

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2013

Thèse N° 087/13

PRISE EN CHARGE DU SYNDROME DE LYELL EN REANIMATION

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 14/05/2013

PAR

Mr. BECHRI IBRAHIM
Né le 09/09/1986 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

NECROLYSE EPIDERMIQUE TOXIQUE-SCORE DE SCORTEN-IMMUNOGLOBULINES

JURY

- M. KANJAA NABIL PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur d'anesthésie réanimation
- M. KHATOUF MOHAMMED.....
Professeur d'anesthésie réanimation
- Mme. MERNISSI FATIMA ZAHRA } JUGES
Professeur de dermatologie
- Mme. BONO WAFAA.....
Professeur de médecine interne
- M. BOUKATTA BRAHIM..... MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant d'anesthésie réanimation

SOMMAIRE

INTRODUCTION	10
MATERIELS ET METHODES	12
I. Matériels	13
A. Critères d'inclusion :	13
B. Critères d'exclusion :	13
II. Méthodes	13
III. Fiche d'exploitation:	16
RESULTATS	21
I. Données épidémiologiques :	22
A. Répartition selon l'âge :	22
B. Répartition selon le sexe :	22
C. Antécédents -Terrain :	23
II. Circonstances de la prise médicamenteuse :	24
A. Médicaments incriminés :	24
B. Associations médicamenteuses :	25
C. Prescription :	25
D. Posologie :	25
E. La durée de prise médicamenteuse:	26
F. Imputabilité :	26
III- La symptomatologie	28
A. Délai d'apparition des symptômes :	27
B. Signes cliniques à l'admission:	28
1. L'état hémodynamique	28
2. Signes respiratoires :	29
3. La température :	30

4. Atteinte cutanée à l'admission :	31
5. Atteinte muqueuse :	36
IV. Données biologiques :	39
□ Hémogramme :	39
□ C-réactif protéine :	40
□ Fonction rénale :	41
□ Bilan hépatique :	42
VI. Radiographie thoracique :	44
VII. Biopsie cutanée :	44
VIII. Traitement :	44
A. Arrêt du médicament suspect.	44
B. Mise en condition :	44
C. Prise en charge hémodynamique :	45
D. Prise en charge respiratoire :	46
E. Soins locaux :	49
F. L'analgésie :	49
G. Prise en charge nutritionnelle :	50
H. Anticoagulation préventive :	51
IX. Diagnostic de gravité :	51
X. Evolution-Complications :	52
A. Complications :	52
1. Les complications infectieuses :	52
a) Les sites infectieux :	52
b) Les germes incriminés :	52
c) Profil bactériologique en fonction du site infectieux :	53
d) Antibiothérapie :	54
2. Les complications hémodynamiques :	55
3. Les complications rénales :	56

4.	Les complications hématologiques : -----	56
B.	Devenir des patientes :-----	57
1.	Durée d'hospitalisation :-----	57
2.	Evolution favorable : -----	57
3.	Mortalité :-----	58
DISCUSSION	-----	59
I.	Nosologie : -----	60
II.	Physiopathologie : -----	63
III.	Conséquences de l'épidermolyse extensive : Le « syndrome de détresse cutanée aiguë » -----	67
A.	Pertes liquidiennes : -----	67
B.	Infection : -----	68
C.	Troubles de la thermorégulation :-----	69
D.	Augmentation de la consommation énergétique :-----	69
E.	Anomalies immunologiques : -----	70
IV.	Incidence: -----	71
V.	Terrain et facteurs de risque: -----	71
A.	Terrain :-----	71
1.	Facteur génétique : -----	71
2.	Le sexe :-----	72
3.	L'âge :-----	73
B.	Facteurs de risque : -----	74
1.	NET et virus de l'immunodéficience humaine (SIDA) : -----	74
2.	Greffe de moelle osseuse allogénique :-----	75
3.	Nécrolyse épidermique toxique et lupus :-----	75
4.	Autres associations :-----	76
5.	NET et corticothérapie au long cours :-----	76
VI.	CAUSES: -----	77

A. Médicaments responsables:-----	77
B. L'imputabilité : -----	80
1. Chronologiques :-----	80
2. Sémiologiques :-----	81
3. Bibliographiques :-----	81
VII. Diagnostic positif :-----	85
A. Clinique:-----	85
1. Lésions cutanées :-----	85
2. Atteinte muqueuse :-----	89
B. Examen histologique:-----	90
V- TRAITEMENT :-----	92
A. Traitement symptomatique :-----	92
1. Arrêt du ou des médicaments suspects :-----	92
2. Réhydratation :-----	93
3. Contrôle de la douleur :-----	97
a. Evaluation de la douleur :-----	97
b. Prise en charge de la douleur :-----	97
4. Apports nutritionnels :-----	98
a. Choix de la voie de nutrition digestive versus intraveineuse :-----	98
b. Besoins en énergie et macronutriments :-----	99
c. Besoins en micronutriments (oligoéléments et vitamines) :-----	102
5. Prévention des infections :-----	103
6. Réchauffement :-----	104
7. Autres mesures :-----	105
B. Traitement local :-----	105
1. Principe des soins cutanés :-----	106
2. Principes des soins muqueux:-----	106
3. Bains :-----	107

C.	Traitement de fond :-----	108
1.	La corticothérapie :-----	108
2.	Les immunoglobulines intraveineuses (IGIV) :-----	110
3.	La thalidomide :-----	112
4.	La cyclosporine :-----	112
5.	Autres traitements spécifiques :-----	112
D.	Traitement des séquelles :-----	113
E.	Nécrolyse épidermique toxique et utilisation future des médicaments :-----	114
VIII.	Complications :-----	115
A.	Signes généraux :-----	115
B.	Atteinte respiratoire :-----	116
C.	Atteinte digestive :-----	118
D.	Atteinte rénale :-----	119
E.	Anomalies hématologiques :-----	120
VIII-	Evolution et séquelles:-----	121
1.	Séquelles oculaires :-----	122
2.	Séquelles génitales :-----	122
IX-	Pronostic:-----	123
X-	DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :-----	125
A.	Épidermolyse staphylococcique :-----	125
B.	« Toxic shock syndrome » (TSS) :-----	125
C.	Autres accidents médicamenteux cutanés :-----	126
D.	Brûlures et bulles chez les patients comateux :-----	126
E.	Autres diagnostics différentiels :-----	127
	CONCLUSION-----	128
	RESUME-----	130
	Protocole de prise en charge du syndrome de Lyell-----	130
	BIBLIOGRAPHIE-----	137

ABREVIATIONS

AAP	: Alanine–aminopeptidase
AINS	: Anti–inflammatoires non stéroïdiens
ALAT	: Alanine amino transferase
ASAT	: Aspartate amino transférase
BLSE	: Bêtalactamases à spectre étendu
BSA	: Body surface area
C3G	: Céphalosporine de troisième génération
CD	: Cluster de différenciation
CLA	: Cutaneous leukocyte antigen
CRP	: C–réactif protéine
DIGAL	: Dermatoses bulleuses à immunoglobulines A linéaires
E. Coli	: Escherichia Coli
EER	: Epuration extra–rénale
EP	: Erythème polymorphe
EPF	: Erythème pigmenté fixe
Fas–L	: Fas Ligand
GCS	: Glasgow coma scale
GB	: Globules Blancs
G–CSF	: Granulocyte–colony stimulating factor
GVH	: Greffon contre l’hôte
HTA	: Hypertension artérielle

Hb	: Hémoglobine
HLA	: Human leukocyte antigen
IFD	: Immunofluorescence directe
IGIV	: Immunoglobulines intraveineuses
IL	: Interleukine
ILC	: Infection liée au cathéter
LT	: Lymphocytes T
NAG	: N-acétyl- D-glucosaminidase
NET	: Nécrolyse épidermique toxique
NK	: Natural Killer
NTA	: nécrose tubulaire aiguë
PAS	: Pression artérielle systolique
PCA	: Patient control Analgesia
PEAG	: Pustulose exanthématique aiguë généralisée
PQ	: Plaquettes
RAA	: Rhumatisme articulaire aigu
SAMU	: Service d'aide médicale urgente
SC	: Surface corporelle
SCAR	: Severe Cutaneous Adverse Reactions
SDRA	: Syndrome de détresse respiratoire aiguë
SJS	: Stevens-Johnson syndrome
SSSS	: staphylococcal scalded skin syndrome
TNF	: Tumor necrosis factor

TP : Taux de prothrombine

TRAIL : TNF-related apoptosis-inducing ligand

TSS : Toxic shock syndrome

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

INTRODUCTION

La nécrolyse épidermique toxique (NET) ou syndrome de Lyell constitue la forme la plus grave des toxidermies. Elle se caractérise cliniquement par un exanthème généralisé avec un décollement cutané supérieur à 30% de la surface corporelle, à la différence du syndrome de Stevens–Johnson (SJS) qui touche moins de 10% de la surface corporelle. [1]

Son incidence est faible (0,1%), mais elle s'accompagne d'une mortalité élevée qui varie entre 25 et 50%. [2–3–4]

Les sulfamides, les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), les anticonvulsivants et l'allopurinol constituent les médicaments les plus souvent incriminés. [1]

La physiopathologie reste mal connue, liée à un processus immunologique probablement cytotoxique à médiation cellulaire. Le traitement, essentiellement symptomatique, est au mieux conduit en unité de soins intensifs. [5]

L'objectif de ce travail est de déterminer les particularités épidémiologiques cliniques, paracliniques, les moyens thérapeutiques, la morbi-mortalité liée à ce syndrome et l'intérêt de la déclaration à la pharmacovigilance.

MATERIELS

ET METHODES

I. Matériels

A. Critères d'inclusion :

Dans notre étude on a inclus tous les patients âgés de plus de 16ans, pris en charge au service de réanimation polyvalente du CHU Hassan II de Fès, pour un syndrome de Lyell.

B. Critères d'exclusion :

Ils ont été exclus de cette étude, les cas du syndrome de Stevens Johnson et de chevauchement.

II. Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective, portant sur 8 cas de syndrome de Lyell, pris en charge sur une période s'étalant de janvier 2007 au décembre 2012, par le service de réanimation polyvalente du CHU Hassan II de Fès.

Les paramètres recueillis et analysés sont : cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs, et qui ont été exploités à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie.

Pour l'étude de l'imputabilité médicamenteuse, on a utilisé la méthode française élaborée par B.Bégaud (tableau I).

Tableau I : Imputabilité intrinsèque selon la méthode française : [6]

Critères chronologiques	Délai d'apparition de l'événement						
	Très suggestif			Compatible			Incompatible
Évolution après arrêt du médicament :							
Suggestive	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
Non concluante	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
Non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0
	R	I	N	R	I	N	

Critères sémiologiques	Sémiologie clinique ou paraclinique						
	Évocatrice			Autres éventualités			
Explication non médicamenteuse :							
Absente (bilan approprié)	S3	S3	S1	S3	S2	S1	
Possible (présente ou non recherchée)	S3	S2	S1	S3	S1	S1	
	P	A	N	P	A	N	

Score d'imputabilité intrinsèque	Sémiologie		
	S1	S2	S3
Chronologie			
C0	10	10	10
C1	11	11	12
C2	11	12	13
C3	13	13	14

- Réadministration du médicament : R : récurrence de l'événement ; I : incertaine (pas de réintroduction ou réaction non évaluable) ; N: réintroduction sans récurrence
- C : chronologie, vraisemblable (C3), plausible (C2), douteuse (C1) ou excluant le rôle du médicament (C0)
- Examen complémentaire en faveur du rôle causal du médicament; P : confirmatif, A: Non effectué ou non disponible ; N: examen complémentaire négatif
- S : sémiologie, vraisemblable (S3), plausible (S2), douteuse (S1)
- I : imputabilité intrinsèque, très vraisemblable (I4), vraisemblable (I3), plausible (I2), douteuse (I1), exclue (I0)

La gravité a été évaluée grâce au score de Scorten [7]:

Tableau II : Score de Scorten :

Paramètres clinico-biologiques (1 point/item)	Scorten	Mortalité prévue
-Age > 40 ans	0-1	3,2 %
-Fréquence cardiaque >120/mn	2	12,2 %
-Cancer/hémopathie	3	35,3 %
-Surface décollée à J0 >10%	4	58,3 %
-Urée >0,28g/L	≥5	90 %
-Bicarbonates <20 mmol/L		
-Glycémie >2,5 g/L		

III. Fiche d'exploitation:

I- Identité :

-Nom : Prénom : IP :

-Age :

-Sexe : F/ M

-Date d'hospitalisation du au

II- Antécédents:

-**Médicaux** (début, traitement):

-**Chirurgicaux** :

-**Familiaux** :

-**Réaction allergique non cutanée** : oui non inconnu

Si oui préciser ;

-**Toxidermie** : oui non inconnu

Si oui, lesquelles :

-**Statut HIV** : oui non inconnu

III-) Interrogatoire médicamenteux dans les 2 mois avant l'hospitalisation :

Médicament	DCI	Indication	Posologie	Date de prise		Prise antérieure
				Du	Au	
Médicament 1 (Incriminé)						
Médicament 2						
Médicament 3						
Médicament 4						
Médicament 5						
Médicament 6						

-**Délai d'apparition des symptômes** :

IV-) L'examen à l'admission : date :

1-)Examen général :

GCS : Pouls :TA :FR :Saturation :
Température min / max :°C

2-)Examen dermatologique :

a/ Erythème : oui non% cutané

- Maculo-papuleux/morbiliforme : oui

b/ Lésions en cocarde : oui non

Distribution : Diffuse Tronc Palmo-plantaire : Autre.....

c/ Bulles : oui non

Date de première bulle :

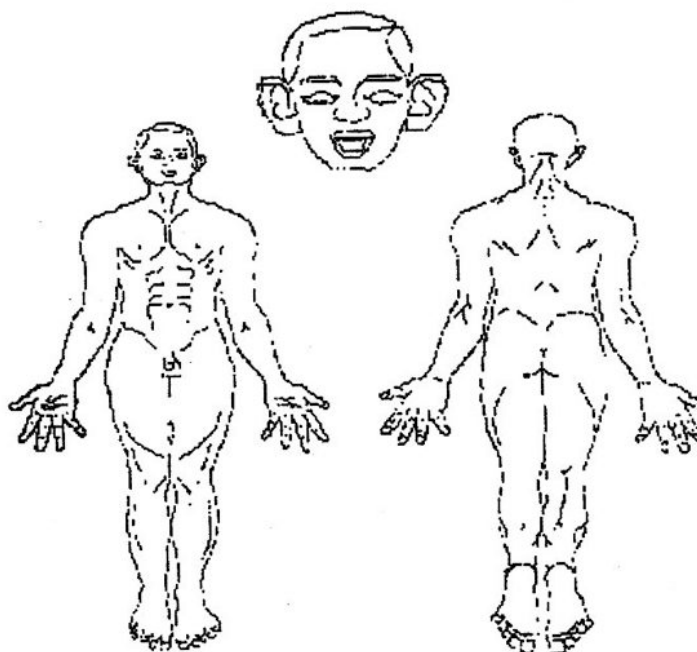
d/ Nikolsky : oui non

Date de début :

e/ Décollement de plus de 5 cm : oui non

f/ Surface décollée + décollable (Nikolski +) :% de surface cutanée

(Remplir en grisant les zones atteintes)



3-)Examen des muqueuses:

a/ Conjonctive : oui non

Si oui type atteinte : érythème conjonctivite kératite brides

b/ Erosions nasales : oui non

c/ Atteinte orale oui non

Alimentation possible : oui non

Site : Lèvres Gencives Langue Palais Muqueuse

jugale Type : Enanthème Bulles Erosions Autres :.....

d/ Atteinte génitale : oui non

Site : Bourses/Gdes lèvres Fourreau/Ptes lèvres Gland/vagin

Type : Enanthème Bulles Erosions Autres :.....

4-) Reste de l'examen clinique

1/ Cardio-vasculaire :

.....

2/ Pulmonaire :

.....

3/ Abdominal :

.....

4/ Neurologique :

.....

5/ Adénopathies, autres :

.....

V-) Paraclinique :

1-) Bilan biologique :

-Hb : -PQ : -CRP : -GB:

-Urée : -Créat : -Glycémie :

-GOT : -GPT : -Na+ : -K+:.....

-TP : -Troponine : -Autre :

2-) Radiographie du Thorax : Normale Anormale

Anomalie :

3-)Gaz du sang : oui non

pH:PaO2:PCO2:HCO3- :

Scorten à J0 (1 pt/item) :

Age > 40 ans

Fréquence cardiaque >120/mn

Cancer/hémopathie

Surface décollée à J0 >10%

Urée >0,28g/L

Bicarbonates <20 mmol/L

Glycémie >2,5 g/L

VI-) Evolution :

Scorten J0 : Maximal :date :

Amélioration: oui non

Complications : oui non

Sepsis oui non

.....
Insuffisance rénale oui non

.....
Infection urinaire oui non

.....
Pneumopathie oui non

.....
Complications hématologiques oui non

.....
Choc septique oui non

.....
Autre : oui non

.....
Décès : oui non

Cause du décès :

.....

VII-) Traitement :

1-)Arrêt du médicament suspect.

2-)Traitement symptomatique :

- Réhydratation
- Apport nutritionnel
- Contrôle de la douleur
 - Protocole de morphine OUI NON

3-)Soins locaux :

.....

.....

.....

4-)Mise en route d'un traitement spécifique

OUI NON

Si OUI

-Nature :

-Dose :

-Durée prévue :

5-)Antibiothérapie: OUI NON

Famille :

6-)Ventilation mécanique : OUI NON

7-)Remise d'une carte d'allergie oui non

RESULTATS

I. Données épidémiologiques :

A. Répartition selon l'âge :

Différentes tranches d'âge sont retrouvées dans notre étude avec un âge moyen de 53 ans et des extrêmes entre 26 et 80 ans.

6 patients avaient un âge supérieur à 40 ans.

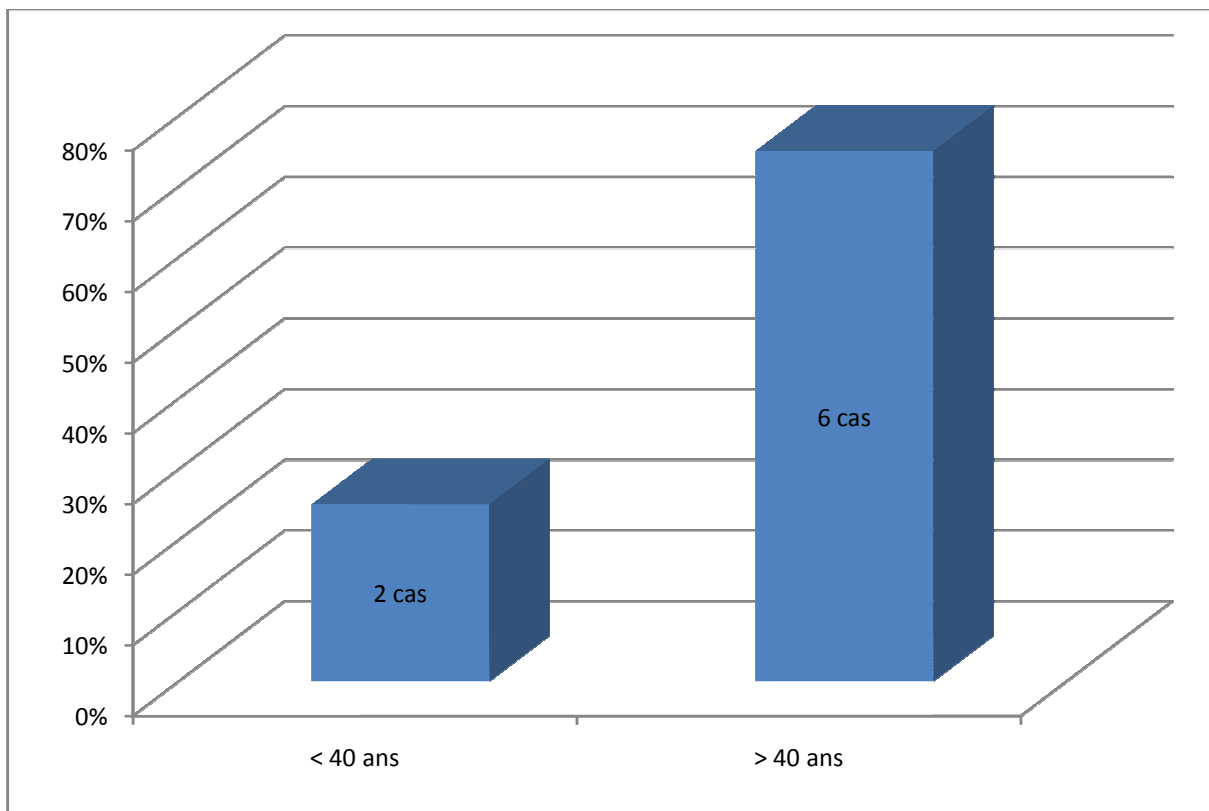


Fig. 1 : Répartition des patients selon les tranches d'âge

B. Répartition selon le sexe :

Dans notre série, tous les patients sont de sexe féminin.

C. Antécédents –Terrain :

Aucun antécédent allergique ou d'accident médicamenteux antérieur n'as été retrouvé.

Un seul facteur prédisposant a été retrouvé chez une patiente utilisant un anti épileptique (phénobarbital).

Tableau III: Antécédents des patients :

Patients	Médicament Incriminé	Antécédent
I	Aspirine	-
II	Allopurinol	HTA+Goutte
III	Extencilline	RAA
IV	Sulfaméthoxazole	-
V	Sulfaméthoxazole	-
VI	phénobarbital	-
VII	Diclofénac	HTA
VIII	Indométacine	-

II. Circonstances de la prise médicamenteuse :

A. Médicaments incriminés :

Les médicaments incriminés étaient :

L'acide acétylsalicylique, l'allopurinol, la benzathine benzylpénicilline, le phénobarbital, l'indométacine, le diclofénac et le Sulfaméthoxazole- triméthoprimé dans 2 cas.

