou irrégulier, le recours à des verres normaux (lentilles standard) ou tout autre dispositif d'aide visuelle optique peut s'avérer nécessaire.

D'autres modalités thérapeutiques peuvent être utiles, à discuter avec le service d'ophtalmologie habitué à cette prise en charge : collyre à la ciclosporine, autres inhibiteurs de la calcineurine, désobstruction des points lacrymaux, destruction de « cils frotteurs » (trichiasis) par électrolyse ou autre, greffe de membrane amniotique...

6 - ÉDUCATION THERAPEUTIQUE[108]

L'éducation thérapeutique du patient doit veiller à l'implication du patient ayant présenté un syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell : compréhension de sa maladie, nécessité d'un suivi, usage ultérieur des médicaments et éventuel aménagement du mode de vie (en fonction des séquelles présentes).

Ne doivent être contre-indiquées que les molécules jugées responsables et les molécules chimiquement similaires (en prévention d'une éventuelle réactivité croisée). En attendant une meilleure compréhension de possibles facteurs génétiques favorisant il est prudent d'étendre cette contre-indication aux personnes apparentées (premier degré). Il n'est pas justifié de contre-indiquer tous les autres médicaments réputés inducteurs de SJS/NET.

PRONOSTIC

- Le taux de mortalité des enfants est de 7,5% [16]
- Pour tous âges Le taux de mortalité varie de 30 à 35% [25]
- Dans le but de pouvoir prédire avec précision le taux de mortalité des patients, Batuji-Garin et al, ont récemment proposé un système de notation pour les NET nommé score de SCORTEN :

Paramètres clinico-biologiques	Scores par item	Scorten (somme des scores individuels)	Mortalité prévue (%)
Age \geq 40 ans	oui = 1 ; non = 0	0-1	3,2
Affection néoplasique	oui = 1 ; non = 0	2	12,1
Tachycardie \geq 120/min	oui = 1 ; non = 0	3	35,3
Surface initiale du décollement épidermal > 10%	oui = 1 ; non = 0	4	58,3
Urée sérique > 10 mmol/l	oui = 1 ; non = 0	>5	90
Glucose sérique > 14 mmol/l	oui = 1 ; non = 0		
Bicarbonate plasma < 20 mmol/l	oui = 1 ; non = 0		

Tableau 1 : score de SCORTEN [23]

- En plus des prédictions SCORTEN, d'autres facteurs déterminant du mauvais pronostic sont : l'arrêt tardif du médicament responsable, et le retard à l'hospitalisation en milieu spécialisé

CONCLUSION

La nécrolyse épidermique toxique est la plus grave des toxidermies, Elle est rare (0,4 à 1,2 par million d'habitants et par an), mais très grave. Elle s'accompagne d'une morbidité et mortalité très élevées.

La physiopathologie du NET n'est que partiellement élucidé et repose une hypersensibilité de type IV (retardée).

Le diagnostic positif du NET est essentiellement clinique. Il est malheureusement souvent tardif, après plusieurs jours d'évolution, car la symptomatologie initiale est aspécifique et mise sur le compte d'une infection virale bénigne.

Elle nécessite une prise en charge dans une unité de brûlés, ou en unité de soins intensifs, ou en centre de dermatologie spécialisé.

Le traitement optimal de la phase aiguë reste à définir, seuls les soins intensifs de nursing sont actuellement consensuels.

La recherche a progressé ces dernières années, et a porté surtout sur les mécanismes immunologiques et la prédisposition génétique. Des progrès très importants ont été accomplis, qui ouvrent des perspectives de traitement, et à plus long terme de prévention (sélection de médicaments à réactivité plus faible, dépistage des personnes à risque).

RESUMES

RESUME

Titre : nécrolyse épidermique toxique chez l'enfant : étiopathogénie et conduite thérapeutique.

Rapporteur : Pr Fatima JABOUIRIK.

Auteur : Mouad EL YAAQOUBI.

Mots-clés : nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique, enfant, étiopathogénie, physiopathologie, diagnostic, traitement.

La nécrolyse épidermique toxique (NET) ou syndrome de Lyell (SL) est une urgence diagnostique et thérapeutique ultime. C'est la plus grave des toxidermies.

Elle est rare (0,4 à 1,2 par million d'habitants et par an), mais très grave.

C'est un syndrome cutanéomuqueux grave caractérisé par une mort kératinocytaire apoptotique massive. Il en résulte, sur le plan clinique, une nécrose aiguë de l'épiderme sur toute sa hauteur, la nécrolyse. Cette dernière contribue aux symptômes caractéristiques de la NET : fièvre, douleur cutanée, anxiété et asthénie. Des atteintes viscérales peuvent compliquer le tableau clinique.

Le syndrome de Lyell ou nécrolyse épidermique toxique (NET) et le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) appartiennent au spectre de la nécrolyse épidermique (NE), et se différencient arbitrairement par la surface cutanée atteinte.

La principale cause est iatrogène et de nombreux médicaments (benzodiazépines, antiépileptiques, sulfamides...) ont été incriminés dans sa genèse. Sans oublier la composante génétique qui joue un rôle important dans le développement du NE.

La physiopathologie du NET n'est que partiellement élucidé et repose une hypersensibilité de type IV (retardée).

Le diagnostic positif du NET est essentiellement clinique. Il est malheureusement souvent tardif, après plusieurs jours d'évolution, car la symptomatologie initiale est aspécifique et mise sur le compte d'une infection virale bénigne.

La prise en charge reste principalement symptomatique et doit se faire dans une unité de brûlés, ou en unité de soins intensifs, ou en centre de dermatologie spécialisé, et repose sur une coopération pluridisciplinaire.

Si le pronostic vital du SSJ est généralement bon, la NET est grevée d'une mortalité de 7.5 % chez l'enfant souvent précoce dans l'évolution de la maladie, et jusqu'au 35% chez les patients de tous âges.

Il existe une forte morbidité, puisque plus de 90 % des patients présentent des séquelles à un an ; principalement oculaires.

ABSTRACT

Title: Toxic epidermal necrolysis in children: etiopathogenesis and treatment.

Protractor: Pr Fatima JABOUIRIK.

Author: Mouad EL YAAQOUBI.

Keywords: toxic epidermal necrolysis, Lyell syndrome, Stevens-Johnson syndrome, epidermal necrolysis, child, etiopathogenesis, pathophysiology, diagnosis, treatment.

Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) or Lyell Syndrome (LS) is an ultimate diagnostic and therapeutic emergency. It is the most serious of drug eruptions.

It is rare (0.4 to 1.2 per million inhabitants per year), but very serious.

It is a severe mucocutaneous syndrome characterized by massive keratinocyte apoptosis. The result is an acute epidermal necrosis in its entire height. The latter contributes to the characteristic symptoms of TEN: fever, skin pain, anxiety and asthenia. Visceral damage can complicate the clinical picture.

Lyell's syndrome or toxic epidermal necrolysis (TEN) and Stevens-Johnson syndrome (SJS) belong to the spectrum of epidermal necrolysis (EN), and are differentiated arbitrarily by the affected skin surface.

The main cause is iatrogenic and many drugs (benzodiazepines, antiepileptics, sulfonamides, etc.) have been implicated in its genesis. Without forgetting the genetic component which plays an important role in the development of EN.

The pathophysiology of TEN is only partially understood and is based on type IV hypersensitivity (delayed).

The positive diagnosis of TEN is essentially clinical. Unfortunately, it is often late, after several days of evolution, because the initial symptomatology is nonspecific and can be attributed to a mild viral infection.

The management remains mainly symptomatic and must be carried out in a burn unit, or in an intensive care unit, or in a specialized dermatology center, and is based on multidisciplinary cooperation.

If the vital prognosis for SJS is generally good, TEN is burdened with 7.5% mortality in children, often early in the course of the disease, and up to 35% in patients of all ages.

There is a high morbidity, since more than 90% of the patients present after-effects at one year; mainly ocular

ملخص

العنوان: انحلال البشرة السمي عند الأطفال: التسبب المرضي والعلاج

الكاتب: اليعقوبي معاذ

مدير الاطروحة: الاستاذة جابوريك فاطمة

الكلمات المفتاحية: انحلال البشرة السمي، متلازمة ليل، متلازمة ستيفنز جونسون، انحلال البشرة، الطفل، التسبب في الأمراض، الفيزيولوجيا المرضية، التشخيص، العلاج.

يعد انحلال البشرة السمي أو متلازمة ليل حالة طارئة تشخيصيا وعلاجيا. وهي أخطر حالات الطفح

الدوائي.

إنه نادر (0.4 إلى 1.2 لكل مليون نسمة سنويًا)، ولكنه خطير جدًا.