Tableau IV: Motif de la prise médicamenteuse :

Patients	Médicament Incriminé	Motif de la prise médicamenteuse
I	Aspirine	Céphalées
II	Allopurinol	Hyperuricémie
III	Extencilline	RAA
IV	Sulfaméthoxazole	Gastro-entérite
V	Sulfaméthoxazole	Gastro-entérite
VI	phénobarbital	Epilepsie
VII	Diclofénac	Arthralgie du coude
VIII	Indométacine	Gonalgies

B. Associations médicamenteuses :

3 patientes avaient pris plusieurs médicaments.

Tableau V : Les médicaments reçus :

Patients	Médicament Incriminé	Autres médicaments reçus
I	Aspirine	Amoxiciline
II	Allopurinol	Amlodipine–Amiodarone–Aspégic–Colchicine
III	Extencilline	–
IV	Sulfaméthoxazole	–
V	Sulfaméthoxazole	–
VI	phénobarbital	–
VII	Diclofénac	Furosémide
VIII	Indométacine	–

C. Prescription :

La prescription était médicale pour la plupart des patientes (87 %), avec notion d'automédication chez une seule patiente, ayant reçu de la Sulfaméthoxazole.

D. Posologie :

La prise médicamenteuse était à dose thérapeutique chez toutes les patientes.

E. La durée de prise médicamenteuse:

La durée moyenne de la prise médicamenteuse est de 2,6 jours.

Tableau VI : Circonstances de la prise médicamenteuse :

Patients	Médicament Incriminé	Prescription	Posologie	Durée de la Prise	Prise antérieure
I	Aspirine	Médicale	500 mg/jr	1 jour	Non
II	Allopurinol	Médicale	100 mg /jr	45 jours	Non
III	Extencilline	Médicale	2,4 MU	1 prise	Non
IV	Sulfaméthoxazole	Auto	Non précisée	2 jours	Non
V	Sulfaméthoxazole	Médicale	Non précisée	4 jours	Non
VI	Phénobarbital	Médicale	100mg/jr	5 jours	Non
VII	Diclofénac	Médicale	100 mg/jr	3jours	Non
VIII	Indométacine	Médicale	50 mg/jr	2 jours	Non

F- Imputabilité :

L'imputabilité intrinsèque des médicaments chez nos patientes était :

- Vraisemblable chez 5 patientes soit 62,5 % des cas.
- Plausible chez 3 patientes soit 37,5% des cas.

IV- La symptomatologie :

A. Délai d'apparition des symptômes :

Le délai de survenue du syndrome était inférieur à 10 jours, sauf pour l'allopurinol où le syndrome est survenu 45 jours après la première prise.

Tableau VII : Délai d'apparition des symptômes :

Patients	Médicament Incriminé	Délai d'apparition des symptômes en jour
I	Aspirine	2
II	Allopurinol	45
III	Extencilline	10
IV	Sulfaméthoxazole	2
V	Sulfaméthoxazole	5
VI	phénobarbital	5
VII	Diclofénac	4
VIII	Indométacine	2

B. Signes cliniques à l'admission:

1. L'état hémodynamique :

6 patientes avaient une pression artérielle systolique (PAS) normale à l'admission avec une moyenne à 105,5 mmHg.

2 patientes avaient une pression artérielle systolique (PAS) < 90mmHg.

Tableau VIII : La pression artérielle à l'admission :

Patient	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
I	120	70
II	84	45
III	95	50
IV	130	90
V	115	60
VI	100	55
VII	75	40
VIII	125	75

5 patientes, soit 62,5% des cas, étaient tachycardes (FC >100 b/min) dès l'admission.

2 patientes avaient des signes d'hypoperfusion tissulaire (marbrures) dès l'admission.

2. Signes respiratoires :

5 patientes (62,5% des cas) étaient polypnéiques dès leur admission avec une fréquence respiratoire moyenne à $21,5 \pm 2,2$ c/min, et des extrêmes de 16 et 30 c/min.

2 patientes étaient en détresse respiratoire avec présence de signes de lutte (tirage sus-sternal et intercostal) et une saturation capillaire inférieure à 90%.

Une patiente avait un syndrome d'épanchement liquidien gauche.

Tableau IX: Signes respiratoires à l'admission :

	Nombre	pourcentage
Polypnée (FR > 16c/min)	5	62,5
Détresse respiratoire	2	25
Syndrome d'épanchement liquidien	1	12,5

3. La température :

6 patientes étaient fébriles dès l'admission, avec une température moyenne à 38,1° C.

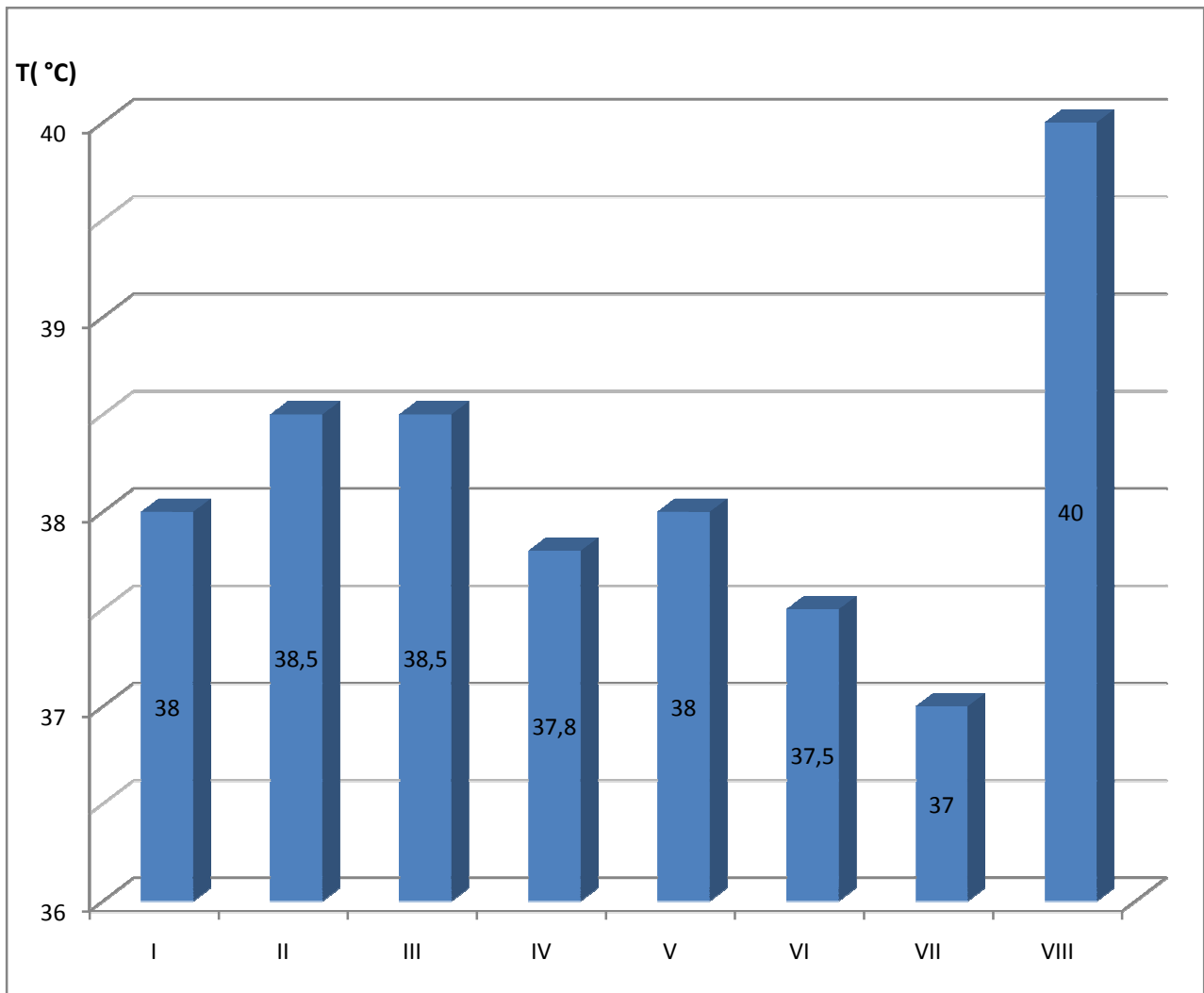


Fig.2 : Température à l'admission.

4. Atteinte cutanée à l'admission :

Le signe de Nikolsky était positif chez toutes les patientes.

La surface d'atteinte cutanée dépasse 60 % de la surface corporelle chez 87 % des patients (7 cas).

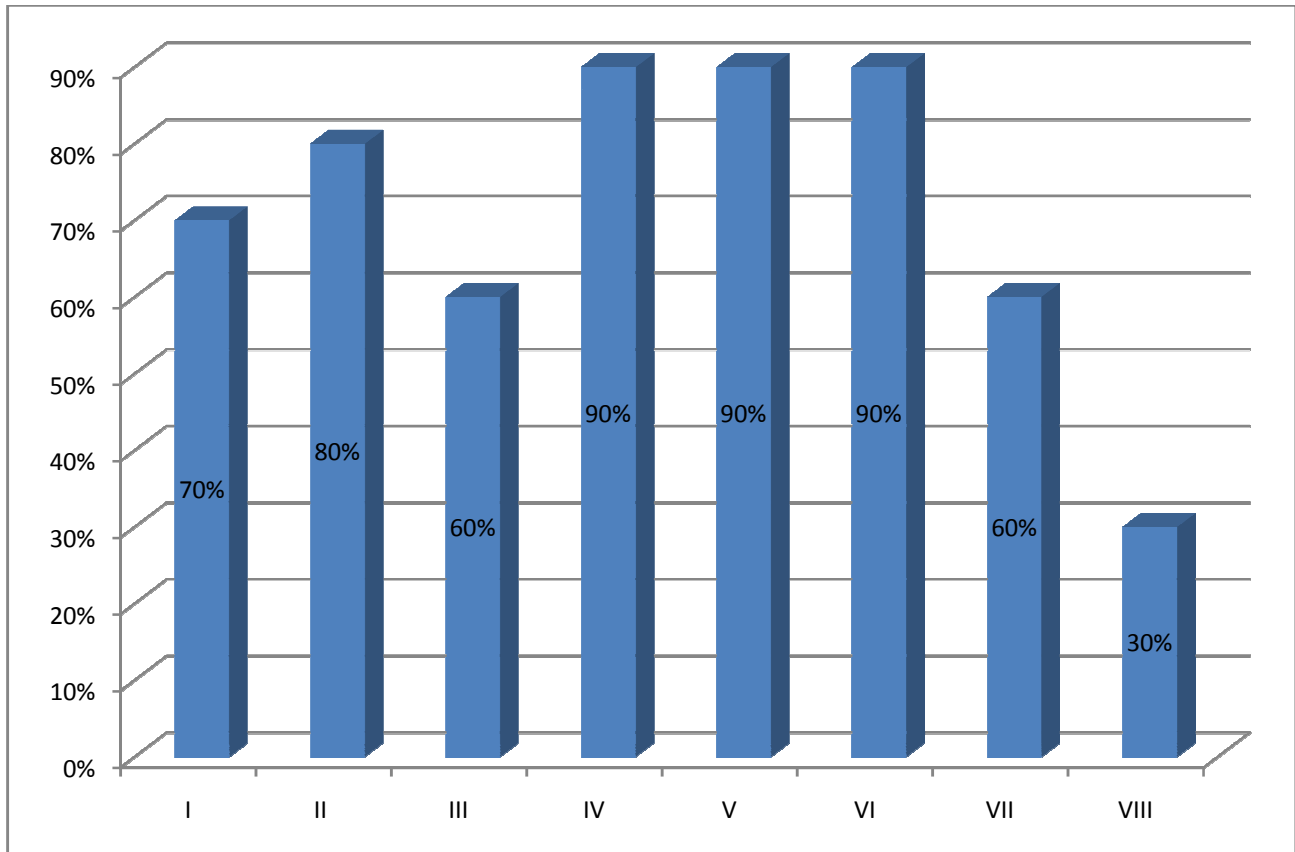


Fig.3 : Pourcentage de la surface décollée chez les patients



Figure 4 : Syndrome de Lyell : Macules à centre foncé prédominant sur le tronc.



Figure 5 : Décollement cutané au niveau du pied.



Figure 6 : Décollement cutané au niveau du coude.



Figure 7: Décollement cutané au niveau du tronc.



Figure 8 : Syndrome de Lyell : Atteinte du cuir chevelu.

5. Atteinte muqueuse :

Toutes les patientes avaient une atteinte muqueuse ; buccale et conjonctivale chez toutes les patientes, génitale chez 4 patientes (50 % des cas), et nasale chez deux patientes (25 % des cas).

Tableau X : Les principales atteintes muqueuses :

Patients	Médicament Incriminé	Atteinte muqueuse			
		Buccale	Conjonctivale	Génitale	Nasale
I	Aspirine	+	+	+	-
II	Allopurinol	+	+	+	+
III	Extencilline	+	+	+	+
IV	Sulfaméthoxazole	+	+	-	-
V	Sulfaméthoxazole	+	+	-	-
VI	Gardéнал	+	+	+	-
VII	Dicloféнаc	+	+	-	-
VIII	Indométacine	+	+	-	-



Figure 9 : Atteinte des paupières.



Figure 10 : Atteinte de la muqueuse buccale.

V- Données biologiques :

▪ Hémogramme :

Une hyperleucocytose a été notée chez 4 patientes (50 % des cas) avec une moyenne à 22895 éléments/mm³ et des extrêmes allant de 12000 à 45000 éléments/ mm³.

Une leucopénie à 1250 éléments/ mm³ a été notée chez une seule patiente.

Une thrombopénie était observée chez 3 patientes : modérée dans deux cas, et profonde dans un cas.

Tableau XI: Données de l'hémogramme à l'admission.

Patient	GB é/mm ³	PQ é/mm ³
I	5470	372000
II	1250	110000
III	45500	48000
IV	12000	160000
V	20000	100000
VI	6270	232000
VII	7000	159000
VIII	14080	287000

- réactif protéine :

La CRP était élevée chez toutes les patientes avec une valeur moyenne à 156 mg/l et des extrêmes allant de 12 à 302 mg/l.

Tableau XII: Le taux de la CRP à l'admission :

Patient	CRP mg/l
I	88
II	171
III	248
IV	12
V	60
VI	247
VII	302
VIII	93

- Fonction rénale :

5 patientes avaient une fonction rénale altérée dès l'admission avec une moyenne d'urée >1g/l et de créatinine >25 mg/l.

Tableau XIII: Les données de la fonction rénale selon les patients à l'admission.

Patient	Urée (g/l)	Créatinine (mg/l)	Clairance de la créatinine (ml/min)
I	0,65	8	113
II	2,4	41	4
III	1,6	27	32
IV	0,35	10	103
V	0,74	16	61
VI	0,2	8	73
VII	3,3	119	6
VIII	0,63	13	51

- Bilan hépatique :

Toutes les patientes ont présenté une cytolysé hépatique :

- Légère dans 7 cas avec une moyenne d'ASAT à 2,3 fois la normale.
- Importante dans un seul cas avec des ASAT à 20 fois la normale.

Tableau XIV : Bilan de cytolysé hépatique à l'admission (N : normale):

Patient	ASAT UI/l
I	2N
II	3N
III	5N
IV	1,5N
V	3N
VI	9N
VII	3N
VIII	1,5N

- Bilan d'hémostase :

Le taux de prothrombine était inférieur à 50% chez 5 patientes (87,5% des cas)

Tableau XV : Taux de Prothrombine à l'admission:

Patient	TP (%)
I	18
II	50
III	30
IV	80
V	50
VI	10
VII	50
VIII	45

VI- Radiographie thoracique :

La radiographie thoracique a été réalisée chez toutes les patientes, elle était normale chez 7 patientes, soit 87 % des cas, elle a objectivé un syndrome alvéolo-interstitiel dans un cas.

VII- Biopsie cutanée :

Aucune patiente n'a bénéficié d'une biopsie cutanée.

VIII- Traitement :

En l'absence de traitement spécifique, la prise en charge s'est basée essentiellement sur le traitement symptomatique.

A. Arrêt du médicament suspect.

L'arrêt du traitement suspect était systématique chez toutes les patientes dès l'admission.

B. Mise en condition :

Elle a été systématique chez toutes les patientes avec monitoring de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et de la température, réchauffement et mise en place d'un abord veineux périphérique de bon calibre.

C. Prise en charge hémodynamique :

Toutes les patientes ont bénéficié d'un remplissage vasculaire adapté en fonction de l'état hémodynamique.

Les principaux solutés de remplissage reçus par nos patientes étaient :

- Les cristalloïdes à base de sérum salé physiologique 0,9% chez toutes les patientes avec un volume moyen de 6 litres par jour pendant les premières 48h.
- Les colloïdes chez 6 patientes:
 - 4 patientes ont reçu la gélatine fluide modifiée (Plasmion®) à raison de 2 litres par jour pendant les premières 48 h.
 - 2 patientes ont reçu l'Hydroxyéthylamidon (Voluven®) à raison de 1,5 litre par jour pendant les premières 48 h.

Le recours aux drogues vaso-actives était nécessaire chez 6 patientes (80%) devant l'instabilité hémodynamique :

- L'adrénaline a été utilisée chez 5 patientes avec une dose variant de 1,5 à 2 δ /Kg/min.
- La noradrénaline chez une patiente avec une dose de 2 δ /Kg/min.

Tableau XVI : Prise en charge hémodynamique :

	Dose	Nombre de patientes	Pourcentage
Cristalloïdes (SS 0,9%)	6 l/jour	8	100%
GFM (Plasmion®)	2l/jour	4	50%
HEA (Voluven®)	1,5 l/jour	2	25%
Adrénaline	1,5 à 2δ /Kg/min	5	62,5%
Noradrénaline	2 δ /Kg/min.	1	12,5%

D. Prise en charge respiratoire :

Toutes les patientes ont bénéficié d'une oxygénothérapie nasale dès leur admission.

Une patiente (NET à l'indométacine) a bénéficié de plusieurs séances de ventilation non invasive, avec comme interface un masque facial.

6 patientes (75% des cas) ont bénéficié d'une ventilation mécanique sur des critères :

- Hémodynamiques chez 4 patientes.
- Respiratoires chez 2 patientes.

Le délai moyen de recours à la ventilation mécanique était de 7 jours.

La durée moyenne de ventilation mécanique était de 5,3 jours avec des extrêmes allant de 1 à 8 jours.

Une patiente a bénéficié d'une trachéotomie dès le troisième jour de ventilation mécanique.

Tableau XVII: Délai et durée de la ventilation mécanique :

Patients	Délai de la ventilation mécanique	Durée de la ventilation mécanique
II	1	2
III	2	1
IV	17	8
V	4	6
VI	12	8
VIII	6	7

Tableau XVIII : Prise en charge respiratoire :

	Nombre	Pourcentage (%)
Oxygénothérapie nasale	8	100
Ventilation non invasive	1	12,5
Ventilation assistée	6	75
Trachéotomie	1	12,5



Figure 11 : détresse respiratoire par atteinte de la muqueuse bronchique.

E. Soins locaux :

Toutes les patientes ont bénéficié d'un traitement local en appliquant des mesures d'asepsie strictes avec port de casaques, gants stériles, calots, bavettes, et cache-sabots.

Les soins locaux consistaient au changement de pansement 2 fois par jours en utilisant des bains chauds avec application d'émollients stériles sur zones décollées, et recouvrement par des champs stériles.

Les Bains de bouche et les collyres antibiotiques sont utilisés en cas d'atteinte de la muqueuse buccale et/ou ophtalmique.

A noter que les soins locaux sont chronophages, avec une charge de travail importante nécessitant des efforts considérables par les médecins, les infirmiers et aides-soignants.

F. L'analgésie :

Elle a été assurée systématiquement chez toutes les Patientes:

- 7 patientes ont reçu du paracétamol à raison de 1g toutes les 6 heures
- 4 patientes ont reçu le Néfopam (Acupan®) à raison de 100 mg /jr.
- La morphine a été administrée :
 - en PCA chez 4 patientes.
 - En bolus lors des soins locaux chez 4 patientes.

Tableau XIX: Les modalités d'analgésie :

Analgésique	Nombre	Pourcentage
Paracétamol	7	87,5%
Néfopam	4	50%
PCA morphine	4	50%
Morphine en bolus	4	50%

G. Prise en charge nutritionnelle :

Toutes les patientes ont bénéficié d'une alimentation soit entérale, parentérale ou mixte.

- Alimentation entérale (Nutrison®) chez 6 patientes à raison de 2l/jr.
- Alimentation parentérale (Oliclinomel®) à raison de 2 litres par jour:
 - N7 chez 2 patientes à travers la voie veineuse centrale.
 - N4 chez 2 patientes.

H. Anticoagulation préventive :

Une anticoagulation préventive à base d'héparine de bas poids moléculaire (enoxaparine) ou d'héparine calcique a été instaurée chez toutes les patientes sauf une patiente du fait d'une thrombopénie.

Tableau XX : Anticoagulation préventive :

	Nombre	Pourcentage
Enoxaparine	2	25%
Héparine calcique	5	62,5%

IX- Diagnostic de gravité :

La gravité a été évaluée grâce à l'indice pronostique de SCORTEN calculé à l'admission.

Cinq patientes avaient un Scorten à 5 et trois patientes un Scorten à 3, avec une moyenne à 3,6.

Tableau XXI : Score de Scorten à l'admission selon les patientes :

Score de Scorten	Nombre de cas	Pourcentage (%)
3	3	37,5
5	5	62,5

X- Evolution-Complications :

A. Complications :

1. Les complications infectieuses :

a) Les sites infectieux :

Toutes les patientes ont présenté une infection nosocomiale.

La pneumopathie représente l'infection la plus fréquente (4 cas), suivie de la bactériémie (3 cas), l'infection urinaire (2 cas) et l'infection liée au cathéter de la voie veineuse centrale ((ILC)) dans un seul cas.