وهي متلازمة جلدية مخاطية شديدة تتميز بالموت المبرمج للخلايا الكيراتينية. وينتج عن ذلك سريريًا

نخر حاد للبشرة على طولها بالكامل. يساهم هذا الأخير في الأعراض المميزة لانحلال البشرة السمي: الحمى وآلام الجلد والقلق والوهن. يمكن أن تؤدي الإصابات الحشوية إلى تعقيد الحالة السريرية.

متلازمة ليل أو انحلال البشرة السمي ومتلازمة ستيفنز جونسون تنتمي إلى طيف انحلال البشرة، ويتم

تمييزهما بشكل تعسفي بواسطة نسبة سطح الجلد المصاب.

السبب الرئيسي هو علاجي المنشأ والعديد من الأدوية (البنزوديازيبينات، مضادات الصرع،

السلفوناميدات، إلخ) متورطة في نشأتها. دون نسيان المكون الجيني الذي يلعب دورًا مهمًا في تطوير هذا المرض.

الفسولوجيا المرضية لانحلال البشرة السمي مفهومة جزئيًا فقط وتستند إلى فرط الحساسية من النوع

الرابع (المتأخر).

التشخيص الإيجابي لانحلال البشرة السمي هو سريري بشكل أساسي. لسوء الحظ، غالبًا ما يكون الوقت

متأخرًا، بعد عدة أيام من التطور، لأن الأعراض الأولية غير محددة ويمكن أن تعزى إلى عدوى فيروسية خفيفة.

يبقى العلاج عراضيا بشكل رئيسي ويجب إجراؤه في وحدة الحروق أو في وحدة العناية المركزة أو في

مركز الأمراض الجلدية المتخصص، ويستند إلى تعاون متعدد التخصصات.

في حين أن المآل الحيوي لمتلازمة ستيفنز جونسون جيد بشكل عام، فإن متلازمة ليل مثقلة ب 7.5%

من وفيات الأطفال، غالبًا في وقت مبكر من مسار المرض، وتصل إلى 35% في المرضى من جميع الأعمار

هناك مراضة عالية، لأن أكثر من 90% من المرضى يتواجد بهم مضاعفات بعد عام؛ بالأخص على

مستوى العين

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 - L.Feldmeyer ; L.-E.French
Dermatologie et Infections Sexuellement Transmissibles (6e édition) 2017,
Pages 303-306
- 2 - E. Collet, B.Bonnaud.
Les 7toxidermies:présentationclinique ;
Revuefrançaised'allergologie56(2016)109–111
- 3 - Mokline A, Rahmani I, Garsallah L, Tlaili S, Hammouda R, Gasri B, Messadi,
A.A. Toxic epidermal necrolysis ;Annals of Burns and Fire Disasters - vol.
XXIX - n. 1 - March 2016
- 4 - Béatrice CRICKX.
Comprendre la peau, Histologie et histophysiologie de la peau et de ses
annexes, Ann Dermatol Venereol 2005;132:8S5-48
- 5 - J.-P. CHAVOIN.
Chirurgie plastique et esthétique, Les éditions Elsevier Masson, 2009, p 4-7
- 6 – G. Tachdjian ; S Brisset ; A-M Courtot ; D. Schoëvaërt ; L. Tosca
Embryologie et Histologie Humaines (2016), P 124
- 7 - T.J. Meziou
Abrégé de physiologie à l'usage des acupuncteurs et des réflexothérapeutes
(2013), p 57-64
- 8 – G. Tachdjian ; S Brisset ; A-M Courtot ; D. Schoëvaërt ; L. Tosca
Embryologie et Histologie Humaines (2016), P 125-129
- 9 - G. Tachdjian ; S Brisset ; A-M Courtot ; D. Schoëvaërt ; L. Tosca
Embryologie et Histologie Humaines (2016), P 122-123
- 10 - T.J. Meziou
Abrégé de physiologie à l'usage des acupuncteurs et des réflexothérapeutes
(2013), p 59-62

- 11 - B. Dréno
Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes, Annales de Dermatologie et de Vénérologie Volume 136, n° S6 (octobre 2009) pages 247-251
- 12 – G. Tachdjian ; S Brisset ; A-M Courtot ; D. Schoëvaërt ; L. Tosca
Embryologie et Histologie Humaines (2016), P 140-141
- 13 - Fabrice Michel.
Maladies rares en réanimation (2010) p 275-280
- 14 - Min-Suk Yang, Jin Yong Lee, et autres
Incidence of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Nationwide Population-Based Study Using National Health Insurance Database in Korea PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0165933 November 11, 2016
- 15 - M. Kurosawa, PhD, Y. Kano, MD, T. Shiohara, MD, K. Yokoyama,
International Journal of Epidemiology, Volume 44, Issue suppl_1, October 2015, Page i169,
- 16 - A. Abdou *, N. El Moussaoui, N. Guerouaz, F.Z. Lamchahab, B. Hassam, N. Ismaili
Annales de Dermatologie et de Vénérologie Volume 140, n° 12S1 page 545 (décembre 2013)
- 17 - Stevens AM, Johnson FC.
A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia: report of two cases in children. Am J Dis Child 1922;24:526–33
- 18 - Lyell A.
Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. Br J Dermatol 1956;68:355–61
- 19 - Freedberg IM,
Editor. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. McGraw-Hill; 2003.

- 20 - Thomas CC, Hardy MK.
Bullous-skin eruptions following sulfonamide administration: relationship to bullous erythema multiforme. *J Am Med Womens Assoc* 1948;3:1–
- 21 - Williams PM, Conklin RJ.
Erythema multiforme: a review and contrast from Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Dent Clin North Am* 2005;49:67–76
- 22 – MarioLissia, PietroMulas, AntonioBulla, CorradoRubino
Toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease) ; *Burns* Volume 36, Issue 2, March 2010, Pages 152-163
- 23 - Lars E French
Toxic Epidermal Necrolysis and Stevens Johnson Syndrome: Our Current Understanding ; *Allergology International*. 2006;55:9-16
- 24 - 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;333:1600-7.
- 25 - Laguna C, Martín B, Torrijos A, García-Melgares ML, Febrer I.
[Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis]. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2006;97: 177–185. pmid:16796964
- 26 - irginia Velasco-Tirado, Montserrat Alonso-Sardón, Adriana Cosano-Quero, Ángela Romero-Alegría, Leire Sánchez-los Arcos, Amparo López-Bernus, Javier Pardo-Lledías, Moncef Belhassen-García ; Life-threatening dermatoses: Stevens Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. Impact on the Spanish public health system (2010-2015) ; *PLOS ONE* ; June 18, 2018
- 27 - Roujeau JC.
Syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson. *Encyclopédie Orphanet*. Juin 2007 ;57 : 1165-70

- 28 - Chung WH, Hung SI, Hong HS, Hsieh MS, Yang LC, Ho HC, et al.
Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004;428:486.
- 29 - Lochareernkul C, Loplumlert J, Limotai C, Korkij W, Desudchit T, et al.
Carbamazepine and phenytoin induced Stevens-Johnson syndrome is associated with HLA-B*1502 allele in Thai population. *Epilepsia* 2008;49:2087–91.
- 30 - Tassaneeyakul W, Tiamkao S, Jantararoungtong T, Chen P, Lin SY, Chen WH, et al.
Association between HLA-B*1502 and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions in a Thai population. *Epilepsia* 2010;51:926–30.
- 31 - Ding WY, Lee CK, Choon SE.
Cutaneous adverse drug reactions seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *Int J Dermatol* 2010;49:834–41.
- 32 - Mehta TY, Prajapati LM, Mittal B, Joshi CG, Sheth JJ, Patel DB, et al.
Association of HLA-B*1502 allele and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome among Indians. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009;75:579–82.
- 33 - Lonjou C, Borot N, Sekula P, Ledger N, Thomas L, Halevy S, et al.
A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenomics* 2008;18:99–107
- 34 - Lonjou C, Thomas L, Borot N, Ledger N, de Toma C, LeLouet H, et al.
A marker for Stevens-Johnson syndrome: ethnicity matters. *Pharmacogenomics* 2006;6:265–8
- 35 - Alfirevic A, Jorgensen AL, Williamson PR, Chadwick DW, Park BK, Pirmohamed M.

- HLA-B locus in caucasian patients with carbamazepine hypersensitivity. *Pharmacogenomics* 2006;7:813–8.
- 36 - Ikeda H, Takahashi Y, Yamazaki E, Fujiwara T, Kaniwa N, Saito Y, et al. HLA class I markers in Japanese patients with carbamazepine-induced cutaneous adverse reactions. *Epilepsia* 2010;51:297–300.
- 37 - Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, Matsunaga K, Tohkin M, Kurose K, et al. HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necro-lysis. *Pharmacogenomics* 2008;9:1617–22.
- 38 - Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:4134–9.
- 39 - Yang F, Xuan J, Chen J, Zhong H, Luo H, Zhou P, et al. HLA-B*59:01: a marker for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis caused by methazolamide in Han Chinese. *Pharmacogenomics J* 2016;16:83–7.
- 40 - McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, Farrell JJ, Kasperaviciute D, et al. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med* 2011;364:1134–43.
- 41 - Ozeki T, Mushiroda T, Yowang A, Takahashi A, Kubo M, et al. Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Hum Mol Genet* 2011;20:1034–41.
- 42 - Lonjou C, Borot N, Sekula P, Ledger N, Thomas L, Halevy S, et al. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics* 2008;18:99-107.