Tableau XXII : Complications infectieuses :

Complications infectieuses	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Pneumopathie	4 cas	50
Bactériémie	3 cas	37,5
Infection urinaire	2 cas	25
Infection liée au cathéter	1 cas	12,5

b) Les germes incriminés :

Les bacilles gram négatif (BGN) sont les germes les plus incriminés dans l'infection nosocomiale.

L'E.Coli est le germe le plus fréquemment isolé (4 cas), suivi de l'Acinetobacter Baumannii (2 cas) et du Pseudomonas Aeruginosa (1 cas).

Le Staphylococcus Aureus a été isolé dans 3 cas.

On n'a pas pu identifier de germes chez deux patientes.

c) Profil bactériologique en fonction du site infectieux :

- Les principaux germes incriminés sont :
 - L'E.Coli (2 cas), l'Acinetobacter Baumannii (2 cas) et le Staphylococcus Aureus (1 cas) dans les pneumopathies.
 - Le Staphylococcus Aureus (2 cas) et l'E.Coli (1 cas) dans les bactériémies.
 - L'E.Coli (2 cas) dans l'infection urinaire.
 - Le Pseudomonas Aeruginosa (1 cas) dans l'infection liée au cathéter.
- Aucun cas de Staphylococcus Aureus résistant à la méthicilline n'a été isolé chez nos patientes.
- L'Acinetobacter Baumannii était sensible uniquement à la colistine.
- L'E.Coli était producteur de bêtalactamases à spectre étendu (BLSE) dans 2 cas.

Tableau XXIII: Profil bactériologique en fonction du site infectieux :

Site	Germe			
	E.Coli	Pseudomonas Aeruginosa	Acinetobacter Baumannii	Staphylococcus Aureus
Pneumopathie	2	-	2	1
Bactériémie	1	-	-	2
Infection urinaire	2	-	-	-
ILC	-	1	-	-

d) Antibiothérapie :

Toutes les patientes ont bénéficié d'une antibiothérapie devant l'apparition des signes de sepsis, et qui a été adaptée aux résultats de l'antibiogramme des différents prélèvements réalisés.

Les différents antibiotiques utilisés sont les C3G, l'Imipénem, l'Ertapénem les glycopeptides, les aminosides et les polymyxines.

Tableau XXIV : Antibiothérapie utilisée selon les patients :

Patients	Antibiotiques utilisés
I	Ceftazidime+Amikacine
II	Ceftriaxone
III	Imipénem+Colistine
IV	Imipénem+Teicoplanine
V	Imipénem +Colistine
VI	Tazocilline+Gentamycine
VII	Ertapénem +Teicoplanine
VIII	Ceftriaxone

2. Les complications hémodynamiques :

5 patientes soit 62,5 % des cas ont présenté un état de choc septique avec recours aux drogues vasoactives.

Le délai moyen d'installation de l'état de choc était de 9,6 jours avec des extrêmes de 1 et 20 jours.

La drogue vasoactive utilisée était :

- L'adrénaline dans 5 cas avec une dose allant jusqu'à 2 δ /Kg/min.
- La noradrénaline dans un cas avec une dose allant jusqu'à 2 δ /Kg/min.

Toutes les patientes en état de choc septique ont reçu l'hémisuccinate d'hydrocortisone à raison de 200 mg/jour.

Tableau XXV : Circonstances d'installation du choc septique.

Patient	Délai d'installation	Origine	Germe incriminé
II	1	Bactériémie	E.Coli Staphylococcus Aureus
IV	20	Infection liée au cathéter Bactériémie	Pseudomonas Aeruginosa Staphylococcus Aureus
V	7	Pneumopathie Infection urinaire	Acinetobacter Baumannii E.Coli
VI	17	Pneumopathie	E.Coli BLSE
VII	3	Infection urinaire	E.Coli BLSE

3. Les complications rénales :

6 patientes (75% des cas) ont présenté au cours de leurs hospitalisation une oligoanurie (diurèse <500 ml/24) avec augmentation des chiffres d'urée (taux moyen d'urée de 1,7 g/l) et de créatinine sanguines (taux moyen à 32,5 mg/l).

Une seule patiente a bénéficié de l'épuration extra-rénale (EER) devant une anurie persistante avec apparition des signes d'hyperkaliémie.

Tableau XXVI : Complications rénales :

	Nombre	Pourcentage
Oligurie	6	75%
Urémie > 1g /l	6	75%
Créatininémie > 20 mg/l	6	75%
EER	1	12,5%

4. Les complications hématologiques :

5 patientes ont développé une thrombopénie :

- Modérée (entre 50000 et 100000 é/mm³) dans 3 cas.
- Profonde (<50000 é/mm³) dans deux cas.

1 patiente a présenté des signes hémorragiques à type d'épistaxis et a bénéficié d'une transfusion par 7 culots plaquettaires.

B. Devenir des patientes :

1. Durée d'hospitalisation :

La durée moyenne d'hospitalisation était de 11 jours, avec des extrêmes allant de 2 à 25 jours.

Tableau XXVII : La durée d'hospitalisation selon les patients.

Patients	Médicament Incriminé	Durée d'hospitalisation
I	Aspirine	14
II	Allopurinol	2
III	Extencilline	2
IV	Sulfaméthoxazole	25
V	Sulfaméthoxazole	10
VI	phénobarbital	20
VII	Diclofénac	4
VIII	Indométacine	13

2. Evolution favorable :

Deux patientes ont évolué favorablement, et ont été transférées au service de dermatologie pour complément de prise en charge.

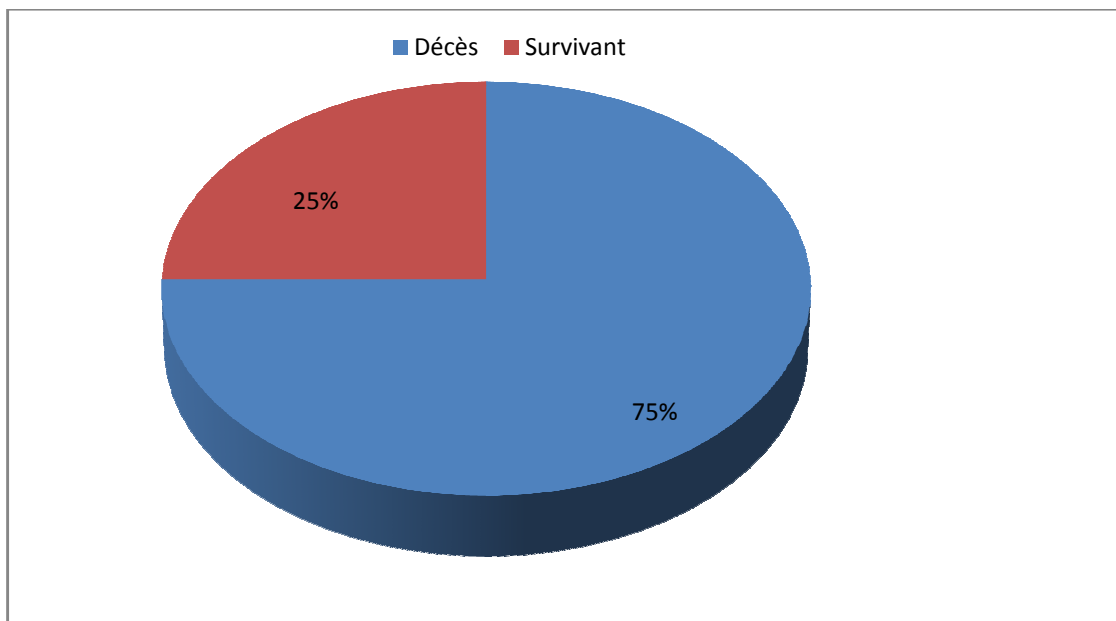
3. Mortalité :

Le taux de mortalité dans notre série était de 75 % des cas (6 patientes), la principale cause de décès était le choc septique avec défaillance multiviscérale (83 % des cas), avec un seul cas de décès dans un tableau d'hépatite fulminante.

Tableau XXVIII : Différentes causes de décès :

Cause de décès	Nombre de cas	Pourcentage
Choc septique	5	83 %
Hépatite fulminante	1	16%

Diagramme I : Taux de mortalité :



DISCUSSION

I. Nosologie :

En 1922, Stevens et Johnson avaient rapporté deux observations d'enfants présentant une éruption cutanée disséminée fébrile associée à une stomatite érosive et une atteinte oculaire sévère. [8]

Les lésions cutanées étaient faites de macules discrètes rouges foncées, comprenant parfois un centre nécrotique. Plus tard le syndrome de Stevens–Johnson (SJS) a été assimilé à l'érythème polymorphe (EP) majeur.

En 1956, Alan Lyell, dermatologue écossais, rapporte quatre cas de patients avec un aspect ébouillanté, et propose la dénomination de nécrolyse épidermique.

En réalité, la publication originale de Lyell regroupait trois maladies bien distinguées par la suite : l'érythème pigmenté fixe (EPF) généralisé, l'épidermolyse staphylococcique d'origine toxinique (staphylococcal scalded skin syndrome [SSSS]) et le syndrome de Lyell ou nécrolyse épidermique toxique (NET). [9]

En fait, il apparut très vite que la NET et le SJS étaient des maladies proches : l'atteinte muqueuse est similaire, l'évolution est possible d'un SJS vers une NET par confluence des lésions initiales, et ils ont les mêmes médicaments inducteurs dans la majorité des cas.

Ces faits ont conduit au concept d'un spectre de l'érythème polymorphe EP dont le SJS et a fortiori la NET constitueraient les formes ultimes. Toutefois, l'assimilation ne pouvait être totale et des difficultés nosologiques persistaient. [10]

En 1992, un groupe d'experts internationaux s'est réuni pour proposer une classification clinique et une définition consensuelle de l'érythème polymorphe, du SJS et de la NET. [11]

Cette classification a séparé l'érythème polymorphe majeur des SJS/ NET et 5 catégories ont été individualisées et sont résumées dans le tableau XXIX.

Tableau XXIX : Définition et classification de l'érythème polymorphe (EP), du SJS et de la NET d'après Bastuji-Garlin et al. [11]

	Décollement cutané (%)	Cocardes typiques	Cocardes atypiques	Macules Erythémato-purpuriques
EP	< 10	oui	en relief palpables	non
SJS	< 10	non	planes non palpables	oui
Syndrome frontière SJS-NET	10 à 30	non	planes non palpables	oui
NET avec macules	> 30	non	planes non palpables	oui
NET sans macules	> 10	non	non	non

L'érythème polymorphe bulleux se présente toujours par un décollement cutané limité, très inférieur à 10 % de la surface corporelle (SC) et des cocardes typiques en relief et palpables, prédominant aux extrémités des membres et au visage.

SJS et NET se caractérisent par des cocardes atypiques (planes et non palpables) et surtout des macules érythémateuses purpuriques étendues, prédominant sur le tronc.

Seule l'étendue finale de la surface décollée les différencie:

- inférieure à 10 % de la SC dans le SJS
- comprise entre 10 et 30 % de la SC pour le syndrome frontière SJS/NET
- supérieure à 30 % de la SC dans la NET avec macules.

La NET sans macules, forme très rare et de diagnostic difficile avec l'érythème polymorphe bulleux généralisé correspond à un décollement cutané supérieur à 10 % de la surface corporelle en larges lambeaux sans autre lésion, les formes muqueuses pures de l'érythème polymorphe et de SJS constituent cependant la limite de cette classification fondée sur les lésions cutanées.

L'intérêt de cette nouvelle classification a été confirmé par plusieurs études, tandis que d'autres la jugeaient peu utilisable dans les cas pédiatriques, l'érythème polymorphe est plus souvent d'origine infectieuse, en particulier herpétique, alors que le SJS est le plus souvent de cause médicamenteuse, comme la NET. [12]

Il existe des différences histologiques entre l'érythème polymorphe et SJS. Dans l'érythème polymorphe, il existe moins de nécrose épidermique, un infiltrat inflammatoire dermique plus important et une exocytose plus importante que dans le SJS et inversement. L'infiltrat inflammatoire est différent en nature et en densité entre NET et érythème polymorphe. [13–14–15]

Ainsi, il est désormais possible de séparer l'érythème polymorphe du spectre de la nécrolyse épidermique (SJS/NET) grâce à des critères étiologiques, cliniques et histologiques.

II. Physiopathologie :

La physiopathologie exacte de la NET demeure inconnue. Toutefois, des progrès récents ont montré le rôle clé d'une, réponse immune spécifique au médicament inducteur, induisant une réaction cytotoxique à médiation cellulaire, amplifiée par des cytokines. De nombreux arguments plaident en faveur d'une réaction immunologique :

- Le délai entre la prise médicamenteuse et la réaction, qui est de 7 à 21 jours lors d'un premier épisode mais se raccourcit nettement, parfois moins de 2 jours, en cas de récurrence lors de la réintroduction du médicament responsable, ce qui suggère une sensibilisation primaire et une mémoire immunologique.
- L'association à certains groupes HLA au lupus érythémateux systémique ou à d'autres maladies auto-immunes, la survenue fréquente d'un syndrome de Sjögren dans les suites de NET sont également en faveur d'une réaction immune. [16-17]
- les similitudes histologiques et immunologiques avec la réaction du greffon contre l'hôte (GVH) aiguë cutanée ; la réponse immune au cours de la NET semble être proche de la réaction cytotoxique à médiation cellulaire observée au cours des GVH aiguës cutanées avec aspects histologiques de satellite cell necrosis qui correspondent à des lymphocytes accolés aux kératinocytes nécrosés.
- la nature de l'infiltrat cutané est très évocatrice d'un mécanisme immun cytotoxique à médiation cellulaire ; l'infiltrat dermique est majoritairement constitué de lymphocytes CD4+ (helper) alors que l'épiderme et le liquide de bulles sont envahis par des lymphocytes cytotoxiques CD8+ activés. [18-19-20]

- la positivité de certains tests in vitro et in vivo plaide aussi pour un processus immun. [21]

Les premières observations ont montré un contraste entre la destruction massive épidermique et l'infiltrat très modéré retrouvé sur le site des lésions. Les analyses immuno-histochimiques qui ont suivi ces premières observations montrent un infiltrat de LT CD8+ au niveau des lésions récentes beaucoup plus important qu'à des stades tardifs de développement de la lésion.

Ces résultats ont ensuite été confirmés par l'analyse phénotypique du liquide des bulles montrant la prédominance de LT CD8+ activés et cytotoxiques (HLA-DR+, CD56+, CLA+, Perforine+).

Ces cellules extraites des bulles ont des capacités cytotoxiques qui ont été mises en évidence vis-à-vis des LT autologues ainsi que des kératinocytes, impliquant majoritairement la voie granzyme B/perforine sans implication des voies Fas/Fas-L ou TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand). [22]

Fas est une protéine transmembranaire appartenant à la famille du récepteur du TNF, pouvant médier la mort par apoptose de cellules. Le signal de mort cellulaire peut être induit par des anticorps anti-Fas ou par le ligand de Fas (Fas-L) appartenant à la famille du TNF.

La surexpression du CD95 (Fas-L) dans les lésions des réactions de Lyell au niveau des cellules épidermiques a été rapportée. Cette élévation de Fas-L a aussi été observée au niveau du sang périphérique des patients et du liquide des bulles. [23]

Les kératinocytes expriment de manière constitutive Fas, si bien que la co-expression entre Fas et Fas-L pourrait induire un phénomène de « suicide collectif » des cellules épidermiques (Figure 9). [24-25]

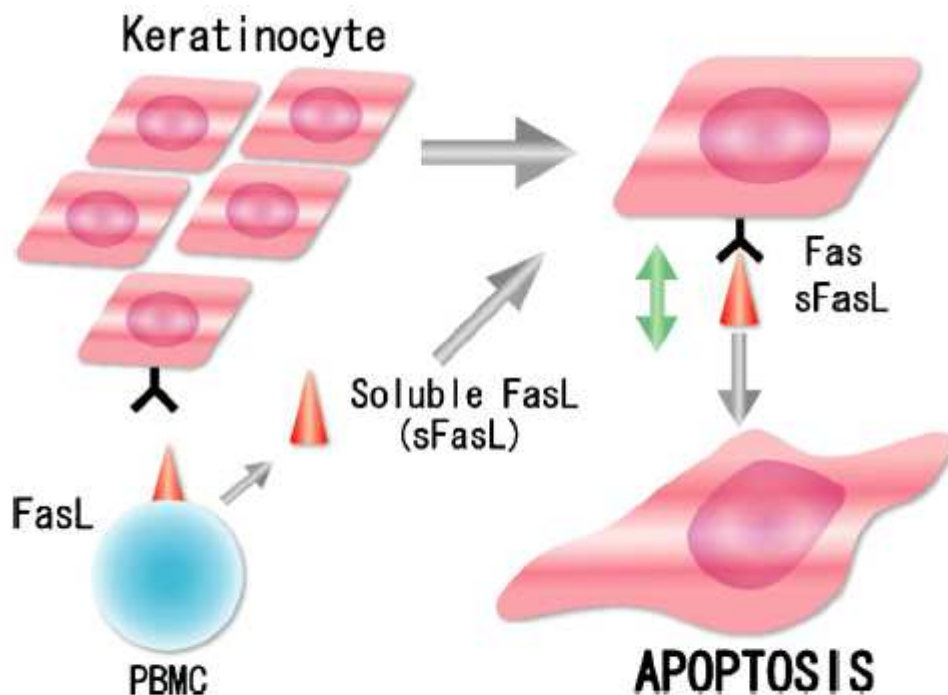


Figure 12 : Model schématique de l'interaction FasL dans la NET ; sFasL est produit par des lymphocytes activées par certains médicaments entraînant l'apoptose des kératinocytes [25]

Ces observations ont depuis été testées par d'autres équipes confirmant la forte expression de Fas-L par les kératinocytes dans les lésions ; en revanche, l'expression de Fas n'a pas toujours été mise en évidence dans ces études ultérieures. [26-27]

De ce fait, les LT CD8+IFN- γ + apparaissent comme essentiels dans le développement des toxidermies aux médicaments et apparaissent comme des cibles intéressantes pour le diagnostic immunobiologique.

Récemment, une grande avancée a été réalisée dans la compréhension de la physiopathologie du SJS-NET par la mise en évidence d'un médiateur appelé granulysine 15-kDa, relargué par les cellules T cytotoxiques et les cellules natural killers (NK). [25]

Cette protéine cytotoxique entraîne des destructions kératinocytaires et l'activation de la voie des caspases qui aboutissent au processus de mort cellulaire par apoptose. Lorsque l'on injecte de la granulysine 15-kDa dans la peau d'une souris, on reproduit une dermatose bulleuse de type SSJ/NET.

Le taux de 15-kDa granulysine dans les bulles est corrélé à la sévérité ultérieure du NET. L'administration de corticoïdes systémiques ou d'immunoglobulines intraveineuses ne modifie pas la concentration de granulysine 15-kDa dans les bulles chez les patients ayant un NET.

Une augmentation importante du taux sérique de la granulysine est observée dans les formes graves de SSJ/NET. Le dosage sérique de la granulysine, lorsqu'il sera mis à disposition, pourrait être un biomarqueur très précoce pour envisager la gravité du SSJ/NET.

Les perspectives thérapeutiques s'ouvrent puisque des anticorps monoclonaux anti-granulysine 15-kDa ou anti-caspase3 pourraient être de nouvelles approches thérapeutiques pour les SSJ/NET. [25]

III. Conséquences de l'épidermolyse extensive : Le « syndrome de détresse cutanée aiguë »

La plupart des manifestations viscérales observées dans la NET sont identiques à celles observées dans les brûlures étendues. Ces manifestations, proportionnelles à l'importance de la destruction épidermique, sont non spécifiques et de mécanisme imparfaitement élucidé.

Cependant, elles accèdent le fait de considérer la peau comme un organe extrêmement complexe avec des fonctions régulatrices multiples.

Le concept de « syndrome de détresse cutanée aiguë » peut aider à comprendre à la fois la nature et la gravité du retentissement de la destruction cutanée étendue. [26]

A. Pertes liquidiennes :

Il existe une perte de la fonction barrière qui permet normalement d'éviter la perte des liquides biologiques et de protéger l'organisme des dangers de l'environnement.

Les bulles de la NET contiennent approximativement 40 g/l de protéines et des électrolytes en concentration identique à celles du plasma. Les pertes cutanées quotidiennes totales avoisinent 3 à 4 l en moyenne chez les patients adultes avec une nécrose épidermique de 50 % de la surface cutanée. [10]

En l'absence de compensation adaptée s'installe plus ou moins rapidement une hypovolémie sévère avec ses risques d'insuffisance rénale organique et de défaillance cardiaque.

B. Infection :

L'épiderme nécrosé et les exsudats favorisent la prolifération de nombreux micro-organismes (nosocomiaux notamment) susceptibles d'entraîner une infection systémique, et ce d'autant plus qu'il existe une destruction de la barrière mécanique et des altérations des mécanismes de défense normaux de l'hôte.

Les infections systémiques sévères restent une cause importante de décès dans la NET. Les lésions cutanées sont habituellement colonisées durant les premiers jours par *Staphylococcus aureus* puis secondairement par les bacilles à Gram négatif provenant de la flore digestive, en particulier *Pseudomonas aeruginosa*. *Staphylococcus aureus* est responsable de sepsis systémique à point de départ cutané. [29–30]

Les cathéters centraux et les voies périphériques comportent un risque élevé de dissémination infectieuse, en particulier lorsqu'ils sont posés en peau lésée ou péri lésionnelle. Enfin, un sepsis peut avoir un point de départ digestif. [30]

L'utilisation des corticoïdes et des antibiotiques à large spectre favorise la sélection de souches microbiennes inhabituelles (*Candida albicans*) ou multirésistantes. L'infection cutanée peut ralentir la réépidermisation, favoriser la survenue des chéloïdes et même être à l'origine d'hypodermite nécrosante.

La gravité du sepsis dans la NET souligne l'importance d'une approche bactériologique réfléchie. Savoir interpréter une fausse positivité des hémocultures par contamination cutanée, évaluer régulièrement de manière semi-quantitative l'écologie cutanée (cartes bactériennes) et surveiller la survenue des signes indirects de sepsis constituent les principes essentiels d'une telle approche.