- 43 - A.-P. Villani, M. Vocanson, L. Laoubi, D. Jullien, F. Bérard, et al
Nécrolyse épidermique toxique : physiopathologie et avancéesthérapeutiques,
Revue française d'allergologie 57 (2017) 418–425
- 44 - Le Cleach L, Delaire S, Boumsell L, Bagot M, Bourgault-Villada I, et al.
Blister fluid T lymphocytes during toxic epidermal necrolysis are functional
cytotoxic cells which express human natural killer (NK) inhibitory receptors.
Clin Exp Immunol 2000;119:225–30.
- 45 - Kohanim S, Palioura S, Saeed HN, et al:
Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis ; A Comprehensive
Review and Guide to Therapy. I. Systemic Disease. Ocul Surf 2016; 14: 2-19.
- 46 - Dodiuk-Gad RP, Chung WH, Valeyrie-Allanore L, Shear NH:
Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: An Update. Am J
Clin Dermatol 2015; 16: 475 - 493.
- 47 - Tohyama M, Hashimoto K:
Immunological mechanisms of epidermal damage in toxic epidermal
necrolysis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2012; 12: 376-382.
- 48 - Julien Serrier, Juliette Charpy, Maxime Cravat, et al
Diagnostic de l'hypersensibilité retardée : des mécanismes immunologiques aux
tests de diagnostic in vivo et in vitro ; revue francophone des laboratoires ; n°
521 ; avril 2020 p : 52-62
- 49 - Schrijvers R, Gilissen L, Chiriac AM, Demoly P.
Pathogenesis and diagnosis of delayed-type drug hypersensitivity reactions,
from bedside to bench and back. Clinical and translational allergy 2015, 5:31.
- 50 - Wolfram Hoetzenecker , Tarun Mehra , Ieva Saulite , et al
Toxic epidermal necrolysis ; F1000Research 2016, 5(F1000 Faculty Rev):951 p
1-9

- 51 - Pichler WJ.
Direct T-cell stimulations by drugs—bypassing the innate immune system.
Toxicology 2005; 209(2): 95–100.
- 52 - Yuri Kinoshita and Hidehisa Saeki
A Review of the Pathogenesis of Toxic Epidermal Necrolysis ;*J Nippon Med Sch* 2016; 83 (6) p 216-222
- 53 - Pichler WJ.
Pharmacological interaction of drugs with antigenspecific immune receptors: the p-i concept. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2: 301–305.
- 54 - Zanni MP, von Greyerz S, Schnyder B et al.
HLA-restricted, processing-and metabolism-independent pathway of drug recognition by human alpha beta T lymphocytes. *J Clin Invest* 1998; 102: 1591–1598.
- 55 - Schnyder B, Mauri-Hellweg D, Zanni M, Bettens F, Pichler WJ.
Direct, MHC-dependent presentation of the drug sulfamethoxazole to human alphabeta T cell clones. *J Clin Invest* 1997; 100: 136–141.
- 56 - Madden DR, Gorga JC, Strominger JL, Wiley DC.
The structure of HLA-B27 reveals nonamer self-peptides bound in an extended conformation. *Nature* 1991; 353: 321–325.
- 57 - Illing PT, Vivian JP, Dudek NL et al.
Immune self-reactivity triggered by drug-modified HLA-peptide repertoire. *Nature* 2012; 486: 554–558.
- 58 - Itoh N, Yonehara S, Ishii A et al.
The polypeptide encoded by the cDNA for human cell surface antigen Fas can mediate apoptosis. *Cell* 1991; 66: 233–243.
- 59 - Suda T, Takahashi T, Golstein P, Nagata S.
Molecular cloning and expression of the Fas ligand, a novel member of the tumor necrosis factor family. *Cell* 1993; 75: 1169–1178.