C. Troubles de la thermorégulation :

La fièvre et les tremblements sont habituels dans la NET, même en l'absence d'infection caractérisée. L'interleukine (IL) 1 d'origine épidermique joue probablement un rôle prédominant dans la fièvre. [31]

Les tremblements sont le reflet d'un hypercatabolisme musculaire nécessaire pour maintenir une température centrale élevée chez ces patients dont la peau n'assure plus son rôle dans la thermorégulation.

Chez certains patients, en particulier les enfants, la température corporelle est dépendante de la température externe.

Dans tous les cas, élever la température de la chambre permet de contrôler partiellement le trouble de la thermorégulation. Chez l'adulte, l'hypothermie est inhabituelle et traduit plus souvent une infection sévère qu'un effet délétère des traitements.

D. Augmentation de la consommation énergétique :

La réponse métabolique de l'organisme à la destruction épidermique étendue a été largement étudiée chez les brûlés.

L'IL1 d'origine épidermique, comme le cortisol et les catécholamines du « stress », joue un rôle clé comme médiateur de cette réponse (hypercatabolisme). Le rôle de l'IL1 dans l'état hypermétabolique de la NET est probable.

Un taux élevé d'IL1 biologiquement active a été retrouvé dans le liquide de bulles de patients avec une NET.

Les différentes constatations ont fait calquer la politique énergétique de la NET sur celle des brûlés et nous ont conduits aux conclusions suivantes : [31]

- la déperdition énergétique augmente avec l'extension des lésions cutanées (le métabolisme basal est doublé quand le pourcentage de la surface cutanée atteinte est supérieur ou égal à 50 %).
- une température externe inférieure à 25 °C augmente la déperdition énergétique.
- les pertes protéiques (exsudation cutanée, hypercatabolisme) peuvent atteindre 100 à 200 g/j.
- l'inhibition de la sécrétion insulinaire et/ou la résistance tissulaire périphérique à l'insuline est fréquente, entraînant l'élévation de la glycémie et souvent une glycosurie franche; ces troubles de la glycorégulation sont responsables d'une augmentation du catabolisme des acides aminés. [10]

E. Anomalies immunologiques :

Diverses anomalies de la réponse immune, décrites chez des patients avec des brûlures étendues, ont également été retrouvées dans la NET. [28–29]

Elles comprennent une diminution du chimiotactisme et de la phagocytose des polynucléaires, une déplétion en immunoglobulines sériques, une diminution du nombre de lymphocytes T CD4+ circulants, une altération de la réponse lymphocytaire in vitro après stimulation antigénique, une diminution de la réponse cytolytique T et de l'activité natural killer.

L'IL1 et le tumour necrosis factor (TNF) alpha, libérés par les kératinocytes jouent probablement, tout comme d'autres médiateurs, un rôle important dans la survenue des effets systémiques de la NET.

IV. Incidence:

Dans de nombreux pays, l'incidence du syndrome de Lyell a été évaluée à environ 1 cas par million d'habitants par an. En Europe, l'incidence conjointe de la nécrolyse épidermique (SJS/NET) est de 2 cas par million d'habitants par an. [32]

Aux états unis, l'incidence est de 1,9 cas par million d'habitants par an. [33]

L'incidence est plus élevée dans certains pays, comme le Taiwan, pour des raisons génétiques (forte prévalence de groupes HLA favorisants) par rapport à l'Europe. [34]

Quoi qu'il en soit, la NET reste une maladie exceptionnelle.

V. Terrain et facteurs de risque:

A. Terrain :

1. Facteur génétique :

Une association significative mais faible de SJS/NET au groupe human leukocyte antigen (HLA) sérologique B12 avait été suggérée. [35]

Avec des techniques de biologie moléculaire définissant des sous-types HLA beaucoup plus précis, des généticiens de Taiwan ont montré des associations remarquables de 100 % des cas de SJS/NET à la carbamazépine avec HLA-B*1502, et également de 100 % des cas de SJS/NET à l'allopurinol avec HLA-B*580. [36]

Ces associations n'ont été que partiellement confirmées en Europe. [37]

Il semble donc exister une prédisposition génétique à SJS/NET, complexe puisque à la fois spécifique de médicament et variable avec l'origine ethnique.

2. Le sexe :

La plupart des études ont montré une prédominance féminine dans la NET, sauf pour les patients atteints de SIDA.

Ainsi, Saka dans une étude rétrospective portant sur 89 patients a trouvé une prédominance féminine de 70%. [38]

Sanmarkan dans une étude rétrospective portant sur 25 patients a trouvé une prédominance féminine de 64%. [39]

Bahar dans étude prospective sur 5 ans et portant sur 82 patients a trouvé au contraire une prédominance masculine (46% des cas). [40]

Dans notre étude, tous les patients étaient de sexe féminin, ce qui rejoint les données de la littérature.

Tableau XXV : Répartition des patients en fonction du sexe au cours de la NET :

Auteurs	Nombre de cas	Pourcentage des femmes
Saka et al. [38] (Togo) 2002–2009	89	70%
Sanmarkan et al. [39] (Inde) 2000–2006	25	64%
Bahar et al. [40] (Etas unis) 2007–2011	82	46%
Shun Yuen et al. [41] (Hong Kong) 1990–1999	7	57%
Notre étude (2007–2012)	8	100 %

3. L'âge :

Aucune tranche d'âge n'est épargnée mais l'incidence est plus élevée chez le sujet âgé, probablement du fait d'une consommation médicamenteuse plus importante dans cette population. [42]

Ketter a montré dans une étude rétrospective portant sur 77 patients âgés de plus de 65 ans que l'incidence de la NET dans cette population était 2,7 fois plus élevée que dans une population plus jeune. [43]

Saka, Bahar et Shun ont trouvé respectivement un âge moyen de 30,3 ; 45,1 ; et 47,8 ans.

L'âge moyen de nos patients était de 53,3 ans.

Tableau XXVI : Age moyen des patients selon les séries :

Séries	Age moyen (ans)
Saka et al. [38] (Togo) 2002-2009	30,3
Bahar et al. [40] (Etas unis) 2007-2011	45.1
Shun Yuen et al. [41] (Hong Kong) 1990-1999	47.8
Rajaratnam et al. [44] (UK) 1995-2007	53,5
Notre étude (2007-2012)	53,3

B. Facteurs de risque :

1. NET et virus de l'immunodéficience humaine (SIDA) :

Les patients infectés par le VIH présentent une incidence plus élevée de réactions cutanées aux médicaments. Cette augmentation de fréquence est liée d'une part au nombre élevé de médicaments utilisés chez ces patients et d'autre part à la baisse de l'immunité.

Au début de l'endémie de sida, l'incidence de la NET y est apparue près de 1000 fois plus élevée que dans la population générale, soit de 1/1000 patients/an. Le sexe ratio était alors différent de celui de la population générale, avec une majorité d'hommes comme l'a montré une série de 90 cas de NET entre 1985 et 1991. [45, 46, 47]

Les principaux médicaments responsables de SJS et de NET étaient alors les sulfamides antibactériens (sulfadiazine et cotrimoxazole), avec un risque estimé à 0,1 %. [46]

En Afrique, la thiacétazone (anti-rétroviral) est une cause fréquente de NET dans la population VIH. Dans la dernière décennie, la névirapine (anti-rétroviral) est devenue la molécule le plus souvent en cause dans les cas de SJS/NET chez les patients infectés par le VIH. Le pronostic de la NET n'est pas aggravé par le sida. [48- 49]

Dans notre étude aucun patient n'était atteint de SIDA.

2. Grefe de moelle osseuse allogénique :

La NET est la manifestation cutanée la plus sévère de la réaction aiguë du greffon contre l'hôte (GVH), comme en témoigne la survenue de NET dans des modèles animaux de GVH et chez des greffés ne prenant aucun médicament.

18 cas de NET ont été observés dans une cohorte de 620 greffés entre 1978 et 1996 (3 %), dans aucun des cas, l'anatomopathologiste n'a pu attribuer de manière formelle ces modifications histologiques à la GVH aiguë ou à une nécrolyse médicamenteuse.

Ces similarités histologiques entre NET secondaire au médicament et à la GVH aiguë sont d'ailleurs parfaitement décrites dans la littérature, dans cette série, le pronostic était sombre avec 81 % de décès quelle que soit la pathogénie de la NET après greffe de moelle osseuse (médicament ou GVH). [50]

Dans notre étude aucun patient n'a bénéficié d'une greffe de moelle.

3. Nécrolyse épidermique toxique et lupus :

L'association NET-lupus systémique a été plusieurs fois rapportée sans que l'on sache précisément quelle est la part de l'un ou de l'autre dans le tableau réalisé. [10]

EuroSCAR (Severe Cutaneous Adverse Reactions) est une étude cas-témoin multinationale menée en Europe entre 2007 et 2011, qui a confirmé que les collagénoses étaient un facteur de risque de NET avec peut-être une survenue préférentielle dans la population noire ou orientale. Le lupus systémique ne semble pas aggraver le pronostic de la NET. [16]

Dans notre étude aucun patient ne présentait un lupus.

4. Autres associations :

La NET de l'adulte liée à l'usage d'antiépileptiques survient dans une proportion élevée chez des patients neurochirurgicaux traités par radiothérapie pour tumeur cérébrale ou présentant un traumatisme crânien. [16]

Enfin, la NET a également été associée avec des leucémies et des lymphomes. [51]

Les analyses multivariées des études épidémiologiques suggèrent que le risque de NET est plus élevé dans les tumeurs cérébrales en utilisation conjointe avec une radiothérapie et des corticoïdes. [52–53]

Dans notre série, une patiente a présenté une NET au phénobarbital.

5. NET et corticothérapie au long cours :

Plusieurs études ont montré que la corticothérapie constitue un facteur de risque pour la survenue de NET. Une étude rétrospective portant sur 179 cas de NET a montré que 13 patients (7,6 %) étaient traités par corticothérapie générale avant le début de la NET. Chez les patients sous corticothérapie, le délai entre la prise médicamenteuse et le début de la NET est allongé ainsi que le délai entre les premiers symptômes et l'hospitalisation. En revanche, la corticothérapie générale n'empêche pas l'apparition de la NET et ne diminue pas son intensité. [54]

Dans notre étude aucun patient n'était sous corticothérapie.

VI. CAUSES:

A. Médicaments responsables:

La principale cause de la NET est médicamenteuse, ce n'est cependant pas la seule cause car toutes les grandes séries ont rapporté quelques cas survenus sans aucune prise médicamenteuse, de nombreux médicaments ont été rapportés comme responsables de NET. En 1993, une revue de la littérature anglophone et francophone a dressé une liste de 146 médicaments responsables de NET. [32–55]

Depuis cette date, de nombreux autres médicaments ont été rapportés dont les plus connus : la griséofulvine, fluconazole, thiabendazole, méthotrexate, bléomycine et bien sûr des antibiotiques tels que les quinolones et les tétracyclines. Cependant, pour la plupart de ces médicaments, il ne s'agit que de cas isolés.

Les résultats de l'étude SCAR (étude Severe Cutaneous Adverse Reactions) ont permis de mieux quantifier la responsabilité de ces médicaments dans la NET. [16–56]

En comparant les médicaments utilisés chez 245 cas de SJS ou de NET aux médicaments utilisés par 1147 témoins, cette étude a montré que le risque de SJS ou de NET était important lors de l'utilisation des sulfamides antibactériens, des anticomitiaux et en particulier la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne, des AINS de la famille des oxicams, de l'allopurinol, de la chlormézanone (retirée depuis du marché) et curieusement des corticoïdes. [30]

En revanche, le risque avec les antibiotiques courants est plus faible, en particulier avec les aminopénicillines dont le risque relatif est comparable à d'autres antibiotiques comme les quinolones, les céphalosporines ou les tétracyclines.

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

La névirapine est un antirétroviral utilisé chez les malades atteints par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). La lamotrigine est un nouvel antiépileptique qui peut entraîner des éruptions cutanées dans 10 % des cas. [42-43-48]

Tableau XXVII : les principales molécules incriminées dans la NET. [16]

Rang	Médicaments
1	Sulfamides antibactériens
2	Sulfaméthoxazole
3	Carbamazépine
4	AINS oxicams
5	Chlormézanone
6	Phénytoïne
7	Allopurinol
8	Corticoïdes
9	Phénobarbital
10	Acide valproïque
11	Céphalosporines
12	Quinolones
13	Tétracyclines
14	Aminopénicillines

Les principales molécules incriminées étaient les sulfamides pour Roujeau Saka, Gueudry et, les antiépileptiques pour Halevy et Yaman, les antituberculeux pour Theierno. [16–38–57–58–59–60]

Dans notre étude, les principales molécules responsables étaient les sulfamides chez 2 patients et les AINS chez 2 autres patients.

Tableau XXVIII : Principaux médicaments en cause de la NET selon les séries :

Rang	1	2	3	4
Roujeau et al. [16] (France) 1995–2000	Antibiotiques	Antiépileptique	AINS	Allopurinol
Saka et al. [38] (Togo) 2002–2009	Sulfamides	Névirapine	AINS	Antiépileptique
Halevy et al. [57] (Europe/Israël) 1997–2001	Antiépileptiques	Allopurinol	Cotrimoxazole	Névirapine
Yaman et al. [58] (Japon) 2000–2006	Antiépileptiques	Antibiotiques	AINS	Allopurinol
Theierno et al. [59] (Sénégal) (1995–2000)	Antituberculeux	Sulfamides	Antiépileptiques	AINS
Gueudry et al. [60] (France) 1994–2002	Antibiotiques	Antiépileptique	AINS	Allopurinol
Notre étude (2007–2012)	Antibiotiques (sulfamides)	AINS (indométacine, diclofénac)	Allopurinol	Antiépileptique (phénobarbital)

B. L'imputabilité :

La recherche du médicament responsable chez des patients souvent polymédicamentés impose une enquête méticuleuse. Cependant, la preuve formelle de l'origine médicamenteuse fait habituellement défaut. En effet, il n'existe pas à ce jour de tests suffisamment fiables qui permettent de prouver un lien de cause à effet entre un cas de NET et une drogue spécifique. [22–28]

Le test de réintroduction ne doit évidemment pas être réalisé car, même s'il est rarement positif, il est bien sûr trop dangereux. Les tests in vitro disponibles n'ont pas été étudiés de manière adéquate ou ont montré une faible sensibilité. Les tests épicutanés ont une très mauvaise sensibilité dans le SJS/NET, positifs que dans deux cas sur 22. [61–62]

En pratique, seuls les critères d'imputabilité du médicament mis au point par les centres de pharmacovigilance fournissent, lorsqu'ils sont adaptés aux problèmes spécifiques de la NET, un outil fiable et intéressant. [22]

Ces critères sont de trois ordres :

1. Chronologiques :

Un délai de 4 à 30 jours entre la première prise du médicament et l'apparition des premiers signes est considéré comme « très suggestif ».

Dans l'étude SCAR, le risque relatif de faire une NET avec un médicament pris au long cours (par exemple L'Allopurinol ou un anticomitial) était très largement maximal dans les 2 premiers mois du traitement. Après 2 mois, ce risque devenait très faible, voire nul pour certains médicaments. [63]

Une réintroduction « positive » (récidive de l'événement ou déclenchement d'un phénomène analogue) est très évocatrice d'une relation causale, mais elle risque d'induire une réaction plus sévère que la manifestation initiale, en particulier quand celle-ci est de nature immuno-allergique. Aussi une réadministration volontaire n'est-elle éthiquement justifiée que si le produit incriminé se révèle indispensable. [64]

2. Sémiologiques :

En l'absence de tableau clinique spécifique d'un médicament particulier, il faut rechercher une exceptionnelle cause non médicamenteuse.

3. Bibliographiques :

Lorsque plusieurs médicaments ont une imputabilité intrinsèque (chronologique et sémiologique) identique, c'est celui dont l'imputabilité extrinsèque (bibliographie) est la plus élevée qui est retenu en premier.

Le fait que l'événement a été signalé antérieurement ou qu'il a été décrit avec une substance de la même classe, est un élément à charge supplémentaire, notamment quand la complication est « inattendue », sans rapport a priori avec le profil pharmacologique de la molécule. [66-67]

L'imputabilité de certains médicaments comme les antibiotiques et les analgésiques-antipyrétiques est habituellement difficile car ils sont souvent administrés pour des symptômes grippaux, déjà parfois prodromes de la NET.

Les médicaments responsables de NET doivent être pris au sens large ; des additifs médicamenteux, des herbes chinoises traditionnelles ou du ginseng, des insecticides et des contacts avec des produits chimiques ayant été suspectés dans quelques cas. [10-68]

Dans notre étude, l'imputabilité intrinsèque des médicaments était plausible dans 3 cas (37,5%) et vraisemblable dans 5 des cas (62,5 %).

D'exceptionnels cas de NET ont été attribués à des infections bactériennes sévères. Beaucoup ne résistent pas à une analyse stricte car il s'agit d'épidermolyse staphylococcique ou de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG).

Cependant, des cas exceptionnels de NET bien documentés ont été attribués à *Mycoplasma pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica* ou à des éruptions virales aiguës. [69-70-71]

Ces cas infectieux isolés ne remettent pas en cause le concept que les médicaments sont la cause largement majoritaire de la NET, près de 20 % des cas demeurant idiopathiques.

Tableau I : Imputabilité intrinsèque selon la méthode française : [6]

Critères chronologiques	Délai d'apparition de l'événement :						
	Très suggestif			Compatible			Incompatible
Évolution après arrêt du médicament :							
Suggestive	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
Non concluante	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
Non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0
Evolution après réintroduction:							
	R	I	N	R	I	N	

Critères sémiologiques	Sémiologie clinique ou paraclinique :						
	Évocatrice			Autres éventualités			
Explication non médicamenteuse :							
Absente (bilan approprié)	S3	S3	S1		S3	S2	S1
Possible (présente ou non recherchée)	S3	S2	S1		S3	S1	S1
Examen complémentaire en faveur du rôle causal du médicament :							
	P	A	N		P	A	N

Score d'imputabilité intrinsèque	Sémiologie		
	S1	S2	S3

Chronologie :

C0	10	10	10
C1	11	11	12
C2	11	12	13
C3	13	13	14

Réadministration du médicament :

R : récurrence de l'événement ;

I : incertaine (pas de réintroduction ou réaction non évaluable) ;

N: réintroduction sans récurrence

C : chronologie :

C3 : vraisemblable.

C2 : plausible.

C1 : douteuse.

C0 : excluant le rôle du médicament.

Examen complémentaire en faveur du rôle causal du médicament :

P : confirmatif,

A: Non effectué ou non disponible

N: examen complémentaire négatif

S : sémiologie,

S3 : vraisemblable

S2 : plausible

S1 : douteuse

I : imputabilité intrinsèque :

I4 : très vraisemblable

I3 : vraisemblable

I2 : plausible

I1 : douteuse

I0 : exclue

VII. Diagnostic positif :

A. Clinique:

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

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

1. Lésions cutanées :

L'éruption initiale est douloureuse, fébrile, atteignant le visage et la partie supérieure du tronc puis s'étend rapidement à l'ensemble du tégument avec une prédominance sur le tronc et la partie proximale des membres. Un érythème palmoplantaire douloureux et oedémateux est habituel.

La lésion cutanée élémentaire forme le plus souvent une macule à centre foncé, réalisant une « cocarde » atypique en raison des bords irréguliers et non oedémateux. Un érythème scarlatiniforme extensif initial est moins fréquemment observé. La durée d'extension maximale est habituellement de 2 à 3 jours, parfois quelques heures, rarement 1 semaine.

Les zones cutanées soumises à compression (sous-vêtements, ceintures...) sont curieusement moins atteintes. Le soleil constitue peut-être un facteur aggravant. À la phase d'état, la NET réalise typiquement dans les régions atteintes un décollement épidermique en « linge mouillé » [29] (Fig. 13).

Le signe de Nikolsky est positif sur la plupart du tégument. L'épiderme entier se décolle, en particulier dans les zones de pression (face postérieure des épaules, fesses) ou traumatisées (électrodes adhésives), et fait place à un derme rouge suintant (Fig.14). Ailleurs, l'épiderme pâle et nécrotique reste en place mais prend un aspect plissé. L'ensemble du tégument peut être atteint avec 100 % de décollement de l'épiderme.

Dans notre série, tous les patients avaient une atteinte typique, avec un signe de Nikolsky positif, et un décollement dépassant 60 % de la surface corporelle chez 7 patients sur 8.

L'extension de l'épidermolyse doit être appréciée quotidiennement car elle constitue le facteur pronostique essentiel et un guide pour le traitement. Elle est habituellement exprimée en pourcentage de la SC atteinte (body surface area [BSA]) en utilisant les mêmes tables que pour les brûlés.