- 60 - Viard I, Wehrli P, Bullani R et al.
Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998; 282: 490–493.
- 61 - 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; 162: 1515– 1520.
- 62 - Kaspar AA, Okada S, Kumar J et al.
A distinct pathway of cellmediated apoptosis initiated by granulysin. *J Immunol* 2001; 167: 350–356.
- 63 - Krensky AM, Clayberger C.
Biology and clinical relevance of granulysin. *Tissue Antigens* 2009; 73: 193–198.
- 64 - Chung WH, Hung SI, Yang JY et al.
Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med* 2008; 14: 1343–1350.
- 65 - Bots, M. et Medema, J. P.,
« Granzymes at a glance », *Journal of Cell Science*,-décembre 2006, p. 5011–5014
- 66 - Podack ER, Konigsberg PJ.
Cytolytic T cell granules. Isolation, structural, biochemical, and functional characterization. *J Exp Med* 1984; 160: 695–710.
- 67 - Nassif A, Bensussan A, Dorothee G et al.
Drug specific cytotoxic T-cells in the skin lesions of a patient with toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 728–733.
- 68 - Lowin B, Peitsch MC, Tschopp J.

- Perforin and granzymes: crucial effector molecules in cytolytic T lymphocyte and natural killer cell-mediated cytotoxicity. *Curr Top Microbiol Immunol* 1995; 198: 1–24.
- 69 - Lim LH, Pervaiz S.
Annexin 1: the new face of an old molecule. *FASEB J* 2007; 21: 968–975.
- 70 - Perretti M, D'Acquisto F.
Annexin A1 and glucocorticoids as effectors of the resolution of inflammation. *Nat Rev Immunol* 2009; 9(1): 62–70.
- 71 - Saito N, Qiao H, Yanagi T et al.
An annexin A1-FPR1 interaction contributes to necroptosis of keratinocytes in severe cutaneous adverse drug reactions. *Sci Transl Med* 2014; 6: 245ra95.
- 72 - Chung WH, Hung SI.
Recent advances in the genetics and immunology of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrosis. *J Dermatol Sci* 2012; 66: 190–196.
- 73 - Tapia B, Padial A,
Sanchez-Sabate E et al. Involvement of CCL27- CCR10 interactions in drug-induced cutaneous reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 335–340.
- 74 - Yang Y, Li F, Du J, Shen Y, Lin J, Zhu X, Luo X, Liang J, Xu J:
Variable levels of apoptotic signal-associated cytokines in the disease course of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Australas J Dermatol* 2016; doi: 10.1111/ajd.12462.
- 75 - Hari Y, Frutig-Schnyder K, Hurni M et al.
T cell involvement in cutaneous drug eruptions. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1398–1408.
- 76 - Hanafusa T, Azukizawa H, Matsumura S, Katayama I.
The predominant drug-specific T-cell population may switch from cytotoxic T cells to regulatory T cells during the course of anticonvulsant-induced hypersensitivity. *J Dermatol Sci* 2012; 65: 213–219.

- 77 - Azukizawa H, Sano S, Kosaka H, Sumikawa Y, Itami S.
Prevention of toxic epidermal necrolysis by regulatory T cells. *Eur J Immunol* 2005; 35: 1722–1730.
- 78 - Takahashi R, Kano Y, Yamazaki Y, Kimishima M, Mizukawa Y, Shiohara T.
Defective regulatory T cells in patients with severe drug eruptions: timing of the dysfunction is associated with the pathological phenotype and outcome. *J Immunol* 2009; 182: 8071–8079.
- 79 - Azukizawa H, Kosaka H, Sano S et al.
Induction of T-cell-mediated skin disease specific for antigen transgenically expressed in keratinocytes. *Eur J Immunol* 2003; 33: 1879–1888.
- 80 - Louten J, Boniface K, de Waal Malefyt R:
Development and function of TH17 cells in health and disease. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1004-1011.
- 81 - Teraki Y, Kawabe M, Izaki S.
Possible role of TH17 cells in the pathogenesis of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 907–909.
- 82 - Mercedes E. Gonzalez
Syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique ; le manuel MSD 2017
- 83 - Wetterwald E, Chosidow O, Bachot N, Roujeau JC.
Syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique). *EncyclMéd Chir, Dermatologie*, 98-270-A10, 2001, 13 p.
- 84 - Maja Mockenhaupt,
Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: clinical patterns, diagnostic considerations, etiology, and therapeutic management ; *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 01 Mar 2014, 33(1):10-16