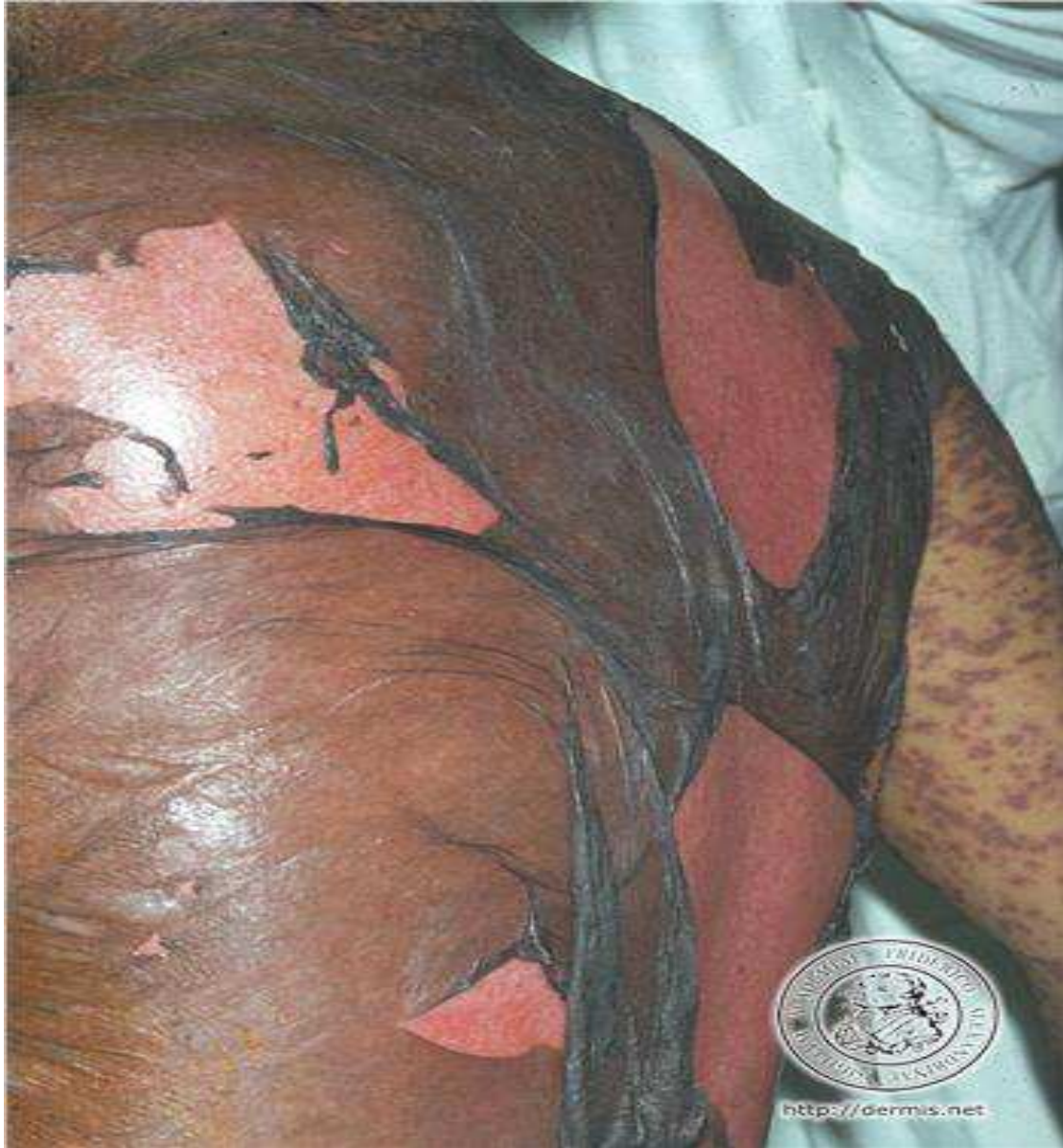


Figure 13 : Syndrome de Lyell : Aspect en linge mouillé [72]



Figure 14 : Décollement de l'épiderme entier laissant apparaître un derme rouge et suintant.

2. Atteinte muqueuse :

Une atteinte muqueuse est présente chez la majorité des patients (85 à 95 %), précédant les lésions cutanées de 1 à 3 jours dans environ un tiers des cas. [9-10]

Les localisations sont par ordre de fréquence : l'oropharynx, les yeux, les organes génitaux, l'anus. Ces érosions sont douloureuses et responsables de lésions croûteuses des lèvres, d'une hypersialorrhée, de difficultés d'alimentation, de photophobie et de brûlures mictionnelles.

Meneux a montré dans une étude rétrospective qu'une atteinte oculaire était présente en phase aiguë dans 37 cas sur 54 (69 %) de SJS douloureux, les paupières souvent adhérentes, toute tentative de séparation entraînant perte des cils et détachement de l'épiderme des paupières. [73]

Les érosions conjonctivales pseudomembraneuses ont tendance à former des synéchies entre paupières et conjonctives. Kératite et érosions cornéennes sont moins fréquentes. Un syndrome sec peut apparaître dès les premiers jours.

Les lésions génitales sont elles aussi très fréquentes à la phase aiguë, elles ont été retrouvées dans 70 % des cas dans une série rétrospective de 40 patients. [73]

Dans notre série toutes les patientes avaient une atteinte muqueuse, buccale et conjonctivale. 4 patientes (50% des cas) avaient une atteinte génitale et 2 patientes ont présenté une atteinte de la muqueuse nasale.

B. Examen histologique:

Pour des raisons médico-légales la biopsie cutanée est systématique. L'histologie montre typiquement une nécrose de la totalité de l'épiderme, se détachant d'un derme peu altéré (Fig. 15) [14-74]

La biopsie extemporanée en peau totale différencie en quelques heures la nécrose totale de la NET et le décollement superficiel du l'épidermolyse staphylococcique. De même, la biopsie cutanée permet de différencier la NET de l'érythème polymorphe depuis que plusieurs études ont montré des différences histologiques entre ces deux entités.

Le derme superficiel montre une infiltration modérée par des cellules mononucléées sans altération vasculaire. Les modifications épidermiques débutent dans la couche basale avec un œdème intercellulaire associé à une exocytose modérée des cellules mononucléées qui vont progressivement envahir la totalité de la couche de Malpighi. Des contacts étroits entre cellules mononucléées et dyskératosiques (satellite cell necrosis) peuvent être observés.

À un stade plus avancé, la nécrose des cellules basales s'étend à tout l'épiderme, l'immunofluorescence directe (IFD) a toujours été négative, sauf en cas de lupus associé. [30]

La microscopie électronique montre une lamina densa constituant le plancher de la bulle et interrompue de manière discontinue. Les cellules « nécrotiques » (en fait apoptotiques) présentent une kératine en « paquets » et prédominent dans la couche basale.

Aucune patiente n'a bénéficié de biopsie cutanée dans notre série.

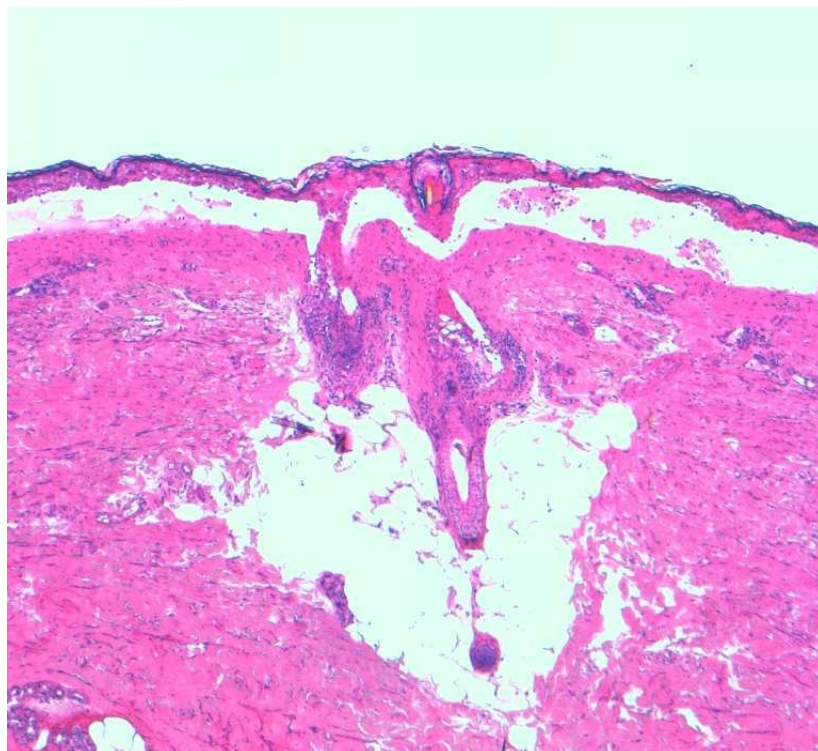


Figure 1 : Syndrome de Lyell ; Décollement complet de l'épiderme. [75]

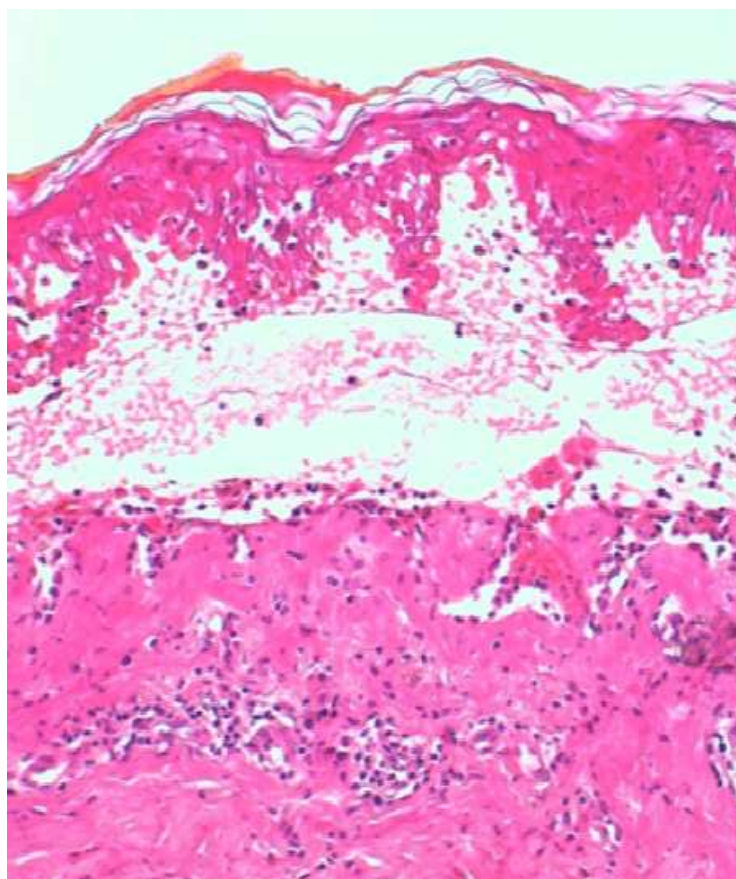


Figure 10 : NET : Nécroses kératinocytaires confluentes sur toute la hauteur de l'épiderme provoquant un décollement de l'épiderme. Infiltrat inflammatoire du derme superficiel, périvasculaire, constitué de cellules mononuclées. [75]

V- TRAITEMENT :

La NET met rapidement en jeu le pronostic vital. À ce titre, le diagnostic doit être suspecté précocement et confirmé en urgence (biopsie extemporanée, transmission de photographies numériques).

Les patients nécessitent une hospitalisation en unité de soins intensifs, permettant ainsi leur prise en charge par des équipes soignantes multidisciplinaires. Le transfert doit s'effectuer par véhicule médicalisé (Service d'aide médicale urgente) en prenant garde à l'état cutané (gants et draps stériles, éviction d'électrodes adhésives...) et en commençant d'emblée le remplissage.

La mise en œuvre précoce d'une prise en charge adaptée permet seule d'attendre dans les meilleures conditions le temps nécessaire à la cicatrisation spontanée. [76]

A. Traitement symptomatique :

1. Arrêt du ou des médicaments suspects :

Il s'agit d'une priorité car la survie est meilleure si les médicaments inducteurs à demi-vie courte sont arrêtés dès les premiers signes de certitude (érosions et bulles).

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

Dans notre, tous les médicaments suspects ont été arrêtés.

2. Réhydratation :

La réanimation de ces patients repose sur les mêmes principes que celle des brûlés [28].

En raison de l'absence de lésions vasculaires du derme, la constitution d'un « troisième secteur » est exceptionnelle et les besoins hydroélectrolytiques sont de l'ordre de 60–70 % de ceux qui sont recommandés chez les brûlés en fonction du poids corporel et de la surface décollée [29].

Le protocole de « remplissage » des 24 premières heures est de 2 ml /Kg /% de la surface cutanée atteinte composé surtout de solution d'électrolytes.

Les solutions d'albumine humaine sont moins utilisées et leurs bénéfices ne sont pas démontrés et leur innocuité est controversée.

Au-delà des 24 premières heures la réhydratation est adaptée au bilan des pertes insensibles et à la diurèse. Des apports quotidiens de 5 à 7 litres avec 10 à 20 g de NaCl sont courants.

Sa précocité est un déterminant majeur du pronostic. Tout retard au début du remplissage aggrave incontestablement le pronostic des patients en favorisant la survenue de défaillances d'organes. [77]

Compte tenu de la cinétique extrêmement rapide des pertes hydroélectrolytiques, la majeure partie d'entre elles va survenir au cours des premières heures. Le maintien d'un statut volémique le plus proche de la normale est une priorité absolue à la prise en charge pré-hospitalière.

Plusieurs formules sont proposées pour tenter d'évaluer de façon plus précise les besoins volémiques en fonction du contexte (tableau). [77]

La formule la plus utilisée, et celle recommandée par la Société française d'étude et de traitement des brûlures, est celle dite de Baxter du Parkland Hospital.

Elle utilise exclusivement une solution cristalloïde et apporte 2 ml.kg⁻¹ par % de surface cutanée atteinte au cours des huit premières heures. La même quantité est perfusée sur les 16 h suivantes.

La diurèse et la pression artérielle sont considérées comme les deux principaux paramètres à surveiller pour conduire le remplissage. Le chiffre optimal de diurèse horaire est habituellement fixé entre 0,5 et 1 ml.kg⁻¹.h⁻¹, bien qu'il n'existe actuellement aucune étude clinique ayant permis de déterminer le débit urinaire correspondant à une perfusion tissulaire adaptée

Tableau XXIX: Formules de remplissage des premières 24 h. [77]

Réanimation à base de cristalloïdes :	
Formule de Parkland	4 ml/kg / % de surface cutanée atteinte de Ringer lactate.
Formule de Brooke	2 ml/kg / % de surface cutanée atteinte de Ringer lactate.
Réanimation incluant des colloïdes :	
Formule d'Evans	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 ml/kg par % de surface cutanée atteinte de NaCl à 0,9 % ▪ 1 ml/kg par % de surface cutanée atteinte de colloïde ▪ 2 000 ml/j de glucosé à 5 %
Formule de Brooke	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1,5 ml/kg par % de surface cutanée atteinte de Ringer lactate ▪ 0,5 ml/kg par % de surface cutanée atteinte de colloïde ▪ 2 000 ml/j de glucosé à 5 %

Au-delà des huit premières heures, l'appréciation du volume à perfuser correspond à 2 ml/kg/ % de surface cutanée atteinte à partir de la formule de Parkland à passer sur 16 h. Le deuxième jour, les volumes perfusés représentent environ la moitié de ceux administrés lors de la prise en charge initiale, soit 2 ml/kg/ % de surface atteinte.

Il faut bien noter que ces volumes restent totalement théoriques et doivent être adaptés à l'état du patient.

Plusieurs auteurs ont montré que les volumes administrés dépassent souvent ceux prédits par la formule de Baxter (Parkland Hospital), la réanimation volémique guidée par la surveillance hémodynamique invasive (pressions de remplissage, mesure du transport en oxygène mesure du volume sanguin intra thoracique) conduit le plus souvent à des volumes perfusés très supérieurs à ceux théoriques prédits par la formule. [77]

L'augmentation des apports liquidiens n'a cependant aucun effet sur le pronostic des patients qu'il s'agisse de la survenue de défaillances viscérales (insuffisance rénale en particulier), de la durée de ventilation, de la durée de séjour ou de la mortalité.

Il semble même, sur la base d'une étude récente, que la persistance d'une hypovolémie ne soit pas à l'origine de signes cliniques ou biologiques (lactatémie) d'hypoperfusion, l'hypovolémie diagnostiquée par échographie est effective alors que le débit horaire de diurèse est voisin de 1 ml/kg. [77]

Si l'on considère que l'œdème secondaire à l'excès de remplissage exerce des effets potentiellement délétères sur la perfusion cutanée, on comprend que l'on tente de limiter les volumes perfusés aux quantités nécessaires au maintien d'une perfusion cutanée afin de réduire l'importance de la réaction œdémateuse.

Cette stratégie est à l'origine du concept d'« hypovolémie permissive ».

Sur le plan qualitatif, le débat colloïdes–cristalloïdes reste d'actualité. Les colloïdes sont fréquemment introduits, en proportion et dans des délais variables (le plus souvent après la 8e heure), dans les différentes formules de remplissage.

Les colloïdes permettent une augmentation de la pression oncotique et une réduction des volumes administrés. Cet aspect du problème est important puisque l'oedème formé, notamment dans les tissus sains, est également réduit.

Parmi les colloïdes, la place de l'albumine a récemment été remise en question par plusieurs méta-analyses, les conclusions n'ont pas permis de recommander son utilisation comme soluté de remplissage, mais la toxicité des colloïdes artificiels et leur dose maximale utilisable peuvent représenter une limite et obliger à recourir à l'albumine, notamment chez les patients les plus graves.

À côté de son rôle dans l'expansion volémique, l'albumine présente des propriétés de transport, des effets de modulation de l'intensité de l'agression oxydative et de l'inflammation qui présentent un intérêt certain chez les sujets les plus graves. [77]

L'utilisation de la formule d'Evans semble donc la plus appropriée après la 8e heure. L'apport est habituellement poursuivi pendant 48 h, puis au-delà en fonction des valeurs de l'albuminémie.

Au total, la stratégie thérapeutique ne doit se référer qu'initialement à une formule précise. L'adaptation de la vitesse de perfusion aux critères cliniques retenus doit permettre un apport régulier, visant à modérer la constitution des œdèmes.

La prise de poids concomitante détermine l'objectif thérapeutique qui grâce à la négativité du bilan hydrique au-delà du troisième jour doit conduire à la résorption des œdèmes au huitième jour d'évolution. [77]

3. Contrôle de la douleur :

a. Evaluation de la douleur :

Une évaluation systématique de la douleur est effectuée à l'aide d'une échelle numérique (plus rarement d'une échelle visuelle analogique, moins pratique dans ce contexte). Cette évaluation est répétée toutes les quatre heures et permet au clinicien, d'initier un traitement antalgique adapté à l'intensité de la symptomatologie. [78]

L'évaluation est également réalisée lors des mobilisations et la réalisation des bains afin de pour voir adapter l'antalgie. À la phase de début, il peut exister des douleurs muqueuses et ce même en l'absence d'érosions muqueuses, en parallèle, les lésions cutanées, souvent à type notamment de pseudococardes, évoluent vers des lésions bulleuses progressivement confluentes et hyperalgiques. [78]

À la phase d'état, l'extension progressive des lésions cutanées et muqueuses met à nu le derme sous-jacent et s'accompagne de douleur dont le seuil chez deux patients sur trois. [78]

b. 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 en utilisant des doses adéquates de morphine par voie intraveineuse.

La crainte d'un effet dépresseur respiratoire nocif s'est avérée injustifiée.

Toutes les patientes de notre série ont bénéficié d'une analgésie multimodale à base de paracétamol, néfopam et morphine.

4. Apports nutritionnels :

La nécrolyse épidermique toxique présente un défi pour les diététiciens pour plusieurs raisons :

- les besoins énergétiques sont élevés en raison des pertes exsudatives, de la réponse hypermétabolique associée et du sepsis.
- La muqueuse gastro-intestinale est atteinte dans 20% des cas, les ulcérations oropharyngées et la douleur entraînent des difficultés d'alimentation et de la mise en place de la sonde gastrique. [79]

Comme dans les brûlures, les besoins nutritionnels semblent être dépendre du pourcentage de la surface cutanée atteinte. [79]

Les apports nutritionnels, hypercaloriques et hyperprotidiques sont indispensables pour compenser les pertes protéiques et favoriser la cicatrisation.

Ils reposent essentiellement sur l'alimentation entérale continue sous faible débit par sonde gastrique siliconée vérifiée radiologiquement.

En raison des risques d'inhalation bronchique, la surveillance du résidu gastrique est systématique. Un résidu supérieur à 50 ml fait temporairement suspendre l'alimentation entérale.

a. Choix de la voie de nutrition digestive versus intraveineuse :

Les avantages de la nutrition entérale (NE) sur la nutrition parentérale sont reconnus, elle diminue les complications septiques et améliore l'immunité digestive, prévient la survenue de défaillances viscérales et participe à maintenir la motilité digestive, même chez les patients les plus graves. (80-81-82-83-84-85).

Cependant, la NE précoce pourrait être un facteur d'ischémie intestinale.

Elle engendre une augmentation de la demande en oxygène qui pourrait ne pas toujours être satisfaite chez un malade choqué ; plus l'agression est sévère, plus les patients sont difficiles à nourrir par voie entérale, les liquides de réanimation entraînent des œdèmes généralisés qui touchent aussi le territoire splanchnique compromettant l'utilisation du tube digestif pour la nutrition.

Ces changements contribuent à rendre l'absorption des nutriments par voie digestive imprévisible ; Le transit est initialement ralenti et, à l'opposé, la diarrhée est une complication fréquemment décrite, quoique survenant plus tardivement.

[86]

La prescription de prokinétiques est quasi indispensable. L'Iléus et la constipation sont potentiellement graves: l'usage d'émollients et de laxatifs ainsi que de solutions nutritives enrichies en fibres font partie des mesures les plus courantes de prévention de la constipation.

Malgré les restrictions mentionnées ci-dessus, l'utilisation d'une nutrition entérale la plus précoce possible apparaît souhaitable afin de limiter la réaction inflammatoire, de maintenir la motilité digestive et de prévenir l'infection.

b. Besoins en énergie et macronutriments :

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

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

- **Énergie** :

La recommandation actuelle pour l'évaluation des besoins énergétiques dans la NET est l'utilisation des mêmes formules employées pour la gestion nutritionnelle des brûlures graves. [87]

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

En pratique, compte tenu de l'imprécision des formules historiques, des mesures calorimétriques répétées peuvent être utilisées au cours du séjour.

L'équation d'Harris et Benedict est un exemple de formule utilisée chez le brûlé pour prédire les besoins énergétiques :

Équation d'Harris & Benedict :

DET = MB × facteur activité × facteur stress *

DET = dépense d'énergie totale

MB = Homme : MB = 66,47 + (13,75 × poids) + (5,0 × taille**) - (6,76 × âge)

Femme : MB = 655,1 + (9,56 × poids) + (1,85 × taille**) - (4,68 × âge)

MB = métabolisme basal estimé = dépense énergétique de repos.

*brûlé grave : 1,4-1,8

** Taille en cm.

- **Glucides** :

Le glucose est un substrat énergétique de choix : son effet d'épargne azoté est supérieur à celui des acides gras. L'excès de glucose conduit à une surproduction de CO₂, proportionnelle aux apports, qui peut, dans des cas d'insuffisance respiratoire, compromettre le sevrage de la ventilation artificielle. La limite d'administration des glucides est classiquement de 5 mg.kg⁻¹.min⁻¹. La stéatose hépatique a surtout été observée chez des patients hyper-alimentés par voie parentérale. [80-88-89]

- **Lipides** :

Il n'existe pas de consensus quant à la proportion glucides/ lipides à adopter au sein du support nutritionnel. L'apport minimum en acide linoléique pour la prévention de carences en acides gras est de 4 % des calories totales. [90]

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

Une solution relativement pauvre en lipides versus une solution riche en graisse limite la perméabilité intestinale, suggérant une meilleure préservation de la barrière intestinale. [80]

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

L'enrichissement des régimes en l'un ou l'autre des acides gras poly-insaturés n'a pas de bénéfice démontré.

- **Protéines et acides aminés** :

L'absence de support nutritionnel entraîne une perte quotidienne de 200 à 300 g de protéines. Cette situation entraînerait la mort du patient par cachexie en 2 à 3 semaines, car les mécanismes de régulation existant au cours du jeûne ne se mettent pas en place.

Les données chez l'adulte sont rares, mais des essais cliniques suggèrent que leurs besoins en protéines se situent entre 1,5 et 2,5 g/kg/jr (20 à 25 % des calories). [80]

c. Besoins en micronutriments (oligoéléments et vitamines) :

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

Les déficits sont proportionnels à la sévérité de l'atteinte cutanée et sont associés à des problèmes de cicatrisation ainsi qu'à des complications infectieuses [89]

La réponse inflammatoire s'accompagne d'une redistribution des micronutriments, on observe un déplacement du zinc (Zn) de ses réserves (muscle, peau, os) vers les tissus où la prolifération cellulaire et la synthèse protéique sont intenses, en particulier le thymus, la moelle osseuse et le foie. [90]

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

Les concentrations plasmatiques en micronutriments sont abaissées au-delà de ce que provoque une réponse inflammatoire intense : ceci s'explique en grande partie par les pertes exsudatives de Cu, de Se et de Zn pendant la première semaine suivant, mais aussi par les fuites urinaires, les drainages [91–92]

Le déficit en Cu est particulier: ses concentrations plasmatiques restent très basses pendant plusieurs semaines, de manière proportionnelle à l'atteinte cutanée. Le déficit peut être sévère au point de causer des arythmies fatales. Ce déficit est dû aux pertes cutanées, représentant en une semaine 20–40 % du contenu corporel en cuivre [93–94–95]

Le statut en vitamine C est rapidement altéré avec des concentrations plasmatiques souvent inférieures à 50 % de la normale. [80]

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

- Nonan® ,Decan® : Zn, Fe, Cu, Cr, I, F, Mn, Se, Co.
- Cernevid® : vit B1, vit B2, vit B5 ,vit B6.

5. Prévention des infections :

Elle est assurée par les soins locaux, effectués au mieux par une équipe paramédicale habituée à s'occuper de ce type de malades.

Le port de gants stériles réduit pour une part le risque d'infection nosocomiale. Certains adoptent même des précautions identiques à celles des grands brûlés (chambres stériles).

Toutes les voies d'abord (y compris les sondes urinaires et gastriques) sont changées à intervalles réguliers et mises en culture.

Les antiseptiques, chlorhexidine à 0,05 % et solution aqueuse de nitrate d'argent à 0,5 %, sont largement utilisés (bains, applications directes) et leur efficacité contrôlée par des cartes bactériennes réalisées tous les 2 jours.

En raison de l'imputabilité fréquente des sulfamides dans la NET, les topiques sulfamidés sont de principe évités. L'antibiothérapie prophylactique à large spectre est à proscrire afin d'éviter la sélection de germes multirésistantes. [96]

Le sepsis, difficile à affirmer, doit être évoqué sur des signes indirects, en particulier cartes bactériennes monomicrobiennes, hypothermie, altération brutale de l'état général, chute de la diurèse, résidu gastrique important, dégradation de l'état respiratoire, intolérance glucidique.

Les antibiotiques choisis dépendent des germes retrouvés sur les cartes bactériennes et de leur antibiogramme.

Du fait de l'exsudation protéique cutanée et des différentes perturbations métaboliques et viscérales, la pharmacocinétique des antibiotiques est souvent pathologique, obligeant à recourir régulièrement aux dosages sériques.

Dans notre étude, tous sont mis dans une chambre isolée avec respect des règles d'asepsie (gants, casaques, bavette et callots).

6. Réchauffement :

L'élévation de la température extérieure à 30–32 °C, bains chauds (de 35 à 38 °C), lampe infrarouge et lit fluidisé permettent habituellement le réchauffement.

Le lit fluidisé (fig.13) possède également un effet antiseptique asséchant, améliore le confort du malade et présente des propriétés sédatives. Il est essentiellement indiqué dans les grands décollements du dos et du périnée.



Figure 13 : Lit fluidifié [97]

7. Autres mesures :

L'héparinothérapie intraveineuse à dose préventive, les antiacides, l'aspiration bronchique et la kinésithérapie respiratoire sont indispensables. La relation médecin-malade et infirmière-malade est ici comme ailleurs fondamentale.

B. Traitement local :

Par comparaison avec les brûlés, certaines équipes débrident chirurgicalement les zones d'épiderme pathologique puis réalisent dans le même temps un recouvrement par des xénogreffes de porc, des allogreffes cutanées cryopréservées ou encore des substituts artificiels tels que des membranes amniotiques, des membranes biologiques (Biobrane®), des fibres d'alginate calcium-sodium, des préparations iodées (Iodoplex®) ou des vêtements imprégnés de nitrate d'argent .
[98]

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

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

Les bains de bouche permettent l'antisepsie muqueuse.

1. Principe des soins cutanés : [78]

- Mise en place d'un « tapis » d'hydrocellulaires non adhésifs sur la face postérieure du tronc : 9 plaques (19,5×19,5 cm) juxtaposées 3 par 3 et maintenues par un adhésif à changer toutes les 24 heures, ce pansement est posé sans être fixé sur la face postérieure du tronc
- Percer les bulles afin d'évacuer le liquide de bulle en respectant au maximum l'épiderme décollable, sans débridement agressif avec application de vaseline sur toutes les zones décollées en couche épaisse
- Éviter la mise en place d'adhésif sur une peau potentiellement décollable
- Anticiper systématiquement la douleur avant tout soin : mise en place d'un hydrocellulaire non adhésif sous le garrot pour les prises de sang, perfusions.
- Protéger le membre lors d'une prise de la tension artérielle et choisir le membre supérieur ou inférieur le moins décollé

2. Principes des soins muqueux: [78]

➤ Soins oculaires :

- Lavage oculaire (sérum physiologique unidose), puis carbomère collyre unidose toutes les 2 heures.
- Pommade ophtalmique à la vitamine A 1 fois par jour.
- Si nécessité d'ablation des pseudomembranes : anesthésie locale préalable : 1 goutte de chlorhydrate oxybuprocaine dans chaque œil.
- Passer dans les culs de sac conjonctivaux un bâtonnet en verre (Microsponge®) recouvert de carbomère collyre unidose

- À renouveler si besoin au moins 1 fois par jour (sous contrôle ophtalmologique toutes les 48 heures)

➤ Soins buccaux :

- Bains de bouche toutes les 4 heures avec un mélange bicarbonate 1,4 % (2/3) / solution pour bain de bouche chlorhexidine, chlorobutanol (1/3)

- Application de lidocaïne gel 3 fois par jour

- Si insuffisant : solution pour bains de bouche préparée en pharmacie centrale 500 cm³ de morphine dans 500 cm³ de sérum physiologique (0,9 %). Utilisation du bain de bouche 3 à 4 fois par jour

- Si prise alimentaire impossible, mise en place d'une sonde nasogastrique

➤ Soins génitaux :

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

- Application de vaseline localement au moins deux fois par jour

- Prévenir le risque de synéchies et rompre les synéchies débutantes sous anesthésique local si besoin

3. Bains : [78]

- Bain quotidien dans une eau entre 37 et 39°C avec chlorhexidine diluée au 1/5000, soit 5ml de chlorhexidine à 5 % par litre d'eau.

- Si impossibilité de faire un bain, pulvérisation de chlorhexidine diluée une fois par équipe.

C. Traitement de fond :

Il n'existe pas de traitement spécifique de la NET.

1. La corticothérapie :

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

Kakourou a montré dans une étude prospective, que les patients traités par la méthylprednisolone avaient une durée significativement plus courte de fièvre par rapport aux patients qui ont bénéficié uniquement d'un traitement symptomatique. [99]

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

Ainsi, Rasmussen a montré que la corticothérapie à forte dose ne présente pas de bénéfice par rapport au traitement symptomatique, les patients du groupe sous corticoïdes présentaient une incidence plus élevée de complications (53% vs 0%), le plus souvent infectieuses (24%), ainsi que les hémorragies digestives (21%) . [100]

Halebian a montré que l'administration des corticoïdes pendant 48 heures a été associé à un taux plus élevé d'infection, à une durée d'hospitalisation plus longue, avec un taux de mortalité significativement plus élevée (66% contre 33% dans le groupe n'ayant pas reçu la corticothérapie). [101]

Kelemen a confirmé ces résultats dans une analyse multivariée en montrant que la corticothérapie est un facteur de risque indépendant de mortalité élevée. [102]

Cependant, l'étude EuroSCAR 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 en comparaison avec le traitement symptomatique. [103]

Les publications évaluant le traitement de la NET/SJS par la corticothérapie sont résumées dans le tableau XX.

Tableau XX : Traitement de la NET/SJS par la corticothérapie : [104]

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

NR: not reported; SJS, Stevens-Johnson syndrome; TEN, toxic epidermal necrolysis.

^aUnclear if all patients had TEN/SJS by today's definition.

2. Les immunoglobulines intraveineuses (IGIV) :

Des études in vitro ont montré que les immunoglobulines intraveineuses pourraient empêcher le processus d'apoptose en bloquant le récepteur Fas avant que l'interaction Fas/Fas-ligand ne déclenche le processus d'apoptose. [105]

Prins a comparé dans une étude rétrospective le traitement par IgIV au traitement symptomatique, le taux de survie était de 88%, et les auteurs recommandé une dose de 1 g / kg / jour pendant 3 jours. [106]

Prins et Tristani ont rapporté dans une étude incluant 32 patients un taux de survie de 100%. [107-108]

Morici a montré que les patients traités par les IgIV présentaient une fièvre de durée plus courte avec réduction de la durée d'hospitalisation. [109]

Cependant, plusieurs autres études n'ont pas confirmés ces résultats optimistes :

Ainsi, Brown a trouvé dans une étude rétrospective un taux de mortalité plus élevé avec une durée d'hospitalisation plus longue chez les patients traités par IgIV. [110]

Shortt a montré qu'il n'a aucune différence significative concernant le taux de mortalité, les défaillances viscérales, la durée de la ventilation mécanique, la sévérité de l'inflammation systémique, l'incidence du sepsis, le temps de rémission et la durée du séjour à l'hôpital, Bachot a confirmé ces résultats concernant la progression du décollement épidermique et la vitesse de réépidermisation. [111-112]

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

Tableau XXI : Traitement de la NET/SJS par les IgIV selon les études : [86]

Author(s) and Year	Study Type	Diagnosis	No. of Patients With/Without IVIG	Average Total IVIG Dose (g/kg)	Time to Arrest in Days (Range) With/Without IVIG	Time to Complete Skin Healing in Days (Range) With/Without IVIG	Mortality With/Without IVIG	Other
Viard et al 1998 (41)	Retrospective	TEN/SJS	10/0	2.5	1.5 (1–2)	6.9 (4–12)	0%	
Morici et al 2000 (123)	Retrospective	SJS	7/3	1.9	NR	NR	0%/0%	Duration of fever 8 (3–14) days with IVIG vs. 14 (6–20) days, hospitalization 12 (4–22) days with IVIG vs. 15 (6–25) days
Stella et al 2001 (174)	Retrospective	TEN	9/0	2.8	4.8 (3–10)	12.125 (7–17)	11%	
Tristani-Firouzi et al 2002 (122)	Retrospective	TEN	8/0	2.4	2.1 (1–4)	8.1 (3–14)	0%	Hospitalization 13.6 (4–23) days
Bachot et al 2003 (126)	Prospective open trial	TEN/SJS	34/0	1.0 (3 patients)	NR	18 (3–75)	32%	
Campione et al 2003 (175)	Retrospective	TEN/SJS	10/0	2.0	NR	(25–40)	10%	
Metry et al 2003 (118)	Retrospective	SJS	7/0	2.0	2.0 (1–3)	NR	0%	Early treatment correlated with longer time to response than middle or late treatment
Prins et al 2003 (119)	Retrospective multicenter	TEN/SJS	48/0	2.7	2.3 (1–6)	15 (4–40)	12%	
Prins et al 2003 (120)	Retrospective multicenter	SJS	12/0	2.4	2.0 (1–3)	9.0 (4–18)	0%	
Trent and Kerdel 2003 (176)	Retrospective	TEN	16/0	3.9	3.75 (1–17)	8.5 (4–23)	6.25%	Hospitalization 20.3 days
Al-Mutairi et al 2004 (121)	Prospective	TEN	12/0	3.4	2.83 (1–5)	7.33 (5–13)	0%	Hospitalization 12.5 (7–21) days
Brown et al 2004 (124)	Retrospective	TEN	24/21	1.6	NR	17.8 ± 10.3/12.4 ± 5.9	41.7%/28.6%	Hospitalization with IVIG 15.6 ± 12.6 vs. 13.8 ± 6.9 days
Lam et al 2004 (168)	Retrospective	TEN/SJS	3/8	1.0	NR	NR	0%	Hospitalization 10 days
Shortt et al 2004 (125)	Retrospective	TEN	16/16	3.0	NR	11.2 ± 3.6	25%/38%	Hospitalization with IVIG 28.3 vs. 34.9 days, progression with IVIG 13% vs. 27%
Mangla et al 2005 (177)	Open uncontrolled	TEN	10	IVIG 0.05–0.1 g/kg/day for 5 consecutive days 2–4 days after onset	2.1 (1.8–2.5)	8.3 (5.4–10.7)	0%	No systemic complications
Tan et al 2005 (178)	Retrospective	TEN/SJS	12/0	1.75	3.6 (2–8)	NR	8.4%	Hospitalization 20.4 ± 8.0 (10–37) days
Yeung et al 2005 (179)	Prospective/retrospective controls	TEN/SJS	6/10	3.0	2.8/5.3	9.2/11.2	16.6%/10%	Shorter time to cessation of progression and re-epithelialization with early IVIG treatment
Gravante et al 2007 (92)	Retrospective	TEN/SJS	15/17	2.0	NR	Overall 27 ± 12	41%/27%	Hospitalization 17 ± 9 days
Stella et al 2007 (180)	Retrospective	TEN/SJS	23/8	2.8	5/NR	12.3/NR	26%/75%	Hospitalization of surviving patients with IVIG 16.3 vs. 17 days
Yamane et al 2007 (170)	Retrospective	TEN/SJS	22/95	Max. 1.2	NR	NR	9%/3%	
Schneck et al 2008 (117)	Retrospective multicenter	TEN/SJS	75/206	1.9 (interquart. 1.3–2.1) over 1–7 days	NR	NR	25.3%/20.8%	No significant benefit from any treatment
Teo et al 2009 (181)	Retrospective	TEN	6/0	3.0	NR	NR	16.6%	
Yang et al 2009 (172)	Retrospective	TEN/SJS	12/35 8/10	2.0	4.3/7.3 4.3/7.0	NR NR	16.7%/22.8% 12.5%/20.0%	Nonsignificant reduction of mortality, time of progression, and hospitalization
Koh and Tay 2010 (173)	Retrospective	TEN/SJS	4/6	2.0	2.7	NR	25%/0%	

NR, not reported; IVIG, intravenous immunoglobulin; SJS, Stevens-Johnson syndrome; TEN, toxic epidermal necrolysis.

3. La thalidomide :

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

La progression de la réaction cutanée était similaire dans les deux groupes, mais la mortalité a augmenté dans le groupe de la thalidomide (83%) par rapport au placebo (30%), ce qui a conduit à l'arrêt de l'étude. Ainsi, la thalidomide ne peut pas être considérée comme un traitement sûr et efficace de la NET. [113]

4. La cyclosporine :

La cyclosporine inhibe l'activation des LT CD8 et possède également une activité anti-apoptotique. Plusieurs publications de cas avec un maximum de 29 patients ont été rapportées en utilisant la cyclosporine à la dose de 3 à 10 mg / kg par jour. Les patients traités avec la cyclosporine avaient un temps de rémission plus court, avec un taux de mortalité significativement plus bas. [114-115-116]

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

5. Autres traitements spécifiques :

L'efficacité d'autres traitements spécifiques a été rapportée dans des cas isolés ou de courtes séries ouvertes : plasmaphérèse, cyclophosphamide , pentoxifylline, N-acétylcystéine, granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF). [117-118]

D. Traitement des séquelles :

En raison de l'aggravation possible des troubles de la pigmentation, l'éviction solaire et une photoprotection sont indispensables. La sécheresse cutanée nécessite l'emploi d'émollients. Les cicatrices hypertrophiques peuvent être traitées avec des plaques de gel de silicone.

Le syndrome oculaire « post-NET » impose une surveillance ophtalmologique régulière. Le traitement fait appel aux larmes artificielles, à l'ablation des cils en repousse vicieuse. [119]

Des kératoplasties ont été réalisées avec succès. En cas de séquelles cornéennes sévères, des techniques de reconstruction sont possibles par transplantation de membrane amniotique avec ou sans allogreffe de limbe cornéen ou par greffe de cellules souches cornéennes. [120–121]

Cependant les résultats à long terme de la chirurgie de surface sont souvent décevants. L'utilisation de verres scléraux semi-perméables (« lentilles de Boston ») pourrait être plus prometteuse. [122]

Le phimosis chez l'homme, les synéchies vaginales chez la femme, peuvent nécessiter une chirurgie réparatrice à type de nymphoplastie, posthectomie, périnéotomie ou dissection intravaginale. [73]

Enfin, des dilatations oesophagiennes ont été proposées en cas de rétrécissement.

E. Nécrolyse épidermique toxique et utilisation future des médicaments :

Les patients doivent être informés du médicament supposé responsable. Une liste contenant l'ensemble des molécules analogues et leurs noms commerciaux est confiée aux patients afin d'éviter toute réintroduction malencontreuse.

En revanche, il n'y a pas de données pour justifier la contre-indication systématique de tous les médicaments « à risque ». La contre-indication doit être limitée au(x) seul(s) médicament(s) suspect(s) et à ceux suffisamment proches pour pouvoir induire des réactions croisées (par exemple, la famille des sulfamides antibactériens ou l'ensemble des AINS oxicams... alors que sulfamides antidiabétiques ou diurétiques et AINS d'autres classes peuvent être utilisés). [30]

Le cas doit être notifié tant en pharmacovigilance hospitalière qu'en pharmacovigilance industrielle. En effet, seul le bon report national et international de cet accident médicamenteux exceptionnel peut éventuellement permettre de déclencher une alerte auprès des autorités sanitaires.

VIII. Complications :

Une atteinte systémique est habituelle dans la NET. Il est maintenant prouvé que certaines manifestations viscérales, en particulier les atteintes digestive et respiratoire, sont spécifiques de la NET, c'est-à-dire liées à un processus de destruction de l'épithélium, similaire à celui qui touche la peau et les muqueuses des orifices. [28]

A. Signes généraux :

La fièvre et le syndrome grippal précèdent souvent de 1 à 3 jours la survenue des lésions cutanéomuqueuses.

Une fièvre élevée est habituelle au cours de la NET et persiste parfois jusqu'à la cicatrisation cutanée complète, même en l'absence de surinfection. [10]

En revanche, une chute brutale de la température peut évoquer un sepsis sévère. [29]

Asthénie, douleur cutanée et anxiété sont extrêmes. Agitation et confusion sont fréquentes, traduisant souvent des complications hémodynamiques ou un sepsis.

Dans notre série, la fièvre était présente chez 62 % des patients à l'admission.

B. Atteinte respiratoire :

L'atteinte respiratoire clinique est fréquente et toujours inquiétante ; c'est un facteur majeur de mortalité. L'expectoration de moules cylindriques bronchiques et la constatation autopsique d'érosions trachéales et bronchiques chez quelques patients ont plaidé indirectement pour une atteinte spécifique de l'épithélium respiratoire. [123-124]

En 1997, Lebargy a mis en évidence dans une étude prospective portant sur 37 malades une atteinte bronchique spécifique chez 10 malades (27 % des cas) . [125]

Elle débute dans les premiers jours de l'atteinte cutanée et ne semble pas être corrélée à l'étendue de la surface cutanée atteinte, ni à un médicament particulier.

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

La radiographie pulmonaire est normale dans huit cas sur dix mais peut révéler la présence d'un infiltrat interstitiel témoin d'un oedème pulmonaire (deux cas sur dix).

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

Les prélèvements bronchiques permettent d'éliminer une étiologie infectieuse. Les biopsies bronchiques confirment la nécrose de l'épithélium.

L'évolution est marquée dans six cas sur dix par l'apparition d'une complication pulmonaire entre les septième et quinzième jours à type de pneumonie bactérienne, d'œdème pulmonaire ou d'atélectasie.

L'atteinte bronchique spécifique est de mauvais pronostic puisqu'une ventilation mécanique était nécessaire dans neuf cas sur dix et une évolution fatale survenait dans sept cas sur dix. [125]

À côté de cette atteinte bronchique spécifique, la NET peut se compliquer d'autres atteintes pulmonaires ou laryngées comme épiglottite, atélectasie, pneumopathie infectieuse et surtout œdème pulmonaire avec risque de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Quand ces complications surviennent en l'absence d'atteinte bronchique spécifique, elles semblent de meilleur pronostic avec guérison après un traitement adapté.