- 85 - 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;128(1):35-44.
- 86 - Dobrosavlijevic D, Milinkoic MV, Nikolic MM.
Toxic epidermal necrolysis following morbilli-parotitis-rubella vaccination. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999;13:59-61.
87. Ball R, Ball LK, Wise RP, Braun MM, Beeler JA, Salive ME.
Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis after vaccination: reports to the vaccine adverse event reporting system. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:219-23.
88. Stevens D, Swift PG, Johnston PG, Kearney PJ, Corner BD, Burman D. *Mycoplasma pneumoniae* infections in children. *Arch Dis Child* 1978;53:38-42.
89. Fournier S, Bastuji-Garin S, Mentec H, Revuz J, Roujeau JC.
Toxic epidermal necrolysis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14:558-9.
90. Grieb G, Alazemi M, Das R, Dunda SE, Fuchs PC, Pallua N. A rare case of toxic epidermal necrolysis with unexpected fever resulting from dengue virus. *Case Rep Dermatol* 2010;2: 189-94.
91. Khalaf D, Toema B, Dabbour N, Jehani F.
Toxic epidermal necrolysis associated with severe cytomegalovirus infection in a patient on regular hemodialysis. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2011;3:e2011004.
92. Baldwin BT, Lien MH, Khan H, Siddique M.
Case of fatal toxic epidermal necrolysis due to cardiac catheterization dye. *J Drugs Dermatol* 2010;9:837-40.

93. Garza A, Waldman AJ, Mamel J.
A case of toxic epidermal necrolysis with involvement of the GI tract after systemic contrast agent application at cardiac catheterization. *Gastrointest Endosc* 2005;62:638-42.
- 94 - Roujeau JC, Guillaume JC, Fabre JP, Penso D, Fléchet ML, Girre JP.
Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). Incidence and drug etiology in France, 1981-1985. *Arch Dermatol* 1990;23:1039-58.
- 95 - Robert A. Schwartz, MD, McDonough, et al
Toxic epidermal necrolysis Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis ;*J AM ACAD DERMATOL* AUGUST 2013 ; VOLUME 69, NUMBER 2
- 96 - Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, Dunant A, et al.
ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. *Clin Pharm Ther* 2010; 88:60-8.
- 97 - Grace Obeid , Laurence Valeyrie-Allanore ,and Pierre Wolkenstein
Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) and Stevens-Johnson Syndrome (SJS) ;
European Handbook of Dermatological Treatments, 971 DOI 10.1007/978-3-662-45139-7_98, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015
- 98 - Katie D. White, MD, et al
SJS/TEN 2017: Building Multidisciplinary Networks to Drive Science and Translation ; *J ALLERGY CLIN IMMUNOL PRACT* VOLUME 6, NUMBER 1 ; p39-67
- 99 - Barbaud A.
Toxidermies avec manifestations systémiques. In : Bessis D, Francès C, Guillot B, Guilhou JJ, édés, *Dermatologie et Médecine*, vol. 1 : Manifestations dermatologiques des connectivites, vasculites et affections systémiques apparentées. Springer-Verlag France, 2006 : 18.1-18.15.

- 100 - Anthony Wong , Andrey Augusto Malvestitir, et al
Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review ; ev Assoc
Med Bras 2016; 62(5):468-473
- 101 - Anthony J. Mancini, Daniel P. Krowchuk ;
Dermatologie de l'enfant 2019, Elsevier Masson SAS. P 613-617
- 102 - A.-P. Villani et al.
Nécrolyse épidermique toxique : physiopathologie et avancées thérapeutiques
Revue française d'allergologie 57 (2017) 418–425
- 103 - Roujeau JC, Stern RS.
Severe adverse cutaneous reactions to drugs. N Engl J Med 1994 ; 331:1272-
1285.
- 104 - Harr and French
Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. Orphanet Journal
of Rare Diseases 2010 5:39.
- 105 - Alerhand et al
SJS and TEN in Pediatric Population ; Pediatric Emergency Care • Volume 32,
Number 7, July 2016 ; p 472-478
- 106 - 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.
- 107 - Valeyrie-Allanore L, Roujeau J.-C.
Syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique). EMC (Elsevier Masson
SAS, Paris), Dermatologie, 98-270-A-10, 2007.
- 108 - Pierre Wolkenstein, Saskia Oro, Olivier Chosidow, Tu-Anh Duong et al
Nécrolyse épidermique Syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell ; Protocole
National de Diagnostic et de Soins (PNDS), HAS, France ; Octobre 2017 ;
disponible sur : [https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-
01/ald_31_pnds_sjs_lyell_web.pdf](https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-01/ald_31_pnds_sjs_lyell_web.pdf)