Cependant, il peut persister des séquelles pulmonaires plus de 1 an après la NET, comme l'a montré Wallis par l'absence de normalisation des tests pulmonaires (baisse de la diffusion du monoxyde de carbone) chez quatre malades. [124]

Dans notre série, 50 % des patients ont développé une pneumopathie infectieuse, et 25% un syndrome de détresse respiratoire aiguë.

C. Atteinte digestive :

L'atteinte du tube digestif par nécrose spécifique de l'épithélium est également possible. La nécrose peut atteindre tout le tube digestif et apparaît le plus souvent au même moment que l'atteinte cutanée . La symptomatologie est non spécifique et dépend de la topographie de l'atteinte : [126–127]

- dysphagie, hématomèse ou vomissement de boudin muqueux en cas d'atteinte œsophagienne, avec risque d'œsophagite nécrotique et de sténose cicatricielle.

- douleur abdominale, diarrhée aqueuse ou sanglante, hémorragie intestinale avec élimination par voie basse de manchon fibrino–leucocytaire ou de boudin muqueux en cas d'atteinte intestinale ; celle-ci peut se compliquer de perforation colique avec péritonite et septicémie à point de départ digestif et de sténose segmentaire du tube digestif. [126–127]

L'endoscopie digestive peut montrer une simple muqueuse érythémateuse et congestive, des érosions et ulcérations muqueuses ou parfois un aspect de colite pseudomembraneuse avec fausses membranes. Les sténoses segmentaires sont précisées au mieux par le transit du grêle.

L'histologie montre une nécrose plus ou moins complète de la muqueuse, un oedème du chorion avec un discret infiltrat lymphocytaire sans polynucléaire témoignant du caractère superficiel des lésions. Il n'y a pas d'atteinte de la musculaire muqueuse et de la musculuse, ni de lésion vasculaire. L'atteinte digestive spécifique est de mauvais pronostic, avec un nombre important de décès dans les quelques cas rapportés. Le traitement repose sur la nutrition parentérale et la résection chirurgicale précoce en cas de sténose segmentaire du tube digestif ou de perforation colique. [126–127–128]

À côté de cette atteinte spécifique, d'autres manifestations digestives peuvent survenir.

- Près de la moitié des patients présentent une élévation significative des transaminases sériques (deux à trois fois la normale). Une hépatite franche est présente dans environ 10 % des cas, peut-être secondaire à divers facteurs (médicaments, sepsis, hypovolémie). [10]

L'hyperamylasémie est fréquente, retrouvée dans environ un tiers des cas. Habituellement d'origine salivaire, elle semble corrélée à la survenue d'un syndrome sec post-NET. L'hyperamylasémie pourrait ainsi constituer un marqueur pronostique de l'atteinte oculaire au cours de la NET. Toutefois, quelques rares cas de pancréatite aiguë véritable ont été rapportés.

Dans notre série 5 patients sur 8 ont présenté une importante cytolyse hépatique, avec un cas d'hépatite fulminante.

D. Atteinte rénale :

Alors que les troubles de la fonction rénale sont particulièrement fréquents, seuls de très rares cas de glomérulonéphrite ont été rapportés, dont la spécificité n'est pas certaine. De même, la spécificité des cas autopsique rapportés de nécrose tubulaire aiguë (NTA) est discutable car la NTA est le plus souvent induite par un choc septique.

Roujeau a trouvé dans une étude sur dix malades une protéinurie dans 60 % des cas, le plus souvent inférieure à 1 g/24 h, et une microalbuminurie élevée dans 100 % des cas, traduisant une atteinte glomérulaire. [30]

Dans notre série la fonction rénale était altérée chez 7 patients (62,5 % des cas)

Une élévation constante et parfois importante des enzymes urinaires (N-acétyl-D-glucosaminidase [NAG] et alanine-aminopeptidase [AAP]) témoigne d'une atteinte tubulaire proximale. Ces atteintes glomérulaires et tubulaires pourraient être spécifiquement liées à la NET par le biais de la toxicité directe des cytokines sur les structures rénales. [129]

En l'absence d'étude histologique par ponction-biopsie (éthiquement difficile chez ces malades), l'atteinte rénale spécifique est impossible à prouver.

E. Anomalies hématologiques :

Elles sont presque constamment retrouvées. Ainsi, on trouve essentiellement une :

- Anémie qui est d'origine multifactorielle (érythroblastopénie notamment).
- Lymphopénie liée à une déplétion sélective et transitoire en lymphocytes T helper CD4+.
- Neutropénie, une thrombopénie et une éosinophilie sont moins fréquentes. [10-130]

Dans notre série, on a noté la présence d'une anémie et une thrombopénie chez 3 patients, avec un cas de neutropénie.

VIII– Evolution et séquelles:

La régénération épidermique débute après quelques jours, alors même que la maladie est parfois encore évolutive. La majorité du tégument est réépithélialisée en 2 à 3 semaines. La cicatrisation des régions périorificielles et de pression est souvent plus longue à obtenir.

La durée moyenne d'hospitalisation est d'environ 3 à 4 semaines. Les érosions cutanées guérissent habituellement sans cicatrices, sauf parfois au niveau des sites d'infection ou de pression.

Les troubles de pigmentation (hypo- et/ou hyperpigmentation), presque constants, régressent lentement avec le temps. [10–23]

L'apparition retardée de lésions næviques éruptives a été rapportée .Il s'agit habituellement de nævus composés ou jonctionnels, sans signe de dysplasie. Plus rarement, il peut s'agir de l'extension d'un nævus préexistant qui se propage en coulée sur une cicatrice d'une lésion bulleuse. [24]

La chute des ongles est habituelle et la repousse peut être anormale, voire absente. Beaucoup de patients se plaignent d'hypersudation. Les érosions muqueuses persistent parfois pendant des semaines et peuvent laisser des cicatrices atrophiques ou des synéchies. [10]

1. Séquelles oculaires :

Les séquelles oculaires restent les plus sévères, atteignant de 40 à 50% des survivants. Quelques patients peuvent avoir un larmoiement chronique par obstruction du canal lacrymal. Cependant, la plupart du temps, on observe un syndrome sec mis en évidence par le test de Schirmer, associé à une infiltration lymphocytaire des glandes salivaires identique à celle observée dans le syndrome de Sjögren. [17-23-26-27]

Le syndrome sec, les anomalies qualitatives du film lacrymal, l'éversion des cils, la destruction des cellules souches limbiques contribuent à une prolifération épithéliale anormale avec métaplasie malpighienne et néovascularisation de la conjonctive et de la cornée.

Ce syndrome oculaire post-NET avec kératite ponctuée et formation d'un «pannus» cornéen est responsable de photophobie, de brûlures oculaires, d'altération de l'acuité visuelle et parfois à terme de cécité. [131]

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

2. Séquelles génitales :

La cicatrisation des érosions génitales est plus longue de 1 à 3 semaines comparativement à la peau. [73]

Roujeau a retrouvé dans une série rétrospective de 40 femmes, des séquelles vulvaires et vaginales dans cinq cas (12,5 %), mais la fréquence de ces séquelles est probablement sous-estimée car seulement 18 femmes sur 40 ont pu être retrouvées. [30]

Les séquelles peuvent survenir très tôt, dès la phase aiguë, mais peuvent aussi apparaître tardivement, 12 mois après la phase aiguë. Il peut s'agir d'atrophie vulvaire, de synéchies entre petites et grandes lèvres ou au niveau de la fourchette, de sténose vestibulaire, de synéchies intravaginales ou de sténose du canal vaginal.

Elles peuvent être responsables de dyspareunie, d'apareunie, ou d'anomalies menstruelles. 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. L'utilisation d'un moule souple intravaginal semble difficile et pourrait favoriser une surinfection. Le phimosis est chez l'homme la principale séquelle génitale.

IX- Pronostic:

À la différence de l'épidermolyse staphylococcique (SSSS), la NET constitue une maladie à morbidité sévère et à forte mortalité. Dans les premiers cas rapportés, quand on pensait qu'il s'agissait d'une seule et même maladie, la mortalité globale était d'environ 25 %. En réalité, la mortalité est quasi nulle pour le SSSS et dépasse 30 % pour la NET. [18-28-29]

La mortalité du syndrome frontière SJS/NET est d'environ 10-15 % et celle du SJS est de 5-10 %. Le sepsis (*Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*) est une cause importante de mortalité. L'oedème pulmonaire, l'embolie pulmonaire et les hémorragies digestives ont également été incriminés. [29]

L'atteinte pulmonaire est un facteur majeur de mortalité. Le décès se fait dans un tableau de défaillance multiviscérale, avec en particulier un SDRA, dans lequel on a du mal à faire la part du sepsis et de l'atteinte pulmonaire spécifique (les deux étant souvent intriqués).

Les facteurs pronostiques péjoratifs sont [23–132–133]:

- l'atteinte pulmonaire : baisse de la pression partielle en oxygène et/ou de la réserve alcaline ;
- l'âge du patient
- le pourcentage de peau décollée
- l'élévation de l'urée sanguine
- l'arrêt tardif du médicament responsable
- Le retard à l'hospitalisation en milieu spécialisé
- la corticothérapie générale.

Des études récentes ont permis de valider un indice pronostique de la NET, le SCORTEN. Cet indice permet de prédire statistiquement, à partir de paramètres cliniques et biologiques recueillis à l'admission, la mortalité au cours de la NET. [134]

Dans notre série, tous les patients (5 cas) ayant un Scorten à 5 sont décédés.

Tableau XXII : Score de Scorten : [134]

Paramètres clinico-biologiques (1 point/item)	Scorten	Mortalité prévue
-Age > 40 ans	0-1	3,2 %
-Fréquence cardiaque >120/mn	2	12,2 %
-Cancer/hémopathie	3	35,3 %
-Surface décollée à J0 >10%	4	58,3 %
-Urée >0,28g/L	≥5	90 %
-Bicarbonates <20 mmol/L		
-Glycémie >2,5 g/L		

X- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

Les diagnostics suivants ressemblent parfois à la NET et ne peuvent être éliminés que par la biopsie cutanée systématique avec étude histologique et immunofluorescence directe (IFD).

A. Épidermolyse staphylococcique :

Le staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS) atteint essentiellement le nourrisson, parfois l'enfant, exceptionnellement l'adulte (qui présente alors habituellement une maladie sous-jacente sévère, en particulier insuffisance rénale). Les muqueuses ne sont pas atteintes (à l'exception d'une habituelle conjonctivite).

En quelques heures, on observe une extension d'un érythème en nappe d'où se détachent des lambeaux épidermiques avec un signe de Nikolsky positif. Il n'y a pas de lésions à type de cible et le décollement est nettement superficiel.

Histologiquement, le décollement, qui est plus superficiel que dans la NET, apparaît dans et sous la couche granuleuse. L'examen extemporané permet un diagnostic rapide.

Le SSSS est provoqué par des toxines (épidermolysines) produites par certaines souches de staphylocoque doré (essentiellement phage du groupe II), qui clivent la desmogléine 1.

Les staphylocoques responsables sont habituellement présents au niveau d'une infection purulente focale. Les antibiotiques entraînent un arrêt de l'épidermolyse en quelques heures. [30]

B. « Toxic shock syndrome » (TSS) :

Les manifestations cutanées habituelles du TSS (érythème diffus suivi par une desquamation palmoplantaire secondaire) sont habituellement très différentes de celles de la NET. Seuls des cas exceptionnels de TSS bulleux pourraient être confondus avec une NET. [30]

C. Autres accidents médicamenteux cutanés :

- L'Erythème pigmenté fixe (EPF) bulleux généralisé prête souvent à confusion avec la NET, ce qui a d'ailleurs été probablement le cas pour un des patients de la publication originale de Lyell. Les lésions arrondies et très bien limitées, l'absence de lésions en cible, la rareté des érosions muqueuses et des antécédents identiques avec le même médicament sont en faveur de l'EPF bulleux généralisé, maladie plus rare que la NET. Certains médicaments inducteurs sont communs aux deux maladies, en particulier les barbituriques, les sulfamides et les pyrazolés. À décollement égal, l'état général est beaucoup moins atteint que dans la NET et le pronostic bien meilleur.

- Les dermatoses bulleuses à immunoglobulines A linéaires (DIGAL) médicamenteuses peuvent parfois mimer une NET. Le médicament le plus souvent rapporté dans la littérature est la vancomycine. L'histologie et surtout l'IFD permettent de les différencier de la NET.

- La pustulose exanthématique aiguë généralisée peut ressembler à la NET lorsque les pustules confluent sur une érythrodermie généralisée. L'histologie permet ici aussi de faire la différence en montrant un décollement sous-corné par confluence de pustules. [30]

D. Brûlures et bulles chez les patients comateux :

Les brûlures du second degré, notamment chimiques, et les bulles survenant chez les patients comateux peuvent ressembler à la NET. Les muqueuses ne sont habituellement pas atteintes et la topographie des lésions est limitée aux zones exposées à l'agent brûlant ou aux zones de pression chez les patients comateux.

[30]

E. Autres diagnostics différentiels :

La varicelle est parfois confondue avec un SJS. Certaines éruptions maculo-papuleuses sévères, en particulier dans la population VIH, sont parfois étiquetées à tort SJS en raison de la présence d'une desquamation, d'érosions des bourses et de chéilite. [30]

CONCLUSION

La nécrolyse épidermique toxique est une complication médicamenteuse rare mais très grave, qui impose une déclaration obligatoire à la pharmacovigilance. Elle s'accompagne d'une morbi-mortalité très élevée. Elle nécessite une prise en charge spécialisée dans une unité de soins intensifs. Le traitement reste essentiellement symptomatique, analogue à celui des brûlures graves. Aucun traitement spécifique n'a montré sa supériorité, d'où l'intérêt d'études prospectives randomisées et contrôlées. Tout l'espoir repose actuellement sur les immunoglobulines intraveineuses, mais un consensus est nécessaire pour la mise en place d'un protocole clair et pratique.

RESUME

RESUME

Introduction : Le syndrome de Lyell est la plus grave des toxidermies. Son incidence est faible, mais avec une mortalité élevée. Les médicaments le plus souvent incriminés sont les sulfamides, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les anticonvulsivants et l'allopurinol. Ils doivent impérativement être notifiés à la pharmacovigilance. Le traitement est principalement symptomatique, il est analogue à celui des brûlures étendues.

L'objectif du travail : Déterminer les particularités épidémiologiques cliniques, paracliniques, les moyens thérapeutiques, la morbi-mortalité liée à ce syndrome et l'intérêt de la déclaration à la pharmacovigilance.

Matériels et Méthodes : Il s'agit une étude rétrospective, portant sur 8 cas de syndrome de Lyell, pris en charge de janvier 2007 au décembre 2012, par le service de réanimation polyvalente du CHU Hassan II de Fès.

Résultats : Il s'agit de 8 patientes. L'âge moyen était de 53 ans avec des extrêmes allant de 26 à 80 ans. Les médicaments incriminés étaient l'acide acétylsalicylique, l'allopurinol, la benzathine benzylpénicilline, le phénobarbital, le Sulfaméthoxazole- triméthoprimine dans 2 cas, le diclofénac et l'indométacine. Toutes les patientes avaient une atteinte muqueuse et ophtalmique. Six patientes avaient présentées une détresse respiratoire. La prise en charge comportait un traitement symptomatique exclusif dans tous les cas, avec soins des lésions cutanées.

Le recours à la ventilation mécanique était nécessaire chez 6 patientes. Toutes les patientes avaient nécessité une antibiothérapie à large spectre devant le sepsis. La pneumopathie (4 cas), la bactériémie (3 cas), l'infection urinaire (2 cas) et

l'infection liée au cathéter dans (1 cas) étaient les principales infections. Les germes incriminés étaient L'E.Coli (4 cas), l'Acinetobacter Baumannii (2 cas), le Pseudomonas Aeruginosa (1 cas), le Staphylococcus (3 cas). L'évolution était mortelle chez 6 patientes, le plus souvent dans un tableau de défaillance multiviscérale.

Discussion–Conclusion : La nécrolyse épidermique toxique est une complication médicamenteuse très grave, qui impose une déclaration obligatoire à la pharmacovigilance. Elle s'accompagne d'une morbi-mortalité très élevée. Elle nécessite une prise en charge spécialisée dans une unité de soins intensifs. Le traitement reste essentiellement symptomatique, analogue à celui des brûlures graves. Tout l'espoir repose actuellement sur les immunoglobulines intraveineuses, mais un consensus est nécessaire pour la mise en place d'un protocole clair et pratique.

SUMMARY

Introduction: Lyell's disease is the most serious drug reactions. Its incidence is low, but with a high mortality. The drugs most often implicated are sulfonamide-antibiotics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, anticonvulsants and allopurinol. They must be reported to the pharmacovigilance. Is mainly supportive care similar to burns.

Purpose of this study: Analysis clinical, epidemiological, paraclinical, therapeutic aspects, the morbidity and mortality associated with this syndrome and the interest of the pharmacovigilance report.

Materials and Methods: This is a retrospective study of 8 cases of toxic epidermal necrolysis, presenting between January 2007 and December 2012, to CHU Hassan II of Fez.

Results: The mean age was 53 years, ranging from 26 to 80 years. The causative drugs were acetylsalicylic acid, allopurinol, benzathine benzylpenicillin, phenobarbital, trimethoprim-sulfamethoxazole in 2 cases, diclofenac and indomethacin. All patients had mucosal and ophthalmic involvement. 6 patients had presented with respiratory distress. treatment included an exclusive in all cases supportive care. Mechanical ventilation was used in 6 patients. All patients had required broad-spectrum antibiotics to sepsis. Major infections were Pneumonia (4 cases), bacteremia (3 cases), urinary infection (2 cases) and catheter-related

infection (1 case). Bacteria implicated was E. Coli (4 cases), Acinetobacter Baumannii (2 cases), Pseudomonas aeruginosa (1 case), Staphylococcus (3 cases). The cause for death in all our patients was sepsis leading to multiple organ failure.

Conclusion: Toxic epidermal necrolysis is a very serious drug complication, which requires pharmacovigilance report. It comes with a very high morbidity and mortality. It requires specialized care in an intensive care unit. Treatment is essentially symptomatic, similar to burns. All hope now rests on intravenous immunoglobulin, but a consensus is necessary for the establishment of a clear protocol and practice

ملخص

مقدمة :

متلازمة لايل هي رد الفعل الأكثر خطورة للأدوية. حدوثه منخفض، ولكن مع معدل وفيات مرتفع. أكثر الأدوية تورطاً هي السلفوناميدات، والعقاقير المضادة للالتهابات، ومضادات الاختلاج، الوبورينول. ويجب إبلاغها إلى مركز للتقييم والسلامة الدوائية. علاج المرض مماثل لعلاج الحروق الواسعة.

الهدف من الدراسة :

تحليل المعطيات السريرية الوبائية، الموارد العلاجية، ومعدلات الاعتلال والوفيات المرتبطة بهذا المرض.

المواد والطرق:

أجرينا دراسة استعادية من يناير 2007 إلى دجنبر 2011 على 8 مرضى مصابين بمتلازمة لايل و ذلك في قسم العناية المركزة بالمركز الإستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس

النتائج :

جميع المرضى كانوا من جنس أنثوي، متوسط العمر هو 53 عاماً، العقاقير المسببة هي حمض أسيتيل الساليسيليك، الوبورينول، الفينوباربيتال، ميثوبريم سلفاميثوكسازول في حالتين، ديكلوفيناك وإندوميثاسين. جميع المرضى كانوا يعانون من إصابة المخاطية الفموية والعيون و ستة المرضى من الضائقة التنفسية. وشمل الدعم في جميع الحالات علاج الأعراض فقط.

استخدام التهوية الميكانيكية كان في 6 حالات. جميع المرضى تطلبوا المضادات الحيوية واسعة الطيف نظراً لتعفن الدم. الالتهاب الرئوي (4 حالات) تجرثم الدم (3 حالات) التهاب المسالك البولية (2 الحالات) والعدوى المرتبطة بالقسطرة (1 حالة) كانت الإصابات الرئيسية. تورط براعم كولاوي (4 حالات) الزائفة الزنجارية (1 حالة) المكورات العنقودية (حالات 3). نسبة الوفيات هي 87% في معظم الأحيان لفشل الأعضاء المتعدد.

خلاصة :

انحلال البشرة النخري السمي هو رد فعل دوائي خطير الأمر الذي يتطلب الإبلاغ الإلزامي لمصلحة التقييم والسلامة الدوائية. معدلات المراضة والوفيات مرتفعة جداً. لذلك فإنه يتطلب رعاية متخصصة في وحدة العناية المركزة. العلاج يركز أساساً على علاج الأعراض على غرار الحروق

Protocole de prise en charge du syndrome de Lyell

-Le syndrome de Lyell est la toxidermie la plus grave, il touche plus de 30% de la surface corporelle.

-Les médicaments les plus souvent en cause sont les sulfamides antibactériens, les antiépileptiques, les AINS, et l'allopurinol.

-Le diagnostic est évoqué cliniquement et confirmé par la biopsie cutanée (médico-légale).

Conduite à tenir pratique :

- Arrêt du médicament suspect.
 - Hospitalisation en unité de soins intensifs.
 - Prise de deux VVP, commencer la réhydratation.
 - Prise en charge nutritionnelle adéquate.
 - Soins quotidiens en assurant une bonne analgésie et en respectant les règles de l'asepsie rigoureuse.
 - Soins des yeux et buccaux si atteinte des muqueuses.
 - Surveillance de l'état hémodynamique et respiratoire avec évaluation quotidienne de l'atteinte cutané.
- Actuellement aucun traitement de fond n'a de validité démontrée.
- L'évaluation du pronostic se fait grâce au score de Scorten qui doit être calculé à l'admission puis de façon quotidienne.
- La déclaration du cas au centre de pharmacovigilance est obligatoire.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Caumes.E, Katlama.C, Bricaire.F. Syndrome de Lyell au cours du Sida : 4 cas. *Méd Mol Infect*1992; spécial: 610–3.
- [2] Lissia.M, Mulas.P, Bulla. A, Rubino.C.Toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease).*Burns* 2010; 36: 152–163.
- [3] Paquet.P, Jacob.E, Damas.P, Piérard.GE. Treatment of drug- induced toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) with intravenous human immunoglobulins. *Burns* 2010 ;36 652–655.
- [4] Duchateau.FX, Pasgrimaud.L, Devoir, Ricard–Hibon.A. Atteintes viscérales, physiopathologie et traitement du syndrome de Lyell. *Ann Fr Anesth Rea* 2006 (25) ; 1011–1018.
- [5] Grosber M, Alexandre M, Poszepczynska–Guigné E, Revuz J, Roujeau JC. Recurrent erythema multiforme in association with recurrent *Mycoplasma pneumoniae* infections. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56(suppl5):S118–S119.
- [6] Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, et al. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie* 1985;40:111–4.
- [7] Bastuji–Garin S, Fouchard N, Bertocchi M. SCORTEN: a severity–ofillness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000; 115:149–53.
- [8] 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.
- [9] Lyell A. Toxic epidermal necrolysis (the scalded skin syndrome): a reappraisal. *Br J Dermatol* 1979;100:69–86.

- [10] Roujeau JC, Chosidow O, Saiag PH. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). *J Am Acad Dermatol* 1990;23:1039–58.
- [11] Bastuji–Garin S, Rzany B, Stern RS. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens–Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993;129:92–6.
- [12] Auquier–Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schröder W, Roujeau JC, et al. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens–Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol* 2002;138:1019–24.
- [13] Côté B, Wechsler J, Bastuji–Garin S. Clinicopathologic correlation in erythema multiforme and Stevens–Johnson syndrome. *Arch Dermatol* 1995;131:1268–72.
- [14] Rzany B, Hering O, Mockenhaupt M. Histopathological and epidemiological characteristics of patients with erythema exudativum multiforme major, Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1996;135:6–11.
- [15] Paquet P, Piérard GE. Erythema multiforme and toxic epidermal necrolysis: a comparative study. *Am J Dermatopathol* 1997;19:127–32.
- [16] Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L. Medication use and the risk of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995; 333:1600–7.
- [17] Roujeau JC, Phlippoteau C, Koso M. Sjögren–like syndrome following toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1985;1:609–11.
- [18] Nassif A, Bensussan A, Boumsell L. Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug specific cytotoxic T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1209–15.

- [19] Chave TA, Mortimer NJ, Sladden MJ, Hall AP, Hutchinson PE. Toxic epidermal necrolysis: current evidence, practical management and future directions. *Br J Dermatol* 2005;153:241–53.
- [20] Nassif A, Bensussan A, Dorothee G. Drug specific cytotoxic T-cells in the skin lesions of a patient with toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2002;118:728–33.
- [21] Friedman PS, Strickland I, Pirmohamed M, Park K. Investigation of mechanisms in toxic epidermal necrolysis induced by carbamazepine. *Arch Dermatol* 1994;130:598–604.
- [22] Guillaume JC, Roujeau JC, Penso D. The culprit drugs in 87 cases of toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome). *Arch Dermatol* 1987; 123:1166–70.
- [23] Haber J, Hopman W, Gomez M, Cartotto R. Late outcome in adult survivors of toxic epidermal necrolysis after treatment in burn center. *J Burn Care Rehabil* 2005;26:33–41.
- [24] Jullien D, Prévot G, Wolkenstein P. Extension en coulée d'un naevus après syndrome de Lyell. *Ann Dermatol Venereol* 1995;122:540–2.
- [25] Riichiro A. Toxic epidermal necrolysis and Stevens—Johnson syndrome: Soluble Fas ligand involvement in the pathomechanisms of these diseases, *J Dermatol Science* 2008; 52, 151—159.
- [26] Haus C, Paquet P, Maréchal-Courtois C. Long-term corneal involvement following drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease). *Ophthalmologica* 1993;206:115–8.

- [27] Magina S, Lisboa C, Leal V, Palmares J, Mesquita-Guimarães J. Dermatological and ophtalmological sequels in toxic epidermal necrolysis. *Dermatology* 2003;207:33-6.
- [28] Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;331:1272-85.
- [29] Revuz J, Penso D, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis: clinical findings and prognosis factors in 87 patients. *Arch Dermatol* 1987;123: 1160-5.
- [30] Valeyrie-Allanore L, Roujeau J.-C. Syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique). EMC (ElsevierMasson SAS, Paris), Dermatologie, 98-270-A-10, 2007.
- [31] Hertl M, Merk HF. T-cell subsets in drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1992;128:272.
- [32] Roujeau JC, Guillaume JC, Fabre JP. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome) incidence and drug etiology in France, 1981-1985. *Arch Dermatol* 1990;126:37-42.
- [33] Rzany B, Mockenhaupt M, Baur S. Epidemiology of erythema exudativum multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Germany (1990-1992): structure and results of a population-based registry. *J Clin Epidemiol* 1996;49:769-73.
- [34] 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.
- [35] Roujeau JC, Huyn NT, Bracq C. Genetic susceptibility to toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1987;123:1171-3.

- [36] Hung SI, ChungWH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, et al. HLAB* 5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102: 4134–9.
- [37] Lonjou C, Thomas L, Borot N, Ledger N, de Toma C, LeLouet H, et al. A marker for Stevens–Johnson syndrome: ethnicity matters. *Pharmacogenomics J* 2006;6:265–8.
- [38] Saka B, Kombaté K, Mouhari–Toure . Syndrome de Stevens–Johnson et nécrolyse épidermique toxique en milieu hospitalier à Lomé (Togo) : étude rétrospective de 89 cas. *Med Trop* 2010 ; 70 : 255–258.
- [39] Sanmarkan AD, Sori T, Thappa DM, Jaisankar T J. Retrospective analysis of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis over a period of 10 years. *Indian J Dermatol* 2011;56:25–9.
- [40] Bahar F. Firoz, MD, MPH, Jeffrey Scott Henning. Toxic epidermal necrolysis: Five years of treatment experience from a burn unit. *J Am Acad Dermatol* 2012;67: 630–5.
- [41] Shun–yuen Ying, Wai–sun Ho, Henry H.L. Chan. Toxic epidermal necrolysis: 10 years experience of a burns centre in Hong Kong *Burns* 27 (2001) ; 372–375.
- [42] Wetterwald E, LeCleach L, Michel C. Nevirapine–induced overlap Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1999;140:980–2.
- [43] Ketter TA, Wang PW, Chandler RA, Alarcon AM, Becker OV, Nowakowska C, et al. Dermatology precautions and slower titration yield low incidence of lamotrigine treatment–emergent rash. *J Clin Psychiatry* 2005;66:642–5.

- [44] Rajaratnam, R., Mann, C., Balasubramaniam, P., Marsden, J. R., Taibjee, S. M., Shah, F., Lim, R., Papini, R., Moiemmen, N. and Lewis, H. Toxic epidermal necrolysis: retrospective analysis of 21 consecutive cases managed at a tertiary centre. *Clinical and Experimental Dermatology* 2010, 35: 853–862.
- [45] Rzany B, Mockenhaupt M, Stocker U, Hamouda O, Schöpf E. Incidence of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome in Germany. *Arch Dermatol* 1993;129:1059.
- [46] Saiag P, Caumes E, Chosidow O. Drug–induced toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome) in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:567–74.
- [47] Correia O, Chosidow O, Saiag P. Evolving pattern of drug–induced toxic epidermal necrolysis. *Dermatology* 1993;186:32–7.
- [48] Fagot JP, Mockenhaupt M, Bouwes–Bavinck JN, Naldi L, Viboud C, Roujeau JC, et al. Nevirapine and the risk of Stevens–Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *AIDS* 2001;15:1843–8.
- [49] Parneix–Spake A, Bastuji–Garin S, Levy Y. Didanosine as probable cause of Stevens–Johnson syndrome. *Lancet* 1992;340:857–8.
- [50] Villada G, Roujeau JC, Cordonnier C, Bagot M, Kuentz M, Wechsler J, et al. Toxic epidermal necrolysis after bone marrow transplantation: study of nine cases. *J Am Acad Dermatol* 1990;23(5Pt1):870–5.
- [51] Seoane Leston JM, Gomez Duaso AJ, SanzAsenjo A. Nécrolyse épidermique toxique associée à des syndromes lymphoprolifératifs. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1993;94:281–6.

[52] Mockenhaupt M, Messenheimer J, Tennis P. Risk of Stevens–Johnson and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. *Neurology* 2005;64:1134–8.

[53] Rzany B, Correia O, Kelly JP, Naldi L, Auquier A, Stern R. Risk of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case control study. *Lancet* 1999;353: 2190–4.

[54] Guibal F, Bastuji–Garin S, Chosidow O. Characteristics of toxic epidermal necrolysis in patients undergoing long–term glucocorticoid therapy. *Arch Dermatol* 1995;131:669–72.

[55] Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;331:1272–85.

[56] Mockenhaupt M, Kelly JP, Kaufman D. The risk of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a multinational perspective. *J Rheumatol* 2003;30:2234–40.

[57] Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, Fagot JP, Bouwes–Bavinck JN, Sidoroff A, et al. Allopurinol is the most common cause of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol* 2008 ; 58 : 25–32.

[58] Yamane Y, Aihara M, Ikezawa Z. Analysis of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan from 2000 to 2006. *Allergol Int* 2007 ; 56 : 419–25.

[59] Mame Thierno D, On S, Thierno Ndiaye S, Ndiaye B. Syndrome de Lyell au Sénégal: responsabilité de la thiacétazone. *Ann Dermatol Venereol* 2001 ; 128 : 1305–7.

- [60] Gueudry J, Roujeau JC, Binaghi M, Soubrane G, Muraine M. Risk factors for the development of ocular complications of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 2009 ; 145 : 157–62.
- [61] Halevy S, Livni E. The role of macrophage migration inhibition factor in toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol* 1997;36:776–8.
- [62] Wolkenstein P, Chosidow O, Fléchet ML, Robbiola O, Paul M, DuméL, et al. Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions, including Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermatitis* 1996;35:234–6.
- [63] Roujeau JC, Phlippoteau C, Koso M. Sjögren–like syndrome following toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1985;1:609–11.
- [64] Li Wan Po A, Kendall MJ. Causality assessment of adverse effects. When is rechallenge ethically acceptable? *Drug Saf* 2001;24:793–9.
- [65] Haramburu F, Miremont–Salamé G, Macquin K. Effets indésirables des médicaments: définition et imputabilité. *Rev Rhum Ed Fr* 2002;69:346–8.
- [66] Arnaiz JA, Carné X, Riba N, et al. The use of evidence in pharmacovigilance. Case reports as the reference source for drug withdrawals. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:89–91.
- [67] Aronson JK, Hauben M. Anecdotes that provide definitive evidence. *BMJ* 2006;333:1267–9.
- [68] 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.

- [69] Rzany B, Hering O, Mockenhaupt M. Histopathological and epidemiological characteristics of patients with erythema exudativum multiforme major, Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1996;135:6–11.
- [70] Picard E, Gillis D, Klapholz L. Toxic epidermal necrolysis associated with *Klebsiella pneumoniae* sepsis. *Pediatr Dermatol* 1994;11:331–4.
- [71] Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al. A marker for Stevens–Johnson syndrome. *Nature* 2004;428:86.
- [72] Syndrome de Lyell 1996. <http://dermis.multimedica.de/dermisroot/fr/29184/image.htm>.
- [73] 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.
- [74] Dega H, Laporte JL, Francès C. Ginseng as a cause for Stevens–Johnson syndrome? *Lancet* 1996;347:1344.
- [75] Marie W. Analyse histologique de 6 types de toxidermies médicamenteuses prouvées 2011
http://docnum.univlorraine.fr/public/SCDMED_T_2_011_WEINBORN_MARIE.pdf.
- [76] McGee T, Munster A. Toxic epidermal necrolysis syndrome: mortality rate reduced with early referral to regional burn center. *Plast Reconstr Surg* 1998;102:1018–22.
- [77] M. Benyamina, J. Stéphanazzi, T. Rackelboom, D. Wassermann, C. Vinsonneau. Affections et leurs traitements. *Brulûres* 2008 ;164 :1499–1500.

- [78] Tran R, Valeyrie–Allanore L, Binhas M, Bagot M, Roujeau JC. Évaluation de la douleur dans le syndrome de Stevens–Johnson et la nécrolyse épidermique toxique. *Ann Dermatol Venereol* 2007;134 :7571.
- [79] Windle, E.M. Immune modulating nutrition support for a patient with severe toxic epidermal necrolysis. *J. Hum. Nutr. Diet.* 2005 ;18, 311–314.
- [80] Cynober L, BARGUES L, BERGER MM, et al. (2005) Recommandations nutritionnelles chez le grand brûlé. *Nutr Clin Metabol* 19: 166–94
- [81] Rivas S, Hernandez F, Martinez L, et al. (2002) [Decrease in bacterial translocation in burned children treated with controlled nutritional support]. *Cir Pediatr* 15: 79–81
- [82] Raff T, Hartmann B, Germann G (1997) Early intragastric feeding of seriously burned and long–term ventilated patients: a review of 55 patients. *Burns* 23: 19–25
- [83] Gianotti L, Nelson JL, Alexander JW, et al. (1994) Post–injury hypermetabolic response and magnitude of translocation: prevention by early enteral nutrition. *Nutrition* 10: 225–31
- [84] Gottschlich MM, Jenkins ME, Mayes T, et al. (2002) An evaluation of the safety of early vs delayed enteral support and effects on clinical, nutritional, and endocrine outcomes after severe burns. The 2002 Clinical Research Award. *J Burn Care Rehab* 23: 401–415
- [85] Peck MD, Kessler M, Cairns BA, Chang YH, *et al.* (2004) Early enteral nutrition does not decrease hypermetabolism associated with burn injury. *J Trauma* 57: 1143–9

- [86] Berger MM, Bernath MA, Chioléro RL (2001) Resuscitation, anaesthesia and analgesia of the burned patient. *Curr Opin Anaesthesiol* 14: 431–43
- [87] Coss-Bu JA, Jefferson LS, Levy ML, Walding D, David Y, Klish WJ. Nutrition requirements in patients with toxic epidermal necrolysis. *Nutr Clin Pract.* 1997;12:81–84.
- [88] Sheridan RL, Yu YM, Prelak K, et al. (1998) Maximal parenteral glucose oxidation in hypermetabolic young children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 22: 212–6
- [89] Barret JP, Jeschke MG, Herndon DN (2001) Fatty infiltration of the liver in severely burned pediatric patients: autopsy findings and clinical implications. *J Trauma* 51(4): 736–739
- [90] Garrel DR, Razi M, Larivière F, et al. (1995) Improved clinical status and length of care with low-fat nutrition support in burn patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 19: 482–91
- [91] Berger MM, Chioléro R (2002) Energy, trace element and vitamin requirements in major burns. *Critical Care & Shock.* 2: 91–103
- [92] Ding HQ, Zhou BJ, Liu L, Cheng S (2002) Oxidative stress and metallothionein expression in the liver of rats with severe thermal injury. *Burns* 28: 215–21
- [93] Berger MM, Cavadini C, Bart A, et al. (1992) Selenium losses in 10 burned patients. *Clin Nutr* 11: 75–82
- [94] Berger MM, Cavadini C, Bart A, et al. (1992) Cutaneous zinc and copper losses in burns. *Burns* 18: 373–80

- [95] Berger MM, Shenkin A (1998) Trace elements in trauma and burns. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1: 513–7
- [96] Sampson B, Constantinescu MA, Chandarana I, Cussons PD (1996) Severe hypocupraemia in a patient with extensive burn injuries. *Ann Clin Biochem* 33(Part 5): 462–4
- [97] Lit à air fluidisé 2013 .<http://www.medicalexpo.fr/prod/hill-rom/lits-a-air-fluidises-68741-442218.html>.
- [98] Lehrer–Bell K, Kirsner RS, Tallman PG, Kerdel FA. Treatment of the cutaneous involvement in Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with silver nitrate–impregnated dressings. *Arch Dermatol* 1998;134:827–9.
- [99] Kakourou T, Klontza D, Soteropoulou F, et al: Corticosteroid treatment of erythema multiforme major (Stevens–Johnson syndrome) in children. *Eur J Pediatr* 1997; 156:90–93.
- [100] Rasmussen JE: Erythema multiforme in children. Response to treatment with systemic corticosteroids. *Br J Dermatol* 1976; 95:181–186.
- [101] Halebian PH, Corder VJ, Madden MR, et al: Improved burn center survival of patients with toxic epidermal necrolysis managed without corticosteroids. *Ann Surg* 1986; 204:503–512.
- [102] Kelemen JJ III, Cioffi WG, McManus WF, et al: Burn center care for patients with toxic epidermal necrolysis. *J Am Coll Surg* 1995; 180:273–278.
- [103] 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.

- [104] Roland G, Mathias N, Thomas S, et al: Toxic epidermal necrolysis and Stevens–Johnson syndrome: A review. *Crit Care Med.* 2011;39 :1521–32.
- [105] Viard I, Wehrli P, Bullani R. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998;282:490–3.
- [106] Prins C, Kerdel FA, Padilla RS, 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.
- [107] Prins C, Vittorio C, Padilla RS, et al: Effect of high–dose intravenous immunoglobulin therapy in Stevens–Johnson syndrome: A retrospective, multicenter study. *Dermatology* 2003; 207:96–99.
- [108] Tristani–Firouzi P, Petersen MJ, Saffle JR, et al: Treatment of toxic epidermal necrolysis with intravenous immunoglobulin in children. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 548–552.
- [109] Morici MV, Galen WK, Shetty AK, et al: Intravenous immunoglobulin therapy for children with Stevens–Johnson syndrome. *J Rheumatol* 2000; 27:2494–2497.
- [110] Brown KM, Silver GM, Halerz M, et al: Toxic epidermal necrolysis: Does immunoglobulin make a difference? *J Burn Care Rehabil* 2004; 25:81–88.
- [111] Shortt R, Gomez M, Mittman N, et al: Intravenous immunoglobulin does not improve outcome in toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil* 2004; 25:246–255.

- [112] Bachot N, Revuz J, Roujeau JC: Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A prospective noncomparative study showing no benefit on mortality or progression. *Arch Dermatol* 2003; 139: 33–36.
- [113] Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, et al: Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998; 352:1586–1589.
- [114] Valeyrie–Allanore L, Wolkenstein P, Brochard L, et al: Open trial of ciclosporin treatment for Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 2010.
- [115] Zaki I, Patel S, Reed R, et al: Toxic epidermal necrolysis associated with severe hypocalcaemia, and treated with cyclosporin. *Br J Dermatol* 1995; 133:337–338.
- [116] Arevalo JM, Lorente JA, Gonzalez–Herrada C, et al: Treatment of toxic epidermal necrolysis with cyclosporin A. *J Trauma* 2000; 48:473–478.
- [117] Chaidemenos GC, Chrysomallis F, Sombolos K, Mourellou O, Ioannides D, Papakonstantinou M. Plasmapheresis in toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol* 1997;36:218–21.
- [118] Arévalo JM, Lorente JA, González–Herrada C, Jiménez–Reyes J. Treatment of toxic epidermal necrolysis with cyclosporineA. *J Trauma* 2000;48:473–8.
- [119] Tseng SC, Prabhasawat P, Barton K. Amniotic membrane transplantation with or without limbal allografts for corneal surface reconstruction in patients with limbal stem cell deficiency. *Arch Ophthalmol* 1998; 116:431–41.

- [120] Daya SM, Ilari FA. Living related conjunctival limbal allograft for the treatment of stem cell deficiency. *Ophthalmology* 2001;108:126–33.
- [121] Tsubota K, Satake Y, Kaido M. Treatment of severe ocular–surface disorders with corneal epithelial stem–cell transplantation. *N Engl J Med* 1999;340:1697–703.
- [122] Rosenthal P, Cotter J. The Boston scleral lens in the management of severe ocular surface disease. *Ophthalmol Clin North Am* 2003;16:89–93 102
- [123] Dasgupta A, O'Malley J, Mallya R, Williams JG. Bronchial obstruction due to respiratory mucosal sloughing in toxic epidermal necrolysis. *Thorax* 1994;49:935–6.
- [124] Wallis C, McClymont W. Toxic epidermal necrolysis with adult respiratory distress syndrome. *Anaesthesia* 1995;50:801–3.
- [125] Lebargy F, Wolkenstein P, Gisselbrecht M. Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: a prospective clinical study. *Intensive Care Med* 1997;23:1237–44.
- [126] Chosidow O, Delchier JC, Chaumette MT. Intestinal involvement in drug–induced toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1991;337:928.
- [127] Sugimoto Y, Mizutani H, Sato T. Toxic epidermal necrolysis with severe gastrointestinal mucosal cell death: a patient who excreted long tubes of dead intestinal epithelium. *J Dermatol* 1998;25:533–8.
- [128] Joly P, Michel P, Thomine E. Syndrome de Lyell avec atteinte iléale. *Ann Dermatol Venerol* 1992;119:753–5.
- [129] Blum L, Chosidow O, Rostoker G. Renal involvement in toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:1088–90.

- [130] Hertl M, Merk HF. T-cell subsets in drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1992;128:272.
- [131] Rzany B, Mockenhaupt M, Stocker U, Hamouda O, Schöpf E. Incidence of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome in Germany. *Arch Dermatol* 1993;129:1059.
- [132] Ruiz-Maldonado R. Acute disseminated epidermal necrosis types 1, 2, and 3: study of sixty cases. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:623-35.
- [133] Nishida K, Yamato M, Hayashida Y. Corneal reconstruction with tissue engineered cell sheets composed of autologous oral epithelium. *N Engl J Med* 2004;351:1187-96.
- [134] Trent JT, Kirsner RS, Romanelli P, Kerdel FA. Use of the SCORTEN to accurately predict mortality in patients with toxic epidermal necrolysis in the United States. *Arch Dermatol* 2004;140:890-2.