- 109 - Pruitt BA Jr.
Burn treatment for the unburned. JAMA. 1987;257(16):2207-8.
- 110 - . Palmieri TL, Greenhalgh DG, Saffle JR, Spence RJ, et al
A multicenter review of toxic epidermal necrolysis treated in U.S. burn centers at the end of the twentieth century. J Burn Care Rehabil. 2002;23(2):87-96
- 111 - Estrella-Alonso A, Aramburu JA, González-Ruiz MY et al
Toxic epidermal necrolysis: a paradigm of critical illness ; Rev Bras Ter Intensiva. 2017;29(4):499-508
- 112 - Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC.
Toxic epi-dermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal ofcausative drugs decrease the risk of death? Arch Dermatol 2000;136:323–7.
- 113 - Mayes T, Gottschlich M, Khoury J, Warner P, Kagan R
(2008) Energy requirements of pediatric patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Nutr Clin Pract 23: 547-50
- 114 - Saskia Oro, Nicolas de Prost, et al
Nécrolyse épidermique ; Orphanet Urgences ; Orphanet 2019
- 115 - 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.
- 116 - Prins C, Kerdel FA, Padilla RS, Hunziker T, Chimenti S, Viard I, et al.
Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. Arch Dermatol 2003;139:26–32.[53]

- 117 - French LE, Trent JT, Kerdel FA.
Use of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: our current understanding. *Int Immunopharmacol* 2006;6:543–9.
- 118 - Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Brochard L, Ortonne N, et al.
Open trial of ciclosporin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 2010;163:847–53.
- 119 - By Adeola Kosoko, MD, and Brent Kaziny, MD
Recognize Pediatric Toxic Epidermal Necrolysis Symptoms, Manage Disease
February 11, 2015
- 120 - Staphylococcal scalded skin syndrome images ; <https://dermnetnz.org/>2018
- 121 - Dr Diana Purvis,
Dermatology Registrar, Green Lane Hospital, Auckland, New Zealand, 2008.
Updated by Hon Assoc Prof Amanda Oakley, Dermatologist, Hamilton, New Zealand, September 2015; <https://dermnetnz.org/>
- 122 - 2020 American Heart Association. DS16236 6/20
- 123 - Rakotoarison I ; Andriatahina T et al
Un cas d'érythème pigmenté fixe bulleux étendu chez un enfant consécutif à une automédication ; *Rev. Malg. Ped.* 2018;1(2):67-71
- 124 – Gérard Lorette ; Gabriella Georgesco
Dermatose bulleuse à IgA linéaires Linear IgA bullous dermatosis ; *La Presse Médicale* Volume 39, Issue 10, October 2010, Pages 1076-1080
- 125 - S.Ingen-Housz-Oro
Dermatose à IgA linéaire : revue de la littérature Linear IgA bullous dermatosis:
A review ; *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* Volume 138, Issue 3,
March 2011, Pages 214-220
- 126 - Ana Laura Casuriaga Lamboglia et al

Pemphigus vulgaris in pediatrics: A case report ; Rev. chil. pediatr. vol.89 no.5
Santiago Oct. 2018

127 - Daniel M. Peraza , MD,

Geisel School of Medicine at Dartmouth University Last full review/revision
Jun 2019| Content last modified Jun 2019 ; msdmanuals.com

128 - Dr Peggy Chen,

Dermatology Registrar, Middlemore Hospital, Auckland, New Zealand; Chief
Editor: Dr Amanda Oakley, Dermatologist, Hamilton, New Zealand, March
2014.<https://dermnetnz.org/>

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 عضوة في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - < وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلتنا صحة مريضه هدفي 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 بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسمتا بالله.
- والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 242

سنة: 2020

انحلال البشرة السمي عند الأطفال:

التسبب المرضي والعلاج

أطروحة

قدمت ونوقشت يوم:

من طرف

السيد اليعقوبي معاذ

المزداد في 24 نونبر 1990 بالقنيطرة

لنيل شهادة دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: انحلال البشرة السمي، متلازمة ليل، متلازمة ستيفنز جونسون، انحلال البشرة، الطفل، التسبب في الأمراض، الفيزيولوجيا المرضية، التشخيص، العلاج.

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد عبد العالي بنتهيلة

أستاذ في طب الأطفال

مشرفة

السيدة فاطمة جابويريك

أستاذة في طب الأطفال

أعضاء

السيدة سعيدة طلال

أستاذة في علم الكيمياء الحيوية

السيد ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة