



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2019

Thèse N°164

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : A propos de 05 cas

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 19/06/2019

PAR

Mme.Mghizlat Idrissi Imane

Née le 22/09/1991

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

NECROLYSE EPIDERMIQUE TOXIQUE - SCORE DE SCORTEN-IMMUNOGLOBULINES

JURY

Mr. **M .ZYANI**

Professeur agrégé en Médecine interne

PRESIDENT

Mr. **I.SERGHINI**

Professeur agrégé en Anesthésie -Réanimation

RAPPORTEUR

Mr **Y.AISSAOUI**

Professeur agrégé en Anesthésie -Réanimation

JUGES

Mr **H.QACIF**

Professeur agrégé en Médecine interne

رَبِّ أَوْزَعِنِي أِنْ أَشْكُرَ
نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ
عَلَيَّ وَعَلَىٰ وَالِدَيَّ
وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا
تَرْضَاهُ وَأَصْلِحْ
لِي فِي دِينِي
أَنْ تَبْتَ إِلَيَّ
وَأَنْ مِنَ
الْمُسْلِمِينَ

سورة النمل





Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





Liste des Professeurs



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. BadieAzzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr.Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

| Nom et Prénom | Spécialité | Nom et Prénom | Spécialité |
|------------------------|-------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| ABKARI Imad | Traumato- orthopédie | FINECH Benasser | Chirurgie - générale |
| ABOU EL HASSAN Taoufik | Anésthésie- réanimation | FOURAJI Karima | Chirurgie pédiatrique |
| ABOUCHADI Abdeljalil | Stomatologie et chirmaxillo faciale | GHANNANE Houssine | Neurochirurgie |
| ABOULFALAH Abderrahim | Gynécologie- obstétrique | GHOUNDALE Omar | Urologie |
| ABOUSSAIR Nisrine | Génétique | HAJJI Ibtissam | Ophtalmologie |
| ADERDOUR Lahcen | Oto- rhino- laryngologie | HOCAR Ouafa | Dermatologie |
| ADMOU Brahim | Immunologie | JALAL Hicham | Radiologie |
| AGHOUTANE EIMouhtadi | Chirurgie pédiatrique | KAMILI ElOuafi El Aouni | Chirurgie pédiatrique |
| AIT AMEUR Mustapha | Hématologie Biologique | KHALLOUKI Mohammed | Anesthésie- réanimation |
| AIT BENALI Said | Neurochirurgie | KHATOURI Ali | Cardiologie |
| AIT BENKADDOUR Yassir | Gynécologie- obstétrique | KHOUCHANI Mouna | Radiothérapie |
| AIT-SAB Imane | Pédiatrie | KISSANI Najib | Neurologie |
| AKHDARI Nadia | Dermatologie | KOULALI IDRISSEI Khalid | Traumato- orthopédie |
| ALAOUI Mustapha | Chirurgie- vasculaire périphérique | KRATI Khadija | Gastro- entérologie |
| AMAL Said | Dermatologie | KRIET Mohamed | Ophtalmologie |

| | | | |
|---------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|
| AMINE Mohamed | Epidémiologie- clinique | LAGHMARI Mehdi | Neurochirurgie |
| AMMAR Haddou | Oto-rhino-laryngologie | LAKMICH Mohamed Amine | Urologie |
| AMRO Lamyae | Pneumo- phtisiologie | LAOUAD Inass | Néphrologie |
| ARSALANE Lamiae | Microbiologie -Virologie | LOUZI Abdelouahed | Chirurgie - générale |
| ASMOUKI Hamid | Gynécologie- obstétrique | MADHAR Si Mohamed | Traumato- orthopédie |
| ASRI Fatima | Psychiatrie | MANOUDI Fatiha | Psychiatrie |
| BEN DRISS Laila | Cardiologie | MANSOURI Nadia | Stomatologie et chirumaxillo faciale |
| BENCHAMKHA Yassine | Chirurgie réparatrice et plastique | MOUDOUNI Said Mohammed | Urologie |
| BENELKHAÏAT BENOMARRidouan | Chirurgie - générale | MOUFID Kamal | Urologie |
| BENJILALI Laila | Médecine interne | MOUTAJ Redouane | Parasitologie |
| BOUAÏTY Brahim | Oto-rhino- laryngologie | MOUTAOUAKIL Abdeljalil | Ophtalmologie |
| BOUCHENTOUF Rachid | Pneumo- phtisiologie | NAJEB Youssef | Traumato- orthopédie |
| BOUGHALEM Mohamed | Anesthésie - réanimation | NARJISS Youssef | Chirurgie générale |
| BOUKHIRA Abderrahman | Biochimie - chimie | NEJMI Hicham | Anesthésie- réanimation |
| BOUMZEBRA Drissi | Chirurgie Cardio-Vasculaire | NIAMANE Radouane | Rhumatologie |
| BOURROUS Monir | Pédiatrie | NOURI Hassan | Oto rhino laryngologie |
| BOUSKRAOUI Mohammed | Pédiatrie | OUALI IDRISSE Mariem | Radiologie |
| CHAFIK Rachid | Traumato- orthopédie | OULAD SAIAD Mohamed | Chirurgie pédiatrique |
| CHAKOUR Mohamed | Hématologie Biologique | QACIF Hassan | Médecine interne |
| CHELLAK Saliha | Biochimie- chimie | QAMOUSS Youssef | Anesthésie- réanimation |
| CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat | Radiologie | RABBANI Khalid | Chirurgie générale |
| CHOULLI Mohamed Khaled | Neuro pharmacologie | RAFIK Redda | Neurologie |
| DAHAMI Zakaria | Urologie | RAJI Abdelaziz | Oto-rhino- laryngologie |
| EL ADIB AhmedRhassane | Anesthésie- réanimation | SAIDI Halim | Traumato- orthopédie |
| EL ANSARI Nawal | Endocrinologie et maladies métaboliques | SAMKAOUI Mohamed Abdenasser | Anesthésie- réanimation |

| | | | |
|----------------------|-------------------------------------|---------------------|---------------------------|
| EL BARNI Rachid | Chirurgie- générale | SAMLANI Zouhour | Gastro- entérologie |
| EL BOUCHTI Imane | Rhumatologie | SARF Ismail | Urologie |
| EL BOUIHI Mohamed | Stomatologie et chirmaxillo faciale | SORAA Nabila | Microbiologie - Virologie |
| EL FEZZAZI Redouane | Chirurgie pédiatrique | SOUMMANI Abderraouf | Gynécologie- obstétrique |
| EL HAOURY Hanane | Traumato- orthopédie | TASSI Noura | Maladies infectieuses |
| EL HATTAOUI Mustapha | Cardiologie | YOUNOUS Said | Anesthésie- réanimation |
| EL HOUDZI Jamila | Pédiatrie | ZAHLANE Mouna | Médecine interne |
| EL KARIMI Saloua | Cardiologie | ZOUHAIR Said | Microbiologie |
| ELFIKRI Abdelghani | Radiologie | ZYANI Mohammed | Médecine interne |
| ESSAADOUNI Lamiaa | Médecine interne | | |

Professeurs Agrégés

| Nom et Prénom | Spécialité | Nom et Prénom | Spécialité |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------|
| ABIR Badreddine | Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale | GHAZI Mirieme | Rhumatologie |
| ADALI Imane | Psychiatrie | HACHIMI Abdelhamid | Réanimation médicale |
| ADARMOUCH Latifa | Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène) | HAROU Karam | Gynécologie- obstétrique |
| AISSAOUI Younes | Anesthésie - réanimation | HAZMIRI Fatima Ezzahra | Histologie - Embryologie - Cytogénétique |
| AIT BATAHAR Salma | Pneumo- phtisiologie | IHBIBANE fatima | Maladies Infectieuses |
| ALJ Soumaya | Radiologie | KADDOURI Said | Médecine interne |
| ANIBA Khalid | Neurochirurgie | LAHKIM Mohammed | Chirurgie générale |
| ATMANE El Mehdi | Radiologie | LAKOUICHMI Mohammed | Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale |
| BAIZRI Hicham | Endocrinologie et maladies métaboliques | LOUHAB Nisrine | Neurologie |
| BASRAOUI Dounia | Radiologie | MAOULAININE Fadlmrabihrabou | Pédiatrie (Neonatalogie) |
| BASSIR Ahlam | Gynécologie- obstétrique | MARGAD Omar | Traumatologie - orthopédie |

| | | | |
|--------------------------|--------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------|
| BELBACHIR Anass | Anatomie- pathologique | MATRANE Aboubakr | Médecine nucléaire |
| BELBARAKA Rhizlane | Oncologie médicale | MEJDANE Abdelhadi | Chirurgie Générale |
| BELKHOU Ahlam | Rhumatologie | MLIHA TOUATI Mohammed | Oto-Rhino - Laryngologie |
| BENHIMA Mohamed Amine | Traumatologie - orthopédie | MOUAFFAK Youssef | Anesthésie - réanimation |
| BENJELLOUN HARZIMI Amine | Pneumo- phtisiologie | MOUHSINE Abdelilah | Radiologie |
| BENLAI Abdeslam | Psychiatrie | MSOUGGAR Yassine | Chirurgie thoracique |
| BENZAROUEL Dounia | Cardiologie | NADER Youssef | Traumatologie - orthopédie |
| BOUKHANNI Lahcen | Gynécologie- obstétrique | OUBAHA Sofia | Physiologie |
| BOURRAHOUE Aicha | Pédiatrie | RADA Noureddine | Pédiatrie |
| BSISS Mohamed Aziz | Biophysique | RAIS Hanane | Anatomie pathologique |
| CHRAA Mohamed | Physiologie | RBAIBI Aziz | Cardiologie |
| DAROUASSI Youssef | Oto-Rhino - Laryngologie | ROCHDI Youssef | Oto-rhino- laryngologie |
| DRAISS Ghizlane | Pédiatrie | SAJIAI Hafsa | Pneumo- phtisiologie |
| EL AMRANI Moulay Driss | Anatomie | SALAMA Tarik | Chirurgie pédiatrique |
| EL HAOUATI Rachid | Chirurgie Cardio- vasculaire | SEDDIKI Rachid | Anesthésie - Réanimation |
| EL IDRISSE SLITINE Nadia | Pédiatrie | SERGHINI Issam | Anesthésie - Réanimation |
| EL KHADER Ahmed | Chirurgie générale | TAZI Mohamed Ilias | Hématologie- clinique |
| EL KHAYARI Mina | Réanimation médicale | TOURABI Khalid | Chirurgie réparatrice et plastique |
| EL MEZOUARI El Moustafa | Parasitologie Mycologie | ZAHLANE Kawtar | Microbiologie - virologie |
| EL MGHARI TABIB Ghizlane | Endocrinologie et maladies métaboliques | ZAOUI Sanaa | Pharmacologie |
| EL OMRANI Abdelhamid | Radiothérapie | ZARROUKI Youssef | Anesthésie - Réanimation |
| FADILI Wafaa | Néphrologie | ZEMRAOUI Nadir | Néphrologie |
| FAKHIR Bouchra | Gynécologie- obstétrique | ZIADI Amra | Anesthésie - réanimation |
| FAKHRI Anass | Histologie- embryologie cytogénétique | ZIDANE Moulay Abdelfettah | Chirurgie Thoracique |

Professeurs Assistants

| Nom et Prénom | Spécialité | Nom et Prénom | Spécialité |
|---------------------------|----------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------|
| ABDELFETTAH Youness | Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle | ELOUARDI Youssef | Anesthésie réanimation |
| ABDOU Abdessamad | Chiru Cardio vasculaire | ELQATNI Mohamed | Médecine interne |
| AIT ERRAMI Adil | Gastro-entérologie | ESSADI Ismail | Oncologie Médicale |
| AKKA Rachid | Gastro - entérologie | FDIL Naima | Chimie de Coordination Bioorganique |
| ALAOUI Hassan | Anesthésie - Réanimation | FENNANE Hicham | Chirurgie Thoracique |
| AMINE Abdellah | Cardiologie | GHOZLANI Imad | Rhumatologie |
| ARABI Hafid | Médecine physique et réadaptation fonctionnelle | HAJJI Fouad | Urologie |
| ARSALANE Adil | Chirurgie Thoracique | HAMMI Salah Eddine | Médecine interne |
| ASSERRAJI Mohammed | Néphrologie | Hammoune Nabil | Radiologie |
| AZIZ Zakaria | Stomatologie et chirurgie maxillo faciale | JALLAL Hamid | Cardiologie |
| BAALLAL Hassan | Neurochirurgie | JANAH Hicham | Pneumo- phtisiologie |
| BABA Hicham | Chirurgie générale | LAFFINTI Mahmoud Amine | Psychiatrie |
| BELARBI Marouane | Néphrologie | LAHLIMI FatimaEzzahra | Hématologie clinique |
| BELFQUIH Hatim | Neurochirurgie | LALYA Issam | Radiothérapie |
| BELGHMAIDI Sarah | Ophtalmologie | LOQMAN Souad | Microbiologie et toxicologie environnementale |
| BELHADJ Ayoub | Anesthésie -Réanimation | MAHFOUD Tarik | Oncologie médicale |
| BELLASRI Salah | Radiologie | MILOUDI Mohcine | Microbiologie - Virologie |
| BENANTAR Lamia | Neurochirurgie | MOUNACH Aziza | Rhumatologie |
| BENNAOUI Fatiha | Pédiatrie | NAOUI Hafida | Parasitologie Mycologie |
| BOUCHENTOUF Sidi Mohammed | Chirurgie générale | NASSIH Houda | Pédiatrie |
| BOUKHRIS Jalal | Traumatologie - orthopédie | NASSIM SABAH Taoufik | Chirurgie Réparatrice et Plastique |
| BOUTAKIOUTE Badr | Radiologie | NYA Fouad | Chirurgie Cardio - Vasculaire |
| BOUZERDA Abdelmajid | Cardiologie | OUERIAGLI NABIH Fadoua | Psychiatrie |

| | | | |
|---------------------|-----------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| CHETOUI Abdelkhalek | Cardiologie | OUMERZOUK Jawad | Neurologie |
| CHETTATI Mariam | Néphrologie | RAISSI Abderrahim | Hématologie clinique |
| DAMI Abdallah | Médecine Légale | REBAHI Houssam | Anesthésie – Réanimation |
| DOUIREK Fouzia | Anesthésie- réanimation | RHARRASSI Isam | Anatomie-patologique |
| EL- AKHIRI Mohammed | Oto- rhino- laryngologie | SAOUAB Rachida | Radiologie |
| EL AMIRI My Ahmed | Chimie de Coordination bio-organique | SAYAGH Sanae | Hématologie |
| EL FAKIRI Karima | Pédiatrie | SEBBANI Majda | Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène) |
| EL HAKKOUNI Awatif | Parasitologie mycologie | TAMZAOURTE Mouna | Gastro – entérologie |
| EL HAMZAOUI Hamza | Anesthésie réanimation | WARDA Karima | Microbiologie |
| EL KAMOUNI Youssef | Microbiologie Virologie | ZBITOU Mohamed Anas | Cardiologie |
| ELBAZ Meriem | Pédiatrie | ELOUARDI Youssef | Anesthésie réanimation |

LISTE ARRÊTÉE LE 22/04/2019



Dédicaces



Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut... Tous les mots ne sauraient exprimer ma gratitude, Mon amour, mon respect, et ma reconnaissance... Aussi, c'est tout simplement que...



Je dédie cette thèse ... 

الله

A mon Dieu, le tout puissant !

Au seigneur le tout généreux !

Au miséricordieux, le très clément !

C'est à Dieu que je dois ce succès aujourd'hui, à lui soit la gloire.

اللهم لك الحمد الذي أنت أهله على نعم ما كنت قطلها أهلا

متى أزدت تقصيراً تزدي تفضلاً

كأني بالتقصير أستوجب الفضل

À MES CHÈRES PARENTS : Mghizlat Idrissi Salem et Elhassbia Amira

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez.

Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

وَقُلْ رَبِّ ارْحَمْنِي
كَمَا رَبَّيْتَنِي صَغِيرًا

سورة البقرة، آية 21



A mes chères soeurs Ezzahra , Rachida et Bouchra

Mes chers frères Mohamed et Fatah

En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

A ma grande famille :

Mes oncles et mes tantes, A tous mes adorables cousins et cousines A tous les membres de la famille Mghizlat et Amira petits et grands

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

A tous mes amis :

En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

À toutes les personnes qui ont participé à l'élaboration de ce travail à tous ceux que j'ai omis de citer.



Remerciements



A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE ,MONSIEUR LE PROFESSEUR :

MOHAMMED ZYANI.

PROFESSEUR AGREGE EN MEDECINE INTERNE , CHEF DE SERVICE DE
MEDECINE INTERNE A L'HOPITAL MILITAIRE AVICENNE DE MARRAKECH.

*Je vous remercie vivement de l'honneur que vous m'accordez en siégeant et présidant le jury
de ce travail .*

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

*Veuillez trouver ,cher Maître ,dans ce modeste travail , l'expression de ma très haute
considération ,ma profonde gratitude et mes sentiments les meilleurs.*

A MON MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE MONSIEUR LE PROFESSEUR :

SERGHINI ISSAM.

A MON MAITRE ET JUGE DE THESE MONSIEUR LE PROFESSEUR : YOUNES

AISSAOUI

PROFESSEUR AGREGE EN ANESTHESIE REANIMATION A L' HOPITAL
MILITAIRE AVICENNE DE MARRAKECH

*Je vous remercie de m'avoir honoré par votre présence .Vous avez accepté aimablement de juger
cette thèse .cet honneur me touche beaucoup et je tiens à vous exprimer ma profonde
reconnaissance .*

A MON MAITRE ET JUGE DE THESE MONSIEUR LE PROFESSEUR : HASSAN

QACIF

PROFESSEUR AGREGE EN MEDECINE INTERNE A L'HOPITAL MILITAIRE
AVICENNE DE MARRAKECH

Je tiens à vous exprimer mes plus sincères remerciements pour avoir accepté de siéger parmi notre noble jury. votre présence m'honore. Veuillez trouver ici, professeur, l'expression de notre profond respect.

**A TOUT PERSONNEL DU SERVICE DE REANIMATION DE L'HOPITAL
MILITAIRE AVICENNE MARRAKECH:**

Je suis reconnaissante de l'aide apportée tout au long de ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sentiments les plus distingués.

**PROFESSEUR AGREGÉ EN ANESTHÉSIE REANIMATION A L'HOPITAL
MILITAIRE AVICENNE DE MARRAKECH.**

Il m'est impossible de dire en quelques mots ce que je vous dois. Vous m'avez fait le grand honneur de me confier ce travail et d'accepter de le diriger en consacrant de votre temps précieux pour le parfaire.

Ce travail est le fruit de vos efforts. Soyez-en remercié du fond du cœur et recevez, cher maître, mes sincères sentiments de reconnaissance, de respect et de profonde sympathie. Merci pour tout ce que vous avez fait. Merci d'avoir été si patient avec moi et de m'avoir aidé dans les moments les plus difficiles. J'espère être digne de votre confiance, et je vous prie, cher Maître, d'accepter ma profonde reconnaissance et ma haute considération.



Liste d'abreviation



Liste d'abreviation

| | |
|---------------|-------------------------------------------------------|
| AAP | : Alanine-aminopeptidase |
| AINS | : Anti-inflammatoires non stéroïdiens |
| ALAT | : Alanine amino transferase |
| ASAT | : Aspartate amino transférase |
| ALDEN | Algorithm of drug causality for epidermal necrolysis |
| C3G | : Céphalosporine de troisième génération |
| CLA | : Cutaneous leukocyte antigen |
| CRP | : C-réactif protéine |
| DCI | : Dénomination commune internationale |
| DIGL | : Dermatoses bulleuses à immunoglobulines A linéaires |
| E.CoLi | : Escherichia Coli |
| 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 |

| | |
|--------------|----------------------------------------------|
| HSHC | : Hémisuccinate d'hydrocortisone |
| IC | : Insuffisance cardiaque |
| IP | : Identité du patient |
| IFD | : Immunofluorescence directe |
| IGIV | : Immunoglobulines intraveineuses |
| IL | : Interleukine |
| ILC | : Infection liée au cathéter |
| LT | : Lymphocytes T |
| LES | : Lupus érythémateux systémique |
| MPR | : Morbilli-parotitis-rubella |
| NAG | : N-acétyl- D-glucosaminidase |
| NET | : Nécrolyse épidermique toxique |
| NK | : Natural Killer |
| NTA | : nécrose tubulaire aiguë |
| PAD | : Pression artérielle diastolique |
| PAS | : Pression artérielle systolique |
| PEAG | : Pustulose exanthématique aiguë généralisée |
| PQ | : Plaquettes |
| PR | : Polyarthrite rhumatode |
| QSOFA | : Quick Sequential Organ Failure Assessment |
| SAMU | : Service d'aide médicale urgente |
| SC | : Surface corporelle |
| SDRA | : Syndrome de détresse respiratoire aigue |
| SJS | : Stevens-Johnson syndrome |
| SSSS | : staphylococcal scalded skin syndrome |

SSEE : syndrome staphylococcique des enfants ébouillantés

TNF : Tumor necrosis factor

TSS : Toxic shock syndrome

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine



Plans



| | |
|----------------------------------------------------------|-----------|
| INTRODUCTION | 1 |
| MATERIELS ET METHODES | 4 |
| I. Matériel | 5 |
| II. Méthode | 5 |
| RESULTATS | 7 |
| I. Données épidémiologiques | 8 |
| 1. Répartition selon l'âge | 8 |
| 2. Répartition selon le sexe | 8 |
| 3. Antécédents -Terrain | 8 |
| II. Circonstances de la prise médicamenteuse | 9 |
| 1. Médicaments incriminés | 9 |
| 2. Associations médicamenteuses | 9 |
| 3. Prescription | 10 |
| 4. Posologie : | 10 |
| 5. La durée de prise médicamenteuse | 10 |
| III. La symptomatologie | 11 |
| 1. Délai d'apparition des symptômes | 11 |
| 2. Signes cliniques à l'admission | 11 |
| IV. Données biologiques | 14 |
| 1. Hémogramme | 14 |
| 2. C réactif protéine | 15 |
| 3. Fonction rénale | 15 |
| 4. Bilan hépatique | 15 |
| V. Radiographie thoracique | 16 |
| VI. Biopsie cutanée | 16 |
| VII. Traitement | 16 |
| 1. Arrêt du médicament suspect | 16 |
| 2. Mise en condition | 16 |
| 3. Prise en charge hémodynamique | 17 |
| 4. Prise en charge respiratoire | 18 |
| 5. Soins locaux | 19 |
| 6. L'analgésie | 19 |
| 7. Prise en charge nutritionnelle | 20 |
| 8. Anticoagulation préventive | 20 |
| VIII. Diagnostic de gravité | 21 |
| IX. Evolution-Complications | 21 |
| 1. Complications | 21 |
| 1.1 Les complications infectieuses | 21 |
| a) Les sites infectieux | 21 |
| b) Les germes incriminés | 22 |
| c) Profil bactériologique en fonction du site infectieux | 22 |

| | |
|-----------------------------------------------|----|
| d) Antibiothérapie | 22 |
| 1.2 Les complications hémodynamiques | 23 |
| 1.3 Les complications rénales | 24 |
| 1.4 Les complications hématologiques | 24 |
| 2. Devenir des patients | 24 |
| 2.1 Durée d'hospitalisation | 24 |
| 2.2 Evolution favorable | 25 |
| 2.3 Mortalité : | 25 |
| DISCUSSION | 26 |
| I. Historique | 27 |
| II. Profil épidémiologique | 30 |
| 1. Incidence | 30 |
| 2. L'âge | 30 |
| 3. Le sexe | 31 |
| III. Physiopathologie | 32 |
| IV. Terrain et facteurs de risqué | 37 |
| 1. facteur génétique | 37 |
| 2. Virus de l'immunodéficience humaine (SIDA) | 37 |
| 3. Greffe de la moelle osseuse allogénique | 38 |
| 4. Lupus érythémateux disséminé | 38 |
| 5. Autres facteurs de risque | 39 |
| V. Etiologies | 40 |
| 1. Médicaments responsables | 40 |
| 2. Évaluation de la causalité | 43 |
| VI. Diagnostic positif | 44 |
| 1. Clinique | 44 |
| 1.1 Lésions cutanées | 44 |
| 1.2 Lésions muqueuses | 48 |
| 1.2-1 Lésions oropharyngées | 49 |
| 1.2-2 Lésions oculaires | 49 |
| 1.2-3 Lésions uro-génitales et anales | 49 |
| 1.3 Critères cliniques de diagnostic | 50 |
| 2. Histologie | 50 |
| VII. Complications | 53 |
| 1. Signes généraux | 53 |
| 2. Complications viscérales | 53 |
| 2.1 Complications respiratoires | 53 |
| 2.2 Complications digestives | 55 |
| 2.3 Complications rénales | 57 |
| 2.4 Complications hématologiques | 58 |
| 3. Complications infectieuses | 58 |
| VIII. Evolution et séquelles | 60 |
| 1. Séquelles oculaires | 61 |

| | |
|------------------------------------------------------------------------|------------|
| 2. Séquelles uro-génitales | 62 |
| 3. Séquelles bucco-dentaires | 62 |
| IX. Diagnostic différentiel | 63 |
| 1. Erythème pigmenté fixe bulleux généralisé | 63 |
| 2. L'épidermolyse staphylococcique | 64 |
| 3. Toxic shock syndrome » (TSS) | 65 |
| 4. Dermatoses bulleuses auto-immunes | 65 |
| 5. DRESS syndrome : | 66 |
| 6. Pustulose exanthémiforme aiguë généralisée (PEAG) | 66 |
| X. Traitement | 68 |
| 1. Traitement symptomatique | 68 |
| 1.1 Arrêt du ou des médicaments suspects | 68 |
| 1.2 Remplissage vasculaire | 69 |
| 1.3 Prise en charge de la douleur | 71 |
| 1.4 Réchauffement | 72 |
| 1.5 Oxygénothérapie | 73 |
| 1.6 Apport nutritionnel | 73 |
| 1.7 Prévention des infections | 78 |
| 1.8 Autres mesures | 80 |
| 2. Traitement local | 80 |
| 2.1 Principe des soins cutanés | 80 |
| 2.2 Principes des soins muqueux | 81 |
| 2.3 Balnéothérapie | 83 |
| 3. Traitement de fond | 83 |
| 3.1 Corticothérapie systémique | 83 |
| 3.2 Les immunoglobulines intraveineuses (IGIV) | 87 |
| 3.3 La thalidomide | 89 |
| 3.4 La cyclosporine | 89 |
| 3.5 Autres traitements spécifiques | 89 |
| 4. Traitement des séquelles | 90 |
| 5. Nécrolyse épidermique toxique et utilisation future des médicaments | 90 |
| XI. Pronostic | 91 |
| CONCLUSION | 93 |
| RESUME | 95 |
| Protocole de prise en charge du syndrome de Lyell | 99 |
| Annexes | 100 |
| BIBLIOGRAPHIE | 106 |



Introduction



Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

Le syndrome de Lyell ou nécrolyse épidermique toxique (NET) est une urgence dermatologique caractérisée par une nécrose aigue de l'épiderme excédant 30% de l'aire corporelle à la différence du syndrome de Stevens– Johnson (SJS) qui touche moins de 10% de la surface corporelle (6–45).

C'est une affection rare, son incidence est faible de 1 à 2 cas par million d'habitants par an (12), mais l'évolution est fatale dans environ 22% des cas . Lorsqu'elle est favorable la guérison se fait dans une quinzaine de jours mais laissant des séquelles le plus souvent graves touchant surtout les muqueuses, ainsi qu'un syndrome post traumatique .Elle atteint surtout l'adulte mais peut se voir à tout âge.

Plusieurs facteurs génétiques, immunologiques et viraux sont supposés être impliqués dans la physiopathologie du syndrome de Lyell, mais qui reste encore mal élucidée, repose sans doute sur un phénomène de cytotoxicité lymphocytaire dirigée contre les cellules épidermiques (52–54).

Le plus souvent d'origine médicamenteuse, les principaux groupes médicamenteux impliqués sont les sulfamides antibactériens, les anticonvulsivants, les anti- inflammatoires non stéroïdiens et l'allopurinol (42).

Cependant, d'autres étiologies, y compris l'infection, les tumeurs malignes, et la vaccination peuvent exister. Les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine ont une incidence plus élevée de la NET (38–39–65).

La nécrolyse se traduit cliniquement par un érythème généralisé et un décollement épidermique avec signe de Nikolsky (décollement cutané déclenché par une pression tangentielle ou un frottement de la peau) et des lésions muqueuses.

La fièvre est présente et l'état général est gravement altéré, ainsi qu'une atteinte multiviscérale.

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

La prise en charge thérapeutique nécessite une unité de soins intensifs, au mieux un service de réanimation de brûlés. Le traitement est essentiellement symptomatique et se rapproche de celui des brûlés graves (93-95).

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.



Matériels et méthodes



I. Matériels

1. Critères d'inclusion :

Dans notre étude nous avons inclus tous les patients pris en charge au service de réanimation polyvalente de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech, pour un syndrome de Lyell, selon la classification de Bastuji-Garin (4) .

2. 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 5 cas de syndrome de Lyell, pris en charge sur une période s'étalant de janvier 2013 au décembre 2017, par le service de réanimation polyvalente de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech.

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

La gravité a été évaluée grâce au score de Scortn: (64)

Tableau I :Score de scorten

| Paramètres clinico-biologiques (1 point/it) | Scortn | 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 | | |



Résultats



I. Données épidémiologiques :

1. Répartition selon l'âge :

- Différentes tranches d'âge sont retrouvées dans notre étude avec un âge moyen de 53 ans et des extrêmes entre 36 et 74 ans.
- La tranche d'âge dominante était > 40 ans.

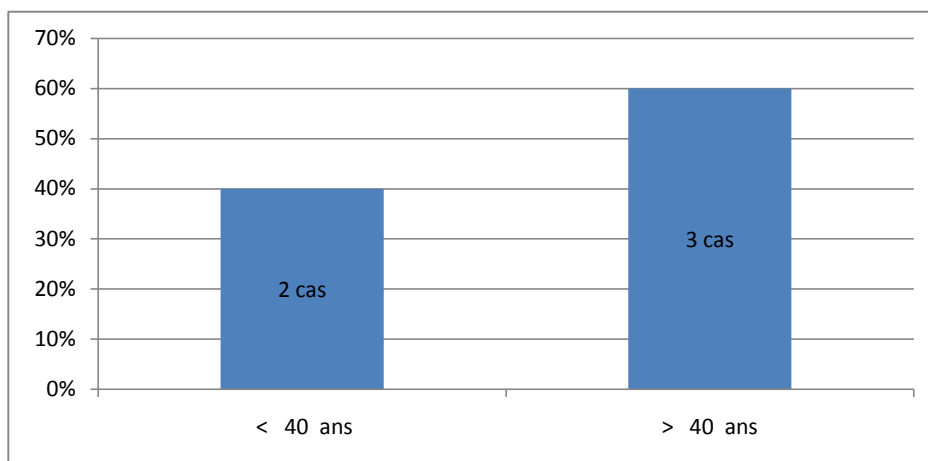


Figure 1 : Répartition des patients selon les tranches d'âge :

2. Répartition selon le sexe :

Dans notre étude, une prédominance féminine avec sex ratio de 0,6 (2H / 3F).

3. Antécédents -Terrain

- ✚ 1 cas de diabète .
- ✚ 1 cas de polyarthrite rhumatoïde .
- ✚ Aucun antécédent allergique ou d'accident médicamenteux antérieur n'as été retrouvé.

Tableau II: Antécédents des patients :

| Patients | Médicament Incriminé | Antécédent |
|----------|----------------------|-------------|
| I | Aspirine | - |
| II | Diclofénac | HTA |
| III | sulfaméthoxazole | Diabete -IC |
| IV | amoxicilline | PR |
| V | phénobarbital | - |

II. Circonstances de la prise médicamenteuse :

1. Médicaments incriminés :

Les médicaments incriminés étaient :

- ✚ L'acide acétylsalicylique , le Diclofénac, le sulfaméthoxazole ,l' amoxicilline et le phénobarbital .

Tableau III : Motif de la prise médicamenteuse :

| Patients | Médicament Incriminé | Motif de la prise médicamenteuse |
|----------|----------------------|----------------------------------|
| I | Aspirine | Céphalées |
| II | Diclofénac | Gonalgies |
| III | sulfaméthoxazole | Gastro-entérite |
| IV | amoxicilline | Syndrome grippal |
| V | phénobarbital | Epilepsie |

2. Associations médicamenteuses

- ✚ 3 patients avaient pris plusieurs médicaments.

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

Tableau IV : Les médicaments reçus:

| Patients | Médicament Incriminé | Autres médicaments reçus |
|----------|----------------------|-----------------------------------------|
| I | Aspirine | - |
| II | Diclofénac | Losartan potassique |
| III | sulfaméthoxazole | furosémide, ramipril et spironolactone. |
| IV | amoxicilline | Léflunomide |
| V | phénobarbital | - |

3. Prescription :

La prescription était médicale pour deux patients (40 %), avec notion d'automédication chez trois patients.

4. Posologie :

La prise médicamenteuse était à dose thérapeutique chez tous les patients.

5. La durée de prise médicamenteuse:

La durée moyenne de la prise médicamenteuse est de 7,2 jours.

Tableau V : Circonstances de la prise médicamenteuse :

| patients | Médicament Incriminé | Prescription | Posologie | Durée de le prise | Prise antérieure |
|----------|----------------------|--------------|-------------|-------------------|------------------|
| I | Aspirine | Auto | 500 mg/jr | 1 jour | Non |
| II | Diclofénac | Auto | 100 mg /jr | 3 jours | Non |
| III | sulfaméthoxazole | Médicale | Non précisé | 5 jours | Non |
| IV | Amoxicilline | Auto | 3 g/jr | 7 jours | Non |
| V | Phénobarbital | Médicale | 100 mg /jr | 20 jours | Non |

III. La symptomatologie :

1. Délai d'apparition des symptômes :

- ✚ Le délai de survenue du syndrome était inférieur à 10 jours, sauf pour Le phénobarbital où le syndrome est survenu 20 jours après la première prise.

Tableau VI :Délai d'apparition des symptômes :

| Patients | Médicament Incriminé | Délai d'apparition des symptômes en jour |
|----------|----------------------|------------------------------------------|
| I | Aspirine | 2 |
| II | diclofénac | 4 |
| III | sulfaméthoxazole | 5 |
| IV | amoxicilline | 10 |
| V | phénobarbital | 20 |

2. Signes cliniques à l'admission :

2.1 L'état hémodynamique :

- ✚ 3 patients avaient une pression artérielle systolique (PAS) normale à l'admission avec une moyenne à 116 mmHg.
- ✚ 1 patiente avait une pression artérielle systolique (PAS) <90mmHg et une autre avait une hypertension systolique 145 mmHg .

VII : La pression artérielle à l'admission :

| patient | PAS (mmHg) | PAD (mmHg) |
|---------|------------|------------|
| I | 120 | 70 |
| II | 75 | 40 |
| III | 130 | 60 |
| IV | 145 | 74 |
| V | 100 | 55 |

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

- ✚ 2 Patients, étaient tachycarde (FC > 100 b/min) dès l'admission.
- ✚ 1 patiente avait des signes d'hypoperfusion tissulaire (marbrures) dès l'admission.

2.2 Signes respiratoire :

- ✚ 3 patients étaient polypnéique dès leur admission avec une fréquence respiratoire moyenne à 22 c/min, et des extrêmes de 16 et 28 c/min.
- ✚ 1 patiente était en détresse respiratoire avec présence des signes de lutte (tirage sus-sternal et intercostal) et une oxymétrie de pouls inférieure à 90%.

Tableau VIII: Signes respiratoires à l'admission :

| | Nombre | Pourcentage |
|-------------------------|--------|-------------|
| Polypnée (FR > 16c/min) | 3 | 60 |
| Détresse respiratoire | 1 | 20 |

2.3 La température :

- ✚ 4 patients étaient fébriles dès l'admission, avec une température moyenne à 39 °C.

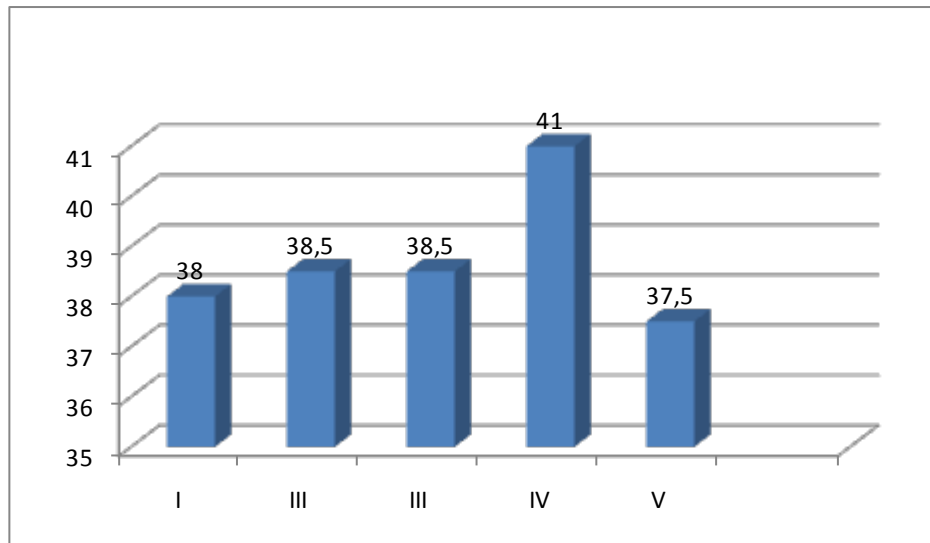


Figure 2 : Température à l'admission.

2.4 Atteinte cutanée à l'admission :

- ✚ Le signe de Nikolsky était positif chez tous les patients.
- ✚ La surface d'atteinte cutanée dépasse 60 % de la surface corporelle chez 3 patients .

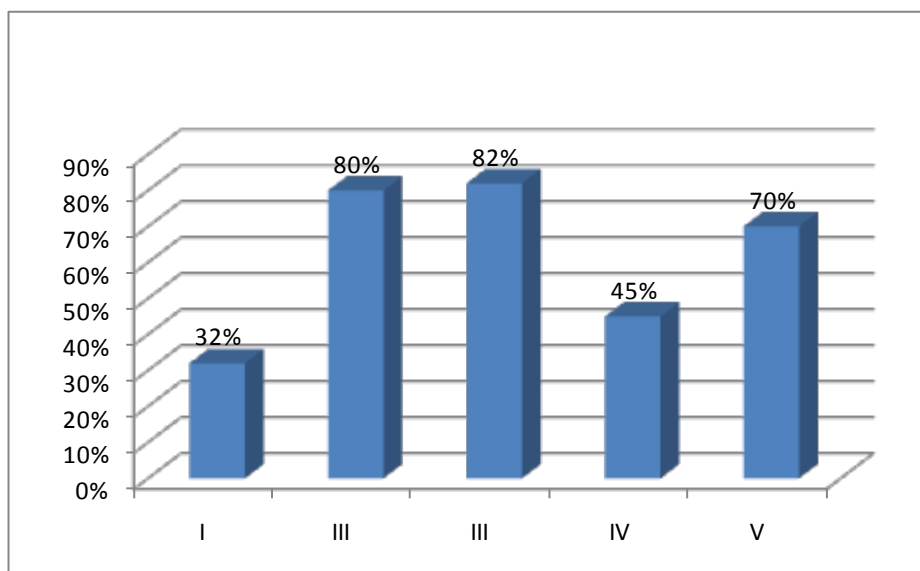


Figure 3 : Pourcentage de la surface décollée chez les patients

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

2.5 Atteinte muqueuse :

- ❖ Tous les patients avaient une atteinte de la muqueuse génitale et conjonctivale, buccale chez 4 patients et nasale chez deux patients .

Tableau IX : Les principales atteintes muqueuses :

| Patients | Médicament Incriminé | Atteinte muqueuse | | | |
|----------|----------------------|-------------------|---------------|----------|--------|
| | | Buccale | Conjonctivale | Génitale | Nasale |
| I | Aspirine | + | + | + | - |
| II | Diclofénac | + | + | + | + |
| III | sulfaméthoxazole | - | + | + | - |
| IV | amoxicilline | + | + | + | - |
| V | phénobarbital | + | + | + | + |

IV. Données biologiques :

1. Hémogramme :

- ✚ Une hyperleucocytose a été notée chez 2 patients avec une moyenne à 15900 éléments/mm³.
- ✚ Une leucopénie à 2200 éléments/ mm³ avec une thrombopénie profonde a été notée chez une seule patiente.

Tableau X: Données de l'hémogramme à l'admission:

| Patient | GB (elt/mm3) | PQ (elt/mm3) |
|---------|--------------|--------------|
| I | 5470 | 372000 |
| II | 20000 | 159000 |
| III | 11900 | 287000 |
| IV | 2200 | 43000 |
| V | 6270 | 232000 |

2. C réactif protéine :

- ✚ La CRP était élevée chez tous les patients avec une valeur moyenne à 139 mg/l et des extrêmes allant de 12 à 274 mg/l.

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

| Patient | CRP (mg/l) |
|---------|------------|
| I | 88 |
| II | 170 |
| III | 181 |
| IV | 12 |
| V | 247 |

3. Fonction rénale :

- ✚ 2 patients avaient une fonction rénale altérée dès l'admission avec une moyenne d'urée > 1 g/l, de créatinine > 25 mg/l et de clairance de la créatinine à 19 ml/min.

Tableau XII: 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 | 3,3 | 119 | 6 |
| III | 1,6 | 27 | 32 |
| IV | 0,35 | 10 | 103 |
| V | 0,2 | 8 | 73 |

4. Bilan hépatique :

Tous les patients ont présenté une cytolysé hépatique :

- Légère dans 4 cas avec une moyenne d'ASAT à 2,3 fois la normale.
- Importante dans un seul cas avec des ASAT à 10 fois la normale.

Tableau XIII : Bilan de cytolyse hépatique à l'admission : (N : normale):

| Patient | ASAT (UI/l) |
|----------------|--------------------|
| I | 2N |
| II | 3N |
| III | 3N |
| IV | 1,5N |
| V | 10 N |

V. Radiographie thoracique:

La radiographie thoracique a été réalisée chez tous les patients, elle était normale chez 3 patients, et elle a objectivé un syndrome interstitiel bilatéral diffus chez une patiente et la présence d'un cas de cardiomégalie; sans anomalies du parenchyme chez un autre patient .

VI. Biopsie cutanée :

- Aucun patient n'a bénéficié d'une biopsie cutanée.

VII. Traitement :

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

1. Arrêt du médicament suspect:

L'arrêt du traitement suspect était systématique chez tous les patients Dès l'admission.

2. Mise en condition :

Elle a été systématique chez tous les patients 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.

3. Prise en charge hémodynamique :

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

- Les principaux solutés de remplissage reçus par nos patients étaient :

Les cristalloïdes à base de sérum salé physiologique 0,9% chez 5 patients

selon la formule d'Evans:

- ❖ volume de remplissage = $(2 \text{ ml} \times \text{pourcentage surface corporelle brûlée} \times \text{poids [kg]}) + 30 \text{ ml} \times \text{poids (kg)}$,

Chez notre 3^{ème} patient, qui présentait une insuffisance cardiaque, les objectifs de la réhydratation ont été les suivants: PA moyenne = 70 mmHg; pression veineuse centrale = 5 à 8 mmHg; diurèse = 1 ml/kg/h.

- Les colloïdes chez 2 patients:
 - ✓ 2 patients ont reçu la gélatine fluide modifiée (Plasmion®) à raison de 2 litres par jour pendant les premières 48 h.

Le recours aux drogues vaso-actives était nécessaire chez 3 patients devant l'instabilité hémodynamique :

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

Tableau XIV: Prise en charge hémodynamique:

| | Dose | Nombre de patients | Pourcentage% |
|-------------------------|-----------------------|--------------------|--------------|
| Cristalloïde (SS 0,9 %) | Selon formule d'évans | 5 | 100 |
| Colloïde (plasmion®) | 2 l/jour | 2 | 40 |
| Adrénaline | 1,5 à 2δ /Kg/min | 2 | 40 |
| Noradrénaline | 2 δ /Kg/min | 1 | 20 |

4. Prise en charge respiratoire :

- ✚ Tous les patients ont bénéficié d'une oxygénothérapie nasale dès leur admission.
- ✚ Une patiente a bénéficié de plusieurs séances de ventilation non invasive, avec comme interface un masque facial.
- ✚ 3 patients (60% des cas) ont bénéficié d'une ventilation mécanique sur des critères :
 - Hémodynamiques chez 2 patients.
 - Respiratoires chez un seul patient.
- ✚ Le délai moyen de recours à la ventilation mécanique était de 7,33 jours .
- ✚ La durée moyenne de ventilation mécanique était de 3,66 jours avec des extrêmes allant de 2 à 8 jours.
- ✚ Une patiente a bénéficié d'une trachéotomie dès le troisième jour de ventilation mécanique.

Tableau XV : Prise en charge respiratoire :

| | Nombre | Pourcentage (%) |
|--------------------------|--------|-----------------|
| Oxygénothérapie nasale | 5 | 100 |
| Ventilation non invasive | 1 | 20 |
| Ventilation assistée | 3 | 60 |
| Trachéotomie | 1 | 20 |

Tableau XVI : Délai et durée de la ventilation mécanique :

| Patients | Délai de la ventilation mécanique | Durée de la ventilation mécanique |
|----------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| II | 7 | 3 |
| III | 4 | 2 |
| V | 11 | 6 |

5. Soins locaux :

Tous les patients 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.

6. L'analgésie :

Elle a été assurée systématiquement chez tous les Patients :

✚ 4 patients ont reçu du paracétamol à raison de 1g toutes les 6 heures.

✚ 2 patients ont reçu le Néfopam (Acupan®) à raison de 80 mg /jr.

✚ La morphine a été administrée:

-En titration lors des soins locaux chez 3 patients dont l'EVA >3.

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

Tableau XVII : Les modalités d'analgésie :

| Analgésique | Nombre | Pourcentage |
|-----------------------|--------|-------------|
| Paracétamol | 4 | 80% |
| Néfopam | 2 | 40% |
| Morphine en titration | 3 | 60% |

7. Prise en charge nutritionnelle :

Tous les patients ont bénéficié d'une alimentation soit entérale, parentérale ou mixte.

✚ Alimentation entérale (Nutrison®) chez 4 patients à raison de 1l/jr.

✚ Alimentation parentérale (Oliclinomel ®)chez un seul patient à raison de 1 litres par jour.

8. Anticoagulation préventive :

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

Tableau XVIII : Anticoagulation préventive :

| | Nombre | Pourcentage |
|----------------------------------|--------|-------------|
| Enoxaparine (Lovenox°) | 2 | 40% |
| Héparine calcique (Calciparine°) | 2 | 40% |

VIII. Diagnostic de gravité :

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

Deux patients avaient un Scorten à 5 et trois patients un Scorten à 3.

Tableau XIX : Score de Scorten à l'admission selon les patients :

| Score de Scorten | Nombre de cas | Pourcentage (%) |
|------------------|---------------|-----------------|
| 3 | 3 | 60 |
| 5 | 2 | 40 |

IX. Evolution-Complications :

1. Complications :

1.1 Les complications infectieuses :

a) Les sites infectieux:

Tous les patients ont présenté une infection nosocomiale.

La pneumopathie et la bactériémie représentent les infections les plus fréquentes (3 cas), suivies de l'infection urinaire (1 cas) et l'infection liée au cathéter de la voie veineuse centrale dans un seul cas.

Tableau XX : Complications infectieuses :

| Complications infectieuses | Nombre de cas | Pourcentage (%) |
|----------------------------|---------------|-----------------|
| Pneumopathie | 3 cas | 60 |
| Bactériémie | 3 cas | 60 |
| Infection urinaire | 1 cas | 20 |
| Infection liée au cathéter | 1 cas | 20 |

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

b) Les germes incriminés :

Le Staphylococcus Aureus et l'E.Coli sont les germes les plus incriminés dans l'infection nosocomiale (3 cas) suivi du Pseudomonas Aeruginosa (2cas) et de l'Acinetobacter Baumannii (1 cas) .

c) Profil bactériologique en fonction du site infectieux :

Les principaux germes incriminés sont :

- ✚ L'E.Coli (2 cas), le Staphylococcus Aureus (2cas) et l'Acinetobacter Baumannii (1 cas) dans les pneumopathies.
- ✚ Le Pseudomonas Aeruginosa (2 cas) Le Staphylococcus Aureus (1 cas) et l'E.Coli (1cas) dans les bactériémies.
- ✚ L'E.Coli (1 cas) dans l'infection urinaire.
- ✚ Le Pseudomonas Aeruginosa (1cas) dans l'infection liée au cathéter.
- ✚ Aucun cas de Staphylococcus Aureus résistant à la méthicilline n'a été isolé chez nos patients.

Tableau XXI: Profil bactériologique en fonction du site infectieux :

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

d) Antibiothérapie :

Tous les patients 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.

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

Les différents antibiotiques utilisées sont les C3G, l'Imipénem, les polymyxines, fluoroquinolones et les aminosides .

Tableau XXII : Antibiothérapie selon les patients :

| Patients | Antibiotiques utilises |
|----------|--------------------------|
| I | Ceftriaxone |
| II | Imipénem + Colistine |
| III | Imipénem+Colistine |
| IV | Moxifloxacin + amikacine |
| V | Tazocilline+Gentamycine |

1.2 Les complications hémodynamiques :

- ✚ 3 patients ont présenté un état de choc septique, avec recours aux drogues vasoactives chez 2 parmi eux.
- ✚ Le délai moyen d'installation de l'état de choc était de 6,33 jours avec des extrêmes de 1 et 13 jours.
- ✚ Tous les patients en état de choc septique ont reçu l'hémisuccinate d'hydrocortisone (HSHC) à raison de 200 mg/jour.

Tableau XXIII : Circonstances d'installation du choc septique :

| Patient | Délai d'installation | Origine | Germe incriminé |
|---------|----------------------|--------------------|-------------------------------------------------|
| II | 1 | Infection urinaire | E.Coli Staphylococcus Aureus |
| III | 5 | ILC | Pseudomonas Aeruginosa Staphylococcus Aureus |
| IV | 13 | Pneumopathie | E.Coli L'Acinetobacter Baumannii |

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

1.3 Les complications rénales :

2 patients ont présenté au cours de leurs hospitalisation une oligoanurie (diurèse <500 ml/24) avec augmentation des chiffres d'urée (taux moyen d'urée de 2,45 g/l) et de créatinine sanguines (taux moyen à 73 mg/l).

Tableau XXIV : Complications rénales :

| | Nombre | Pourcentage |
|-----------------------------------|---------------|--------------------|
| Oligurie | 2 | 40% |
| Urémie > 1g /l | 2 | 40% |
| Créatininémie > 20 mg/l | 2 | 40% |

1.4 Les complications hématologiques :

Une seule patiente a présenté une thrombopénie Profonde (<50000 elt/mm³) avec des signes hémorragiques à type d'épistaxis et a bénéficié d'une transfusion par 5 culots plaquettaires.

2. Devenir des patients :

2.1 Durée d'hospitalisation :

La durée moyenne d'hospitalisation était de 14,2 jours, avec des extrêmes allant de 6 à 24 jours.

Tableau XXV : La durée d'hospitalisation selon les patients:

| Patients | Médicament Incriminé | Durée d'hospitalisation |
|-----------------|-----------------------------|--------------------------------|
| I | Aspirine | 14 |
| II | Diclofénac | 10 |
| III | sulfaméthoxazoe | 6 |
| IV | amoxicilline | 24 |
| V | phénobarbital | 17 |

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

2.2 Evolution favorable :

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

2.3 Mortalité :

Le taux de mortalité dans notre série était de 60 % des cas (3 patients), la principale cause de décès était le choc septique avec défaillance multiviscérale (40 % des cas), avec un seul cas de décès dans un tableau d'hépatite fulminante.

Tableau XXVI : Différentes causes de décès :

| Cause de décès | Nombre de cas | Pourcentage |
|---------------------|---------------|-------------|
| Choc septique | 2 | 40 % |
| Hépatite fulminante | 1 | 20% |

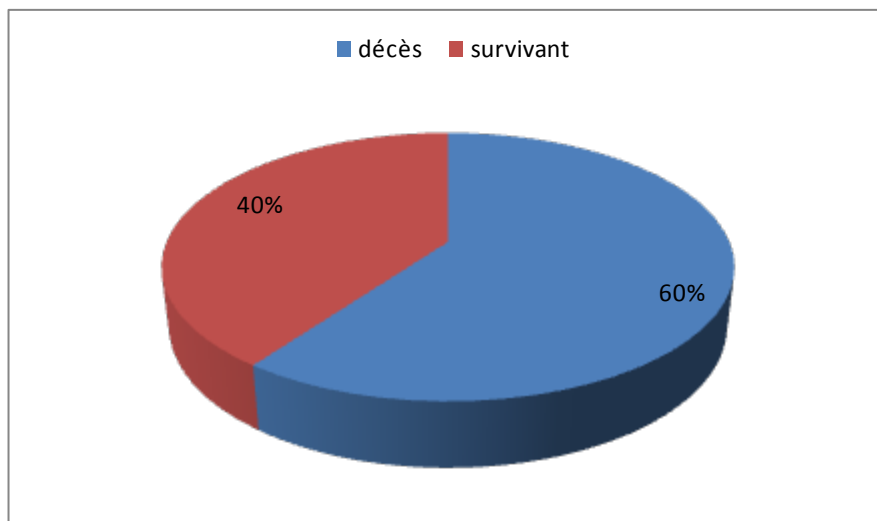


Diagramme I : Taux de mortalité :



Discussion



I. Historique :

Le syndrome de Lyell, en anglais toxic epidermal necrolysis, a été décrit, en 1956, par le dermatologue écossais A. Lyell, à partir de quatre patients à l'aspect « ébouillanté, sans histoire de brûlure » qu'il avait vus au cours des sept dernières années (1).

Ces quatre patients présentaient trois affections totalement distinctes : un érythème pigmenté fixe généralisé, une épidermolyse staphylococcique d'origine « toxinique » (staphylococcal scalded skin syndrome ou SSSS) et ce qu'il nomma une nécrolyse épidermique toxique (ou NET) appelée ensuite, d'ailleurs à sa confusion, syndrome de Lyell. A. Lyell mit en évidence l'existence paradoxale d'une nécrose de toute l'épaisseur de l'épiderme sur des surfaces étendues et il nota qu'il n'y avait ni altération des vaisseaux du derme, ni infiltrat cellulaire (8).

Le terme « nécrolyse » combine l'aspect clinique d' « épidermolyse » et l'aspect histopathologique caractéristique de « nécrose ».

Le terme « toxique » correspond à toxémie, c'est à dire à la circulation d'une toxine non identifiée que l'on pensait à l'époque être responsable de la nécrose et de l'épidermolyse. Il décrit aussi une atteinte muqueuse et il " nota qu'il y avait très peu d'inflammation du derme, une caractéristique qui a été plus tard appelée « dermal silence » (2).

Cela permet de faire le diagnostic différentiel avec d'autres maladies bulleuses, caractérisées par un infiltrat inflammatoire net, telles que l'érythème polymorphe EP, la dermatite herpétiforme et la pemphigoïde bulleuse. Bien que l'origine de la « toxine » n'ait pas été évidente, il est maintenant établi qu'il s'agit bien d'un effet indésirable de certains médicaments (3).

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

Très rapidement, les dermatologues ont cherché à connaître quelles étaient les relations entre le SJS et le syndrome de Lyell.

En effet, ces deux maladies présentaient indiscutablement des points communs : un certain nombre de caractères convergents avec une atteinte cutanéomuqueuse souvent superposable, une évolution possible d'un SJS sévère vers un syndrome de Lyell par confluence des lésions initiales et une possible association chez un même malade de lésions en cocarde et d'épidermolyse proprement dite.

De plus, les mêmes médicaments pouvaient être responsables de ces deux maladies dermatologiques. Ces arguments cliniques ont donc fait envisager l'existence d'un spectre de syndromes partageant la même étiologie médicamenteuse et regroupant l'érythème polymorphe, le SJS et le syndrome de Lyell (5).

Une classification clinique établie par un groupe d'experts et unanimement acceptée a permis d'individualiser cinq entités à partir de critères cliniques : l'érythème polymorphe bulleux, le SJS, le syndrome frontière SJS/Lyell, le Lyell avec macules et le Lyell sans macules (76).

Le SJS et le syndrome de Lyell sont considérés comme deux extrémités d'un même spectre de réactions cutanées de sévérité croissante en fonction de la surface de décollement cutané (45).

En effet, Bastuji-Garin et al. ont proposé de classer les NE en trois groupes, en fonction de la surface cutanée (SC) atteinte. On utilise le nom de syndrome de Lyell pour les formes les plus étendues ($SC > 30\%$) et celui de syndrome de Stevens-Johnson pour les formes limitées ($SC < 10\%$) de nécrolyse épidermique qui peuvent le rester ou progresser vers un syndrome de Lyell (4).

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

Entre ces deux syndromes distincts, existe un syndrome de chevauchement, encore appelé forme ou syndrome frontière, caractérisé par une atteinte cutanée de 10 à 30 % (Figure 4).

La sévérité (pourcentage de décollement cutané) est étroitement corrélée au taux de mortalité observé, ce dernier allant de 5 à 10 % pour le SJS à plus de 30 % pour le syndrome de Lyell (7).

Le taux de mortalité global a été récemment rapporté à 22 % (42).

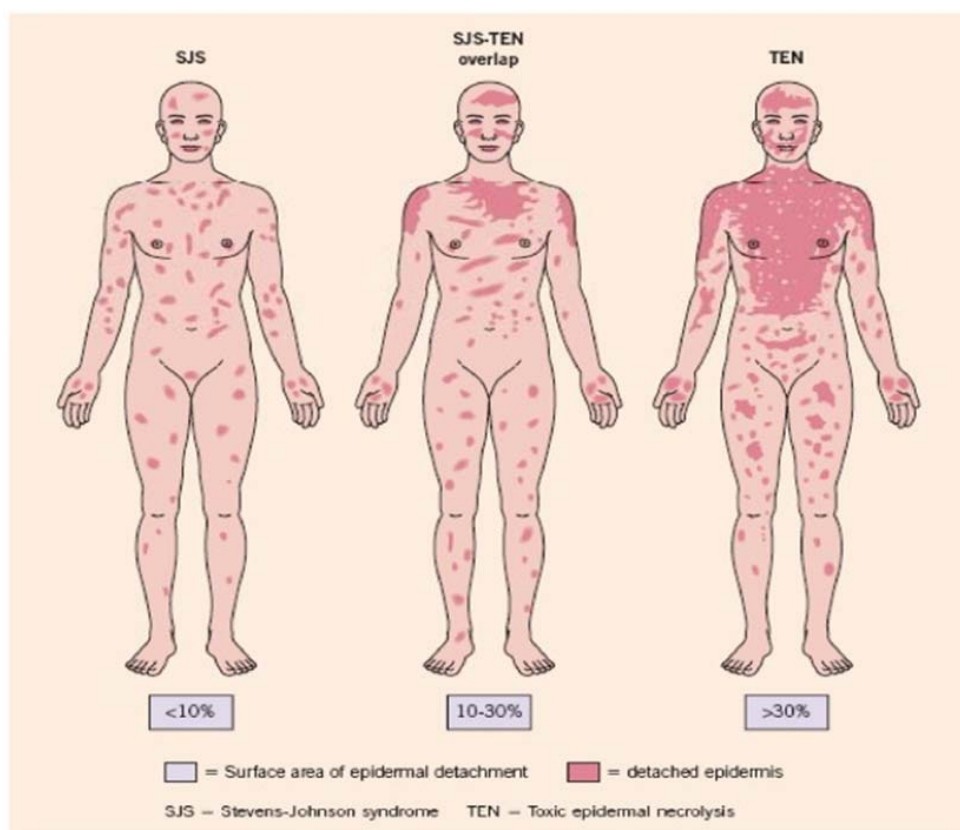


Figure 4 : Représentation du SJS, de la forme frontière SJS-Lyell et du syndrome de Lyell montrant la surface cutanée décollée (d'après Harr and French, 2010 (6)).

II. Profil épidémiologique:

1. Incidence:

Dans de nombreux pays, l'incidence du syndrome de Lyell a été évaluée à environ 1 cas par million d'habitants par an(12). En Europe, l'incidence conjointe de la nécrolyse épidermique (SJS/NET) est de 2 cas par million d'habitants par an (11).

Aux états unis, l'incidence est de 1,9 cas par million d'habitants par an (9).

L'incidence est plus élevée dans certains pays, comme le Taiwan, pour des raisons génétique (forte prévalence de groupes HLA favorisants) par rapport à l'Europe (10).

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

2. L'âge :

Elle survient à tout âge ; Le risque augmente au-delà de la quarantaine.

L'incidence est plus élevée chez le sujet âgé, probablement du fait d'une consommation médicamenteuse plus importante dans cette population (9).

Saka, Bahar et Kourouma S ont trouvé respectivement un âge moyen de 30,3 ;45,1 et 31,8 ans (13 -14 -15).

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

Tableau XXVII: Age moyen des patients selon les séries :

| Séries | Age moyen (ans) |
|-----------------------------------------------------------|-----------------|
| Saka et al. (Togo) 2002–2009 | 30,3 |
| Bahar et al. (Etas unis) 2007–2011 | 45.1 |
| Kourouma S et al . (Abidjan, Côte d'Ivoire) 2000 –2010 | 31,8 |
| Notre étude (2013–2017) | 53 |

3. Le sexe:

La plupart des études ont montré une prédominance féminine dans la NET, avec un sexe ratio de 0,6, Sauf pour les patients atteints de SIDA.

Le ratio des sexes est équilibré dans l'enfance.

Ainsi, Saka dans une étude rétrospective a trouvé une prédominance féminine de 70%.

Bahar dans étude prospective a trouvé au contraire une prédominance masculine (46% des cas).

Kourouma S.dans une étude rétrospective a trouvé une prédominance féminine de 60%.

Dans notre étude une prédominance féminine avec sex ratio de 0,6 ce qui rejoint les données de la littérature (13 -14 -15).

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

| Auteurs | Pourcentages des femmes: |
|------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Saka et al . (Togo) 2002–2009 | 70 % |
| Bahar et al . (Etas unis) 2007–2011 | 46 % |
| Kourouma S et al . (Abidjan , Côte d'Ivoire) 2000–2010 | 60 % |
| Notre étude 2013 –2017 | 60 % |

III. Physiopathologie :

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

Le paradigme actuel repose sur une hypersensibilité retardée avec présence de lymphocytes T cytotoxiques spécifiques du médicament inducteur dans le sang et la peau des patients. La première phase de la réaction est dite de sensibilisation. Durant cette phase qui nécessite 7 à 10 jours, le médicament est reconnu comme un antigène par le système immunitaire ce qui entraîne l'activation, la production et la prolifération de lymphocytes T CD4+ et CD8+ spécifiques. Ces derniers sont pourvus d'un récepteur TCR unique, spécifique du complexe médicament ± (peptide)-HLA apprêté par les cellules présentatrices d'antigènes (51).

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

Dans la NET, les lymphocytes cytotoxiques et en particulier les LT CD8+ jouent un rôle majeur : ils induisent l'apoptose kératinocytaire soit par le biais de protéines cytotoxiques (granzyme B, perforine, granulysine, trail, tweak), soit par l'expression membranaire de la molécule FasL ou encore par la production de tumor necrosis factor- (TNF). Il a d'ailleurs été montré que la quantité de perforine et de granzyme B sécrétée par les lymphocytes cytotoxiques était corrélée avec l'intensité de la NET (47-69).

Egalement le blocage in vitro de la sécrétion de perforine/granzyme B par des LTC recueillis sur du liquide de bulle de NET inhibe leurs capacités cytotoxiques in vitro sur des kératinocytes (52).

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

D'autres populations de lymphocytes cytotoxiques peuvent être impliquées dans le développement des lésions : LT CD4+, Natural-Killer (NK) CD56+ (53,54).

Afin de mieux comprendre la réaction cytotoxique au cours de la NET, Wen Hung Chung et al. ont dosé les différentes molécules cytotoxiques directement dans les liquides de bulles de patients présentant une NET à la phase aiguë : la concentration de la granulysine était 2 à 4 fois supérieure à celles du granzyme B, de la perforine ou de FAS-ligand soluble, avec une corrélation entre la sévérité clinique et le niveau de concentration de granulysine dans le liquide de bulle. De même, l'injection de granulysine dans la peau de souris nude induisait la formation d'une bulle analogue à celles rencontrées au cours d'une NET.

L'analyse histologique de ces lésions montrait une nécrose extensive du derme et de l'épiderme avec un infiltrat inflammatoire (54).

Plus récemment, chez des patients ayant présenté une NET à la carbamazépine ou à l'allopurinol, la présence de lymphocytes T CD8+ spécifiques sécrétant de la granulysine en présence du médicament inducteur (dans le cas de l'allopurinol en présence de son métabolite l'oxypurinol) a été mise en évidence, avec pour certains patients un biais de répertoire TCR suggérant une amplification oligoclonale au cours de la NET (55,56) .

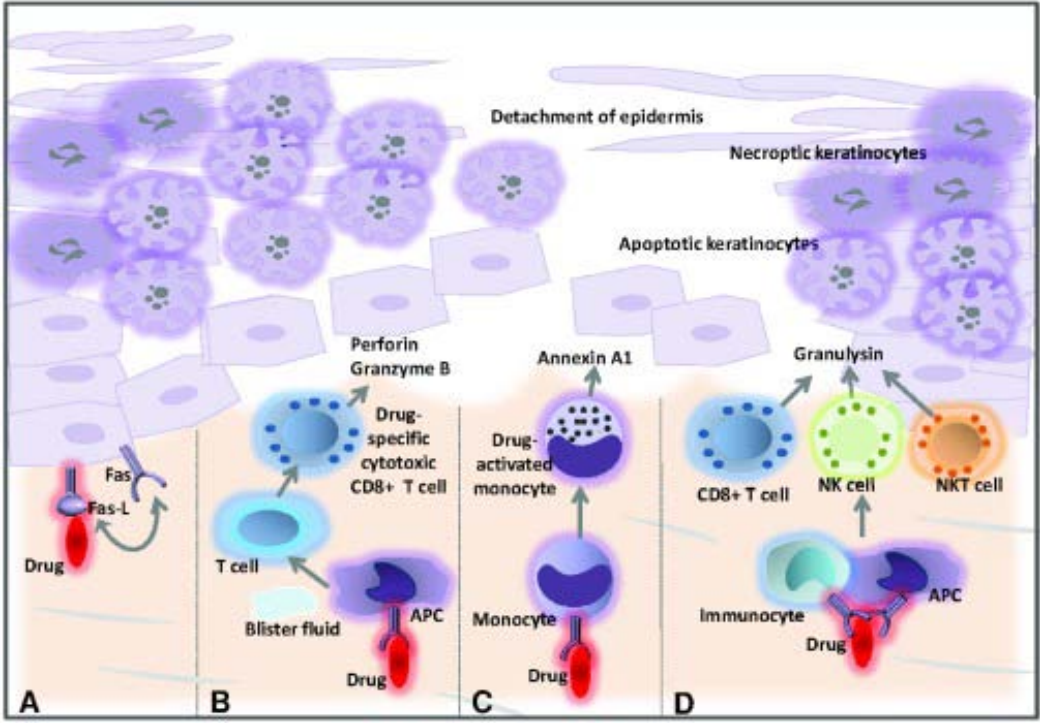


Figure 5 : Mécanismes pathogènes proposés dans la nécrolyse épidermique toxique (NET).

(62)

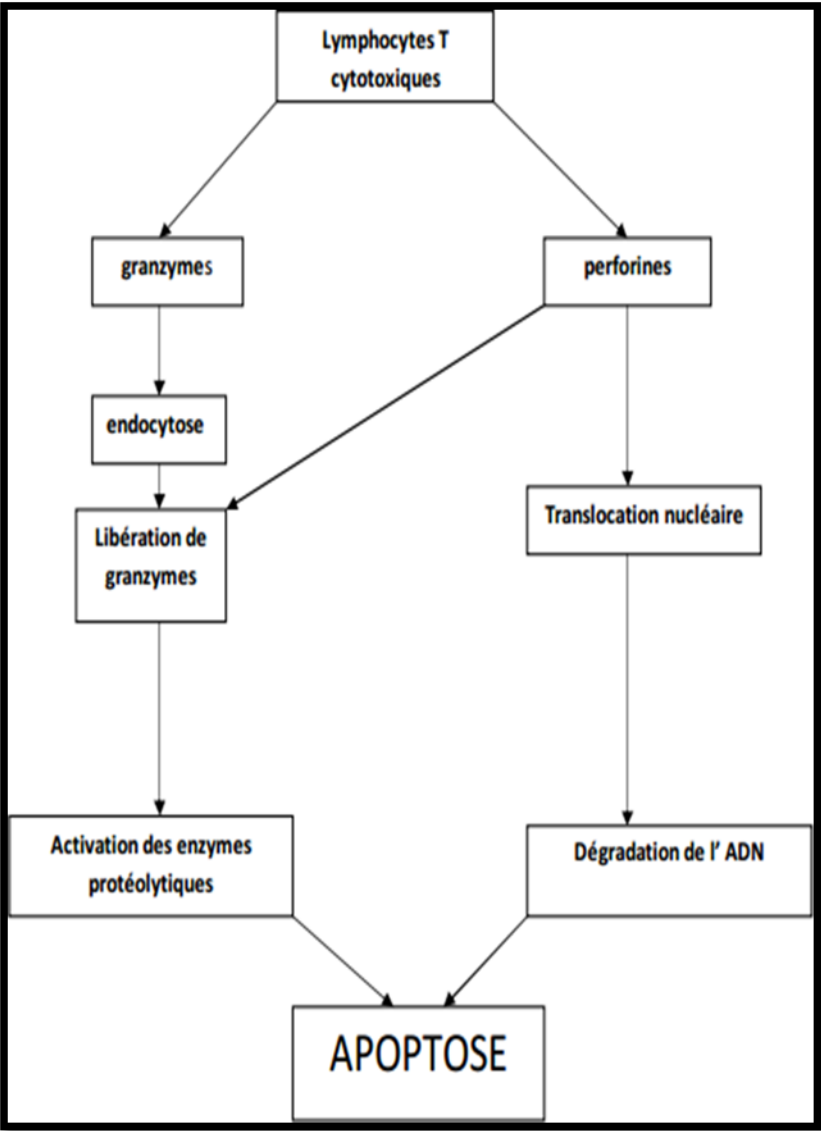


Figure 6 : Mécanismes d'action du système perforine -granzyme :(116)

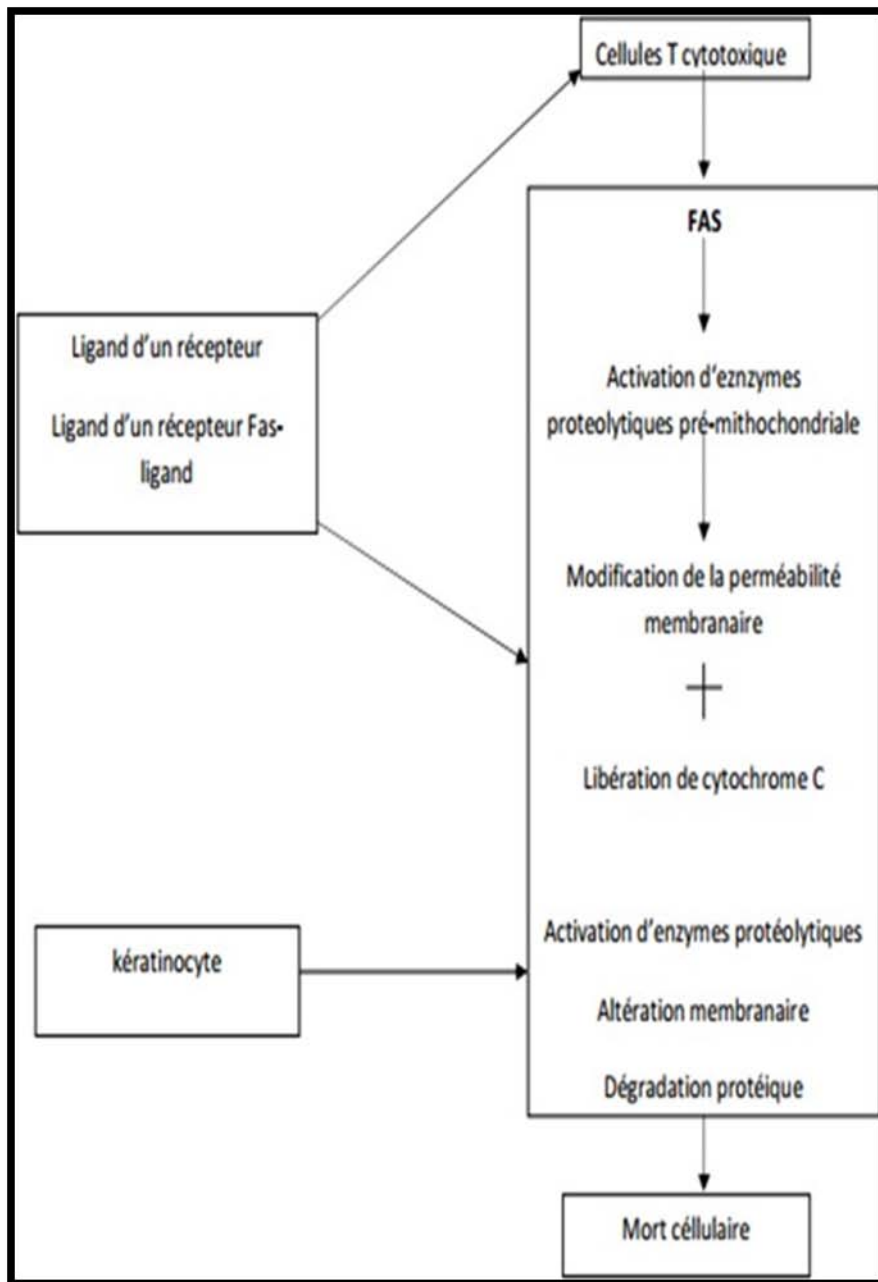


Figure 7 : Schéma d'activation du système « Fas Fas-ligand » (117)

IV. Terrain et facteurs de risque:

1. Facteur génétique :

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

Par exemple, des généticiens chez les chinois , les thaïlandais et les malaisiens 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 (17-18).

Ces associations n'ont été que partiellement confirmées en Europe (19-58) .

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

2. Virus de l'immunodéficience humaine (SIDA):

Les patients infectés par le VIH surtout en cas de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) présentent une incidence plus élevée de NET, qui serait 1000 fois plus élevée que dans la population générale (65).

Cette augmentation de fréquence est liée d'une part à l'immunodéficience et / ou aux infections associées et d'autre part à l'ingestion accrue de médicaments utilisés chez ces patients :les antibiotiques sulfamidés (sulfadiazine et cotrimoxazole), les antiviraux principalement la névirapine (21-66).

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

En Afrique, , 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.

Aussi, l'infection à VIH avec son cortège d'infections opportunistes constitue-t-il un facteur supplémentaire de mauvais pronostic au cours de cet affection (20-21-22).

Dans notre étude aucun patient n'était VIH positif .

3. Greffe de la moelle osseuse allogénique :

La nécrolyse épidermique toxique (NET) est une complication rare après une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques et entraîne un taux de mortalité élevé (26).

La maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) est également une complication très grave, potentiellement impossible à distinguer du NET en raison de symptômes cliniques et histologique similaires.

Ces similarités sont d'ailleurs parfaitement décrites dans la littérature (23-24)

Cependant, les recommandations thérapeutiques actuelles diffèrent entre ces deux conditions, par enquête de pharmacovigilance et recherche de macrochimérisme (la présence d'un petit nombre de cellules provenant d'un autre individu), afin d'adapter très rapidement le traitement car elles n'ont pas la même prise en charge, notamment sur l'introduction d'une corticothérapie générale à forte dose pour la GVH, nocive pour le syndrome de Lyell qui nécessite l'arrêt du médicament responsable (25-37).

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

4. Lupus érythémateux disséminé:

Les sujets lupiques sont plus susceptibles de développer des toxidermies bulleuses sévères que la population générale et ainsi que L'association NET- lupus systémique a été

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

plusieurs fois rapportée sans que l'on sache précisément quelle est la part de l'un ou de l'autre dans le tableau réalisé (27 -28).

Le « lupus-Lyell », une expression cutanée suraiguë et exceptionnelle de la maladie lupique. La survenue de décollements bullo-nécrotiques généralisés sur un terrain de LES pose un dilemme diagnostique, la problématique étant de faire la part entre le syndrome de Lyell et une expression suraiguë de la maladie lupique (29) .

Le diagnostic retenu au final devant l'absence de prise médicamenteuse antérieure aux lésions, l'absence d'atteinte muqueuse et les résultats histologiques. (125) .La diversité des lésions cutanées au cours du lupus doit faire penser au diagnostic de lupus en présence de lésions cutanées évoquant une toxidermie sans notion de prise médicamenteuse (49).

Dans notre étude aucun patient ne présentait un lupus.

5. Autres facteurs de risque :

Quelques cas de NET ont été associée avec des leucémies, des lymphomes, des tumeurs cérébrales, la radiothérapie, , la rectocolite hémorragique, la maladie de crhon et la polyarthrite rhumatoïde. (32-33-34-126)

On note également des rares cas de NET après l'administration du vaccin notamment le vaccin du MPR (morbille-parotite- rubella) chez l'enfant (30-31).

V. Etiologies:

1. Médicaments responsables :

Le facteur déclenchant d'une NET est par définition un médicament , et l'enquête médicamenteuse doit concerner tous les médicaments pris, même occasionnellement, pendant les 8 semaines ayant précédé l'épisode.

Ce n'est cependant pas la seule cause car toutes les grandes séries ont rapporté quelques cas survenus sans aucune prise médicamenteuse.

L'origine infectieuse, pouvant être liée à un agent bactérien ou viral, a été occasionnellement mise en cause, dans la survenue de NET, particulièrement dans les cas de SJS. Les infections à *Mycoplasma pneumoniae* ont été signalées comme étiologie du Net et restent toutefois exceptionnelles. De plus, le virus Herpes simplex a été mis en cause dans plusieurs cas de SJS, surtout chez les enfants (35–36) .

La liste des médicaments incriminés au moins une fois est très longue, mais moins de dix médicaments rendent compte de près de la moitié des cas survenus en Europe .

L'étude EuroSCAR a cherché à évaluer le risque de NET en fonction du médicament chez 379 patients. Les médicaments les plus à risque étaient les antibiotiques sulfamides (et plus particulièrement le cotrimoxazole), l'allopurinol, la carbamazépine, la phénytoïne, la lamotrigine, le phénobarbital et les AINS de type oxicams (42).

D'autres classes d'antibiotiques (macrolides, quinolones, céphalosporines, tetracyclines), les AINS de type acide acétylsalicylique, le pantoprazole, le tramadol e et la sertraline étaient associés à un risque significatif mais moindre.

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

Les pénicillines, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les anticalciques, les diurétiques, les dérivés des sulfamides non antibiotiques, les insulines et les AINS de type acide propionique (e.g. ibuprofène) ne semblent pas être associés à un risque élevé de SJS/TEN . (Tableau XXIX).

Pour les antibiotiques, le risque de développer une NET est plus élevé au cours de la première semaine de traitement alors qu'avec les anticonvulsivants aromatiques, il est maximum pendant les 2 premiers mois de traitement .

Plus récemment un score (ALDEN) a été développé afin d'aider à déterminer l'imputabilité médicamenteuse au cours de la NET (39-41).

L'algorithme ALDEN est construit sur six paramètres :

- le délai entre la première prise médicamenteuse et le début de la toxidermie ;
- la probabilité que le médicament ait été présent dans l'organisme lors de l'apparition de la réaction ;
- une exposition précédente au médicament suspecté
- l'évolution clinique favorable à l'arrêt ou à la poursuite du médicament suspecté ;
- la notoriété du médicament suspecté ;
- l'existence d'autres causes possibles de nécrolyse épidermique toxique.

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

Tableau XXIX : Médicaments et risque de NET (liste non exhaustive, tirée de l'étude EuroSCAR) :(42)

| Rang | Médicaments |
|------|--------------------|
| 1 | Cotrimoxazole |
| 2 | Sulfonamides autre |
| 3 | Allopurinol |
| 4 | Carbamazépine |
| 5 | Phénytoïne |
| 6 | Phénobarbital |
| 7 | AINS oxicams |

Les principales molécules incriminées étaient les sulfamides pour Saka, Gueudry et, les antiépileptiques pour et Yaman (13-40-50).

Dans notre étude, les principales molécules responsables étaient les AINS chez 2 patientes.

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

| Rang | 1 | 2 | 3 | 4 |
|--------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| Saka et al. (13) (Togo) 2002- 2009 | Sulfamides | Névirapine | AINS | Antiépileptique |
| Yaman et al. (40) (Japon) 2000- 2006 | Antiépileptiques | Antibiotiques | AINS | Allopurinol |
| Gueudry et al. (50) (France) 1994- 2002 | Antibiotiques | Antiépileptique | AINS | Allopurinol |
| Notre étude (2013-2017) | AINS (diclofénac, aspirine) | sulfamide | phénobarbit al | Amoxicilline |

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

L'implication du médicament est très probable lorsque l'apparition des symptômes a lieu entre 5 et 21 jours après le début du traitement. Dès qu'il est identifié, le médicament en cause doit être arrêté immédiatement et ensuite contre-indiqué. La réexposition ultérieure au médicament peut provoquer en effet une réaction encore plus grave.

Dans 20 % des cas, les NET-SJS sans aucun médicament incriminable sont qualifiés d'« idiopathiques »(43-119).

2. Évaluation de la causalité :

Il est essentiel de recueillir précisément la chronologie des événements successifs conduisant à la maladie et la chronologie des prises médicamenteuses préalables, dans le mois précédant l'hospitalisation, en confrontant toutes les sources possibles (patient, entourage, médecin traitant, pharmacie...). La constitution d'une frise médicamenteuse est souhaitable.

La NET survient typiquement dans un délai de 4 à 28 jours après l'introduction du médicament responsable. L'analyse de l'imputabilité doit prendre en compte la demi-vie des médicaments (44).

En cas de doute sur la causalité, il est recommandé de contacter d'urgence un centre de compétence ou le centre de référence. L'algorithme d'imputabilité ALDEN pourra aider à déterminer le ou les médicaments responsables .

15% des NET n'ont pas d'origine médicamenteuse reconnue. D'autres examens sont donc importants à visée étiologique :(82)

- ❖ sérologie de *Mycoplasma pneumoniae* IgG et IgM (précoce, et répétée après 3 semaines) et PCR *M. pneumoniae* sur prélèvement de gorge ;

- ❖ sérologies d'autres agents de pneumopathies atypiques (*Chlamydiae*...) selon anamnèse ;

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

- ❖ D'autres examens sont également pratiqués pour évaluer le terrain du patient ;
- ❖ sérologie VIH ;
- ❖ anticorps antinucléaires (recherche d'un lupus sous-jacent), antigènes nucléaires solubles.

VI. Diagnostic positif :

1. Clinique:

Les manifestations cliniques de la NET débutent généralement dans les 4 à 28 jours après l'introduction d'un médicament . Au-delà de 8 semaines de prise sans réaction cutanée médicamenteuse, le risque de NET est beaucoup plus faible (42).

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

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 (67).

1.1 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 œdémateux est habituel.

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

La lésion cutanée élémentaire forme le plus souvent une macule à centre foncé, réalisant une « cocarde » atypique en raison des bords irréguliers et non œdémateux. La durée d'extension maximale est habituellement de 2 à 3 jours, parfois quelques heures, plus rarement une semaine (72).

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 » (Figure 9).

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, mais son absence n'élimine en rien le diagnostic .

L'ensemble des téguments à l'exception du cuir chevelu, peut être atteint avec 30 à 100% de décollement de l'épiderme. Doit être supérieur à 30% ce qui différencie nettement NET du SSJ où la surface décollée est inférieure à 10% (7 -57).

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 3 patients sur 5.

L'extension de l'épidermolyse doit être appréciée quotidiennement car elle constitue un élément important de pronostic et un guide pour la surveillance de l'évolution ainsi pour le traitement. Elle est habituellement exprimée en pourcentage de surface cutanée en utilisant la classique règle des 9 de Wallace comme pour les brûlés (Figure 11).

Cette évaluation précise du décollement pose parfois des problèmes pratiques difficiles.



Figure 8 :Macules érythémateuses confluentes avec apparition de bulles et d'érosions dans le cadre d'une nécrolyse épidermique toxique.



Figure 9: Aspect de décollement en « linge mouillé » classiquement retrouvé au cours de la nécrolyse épidermique toxique.



Figure 10 : Lésions en « pseudo-coquelardes », ici dans le cadre d'un syndrome de Lyell.

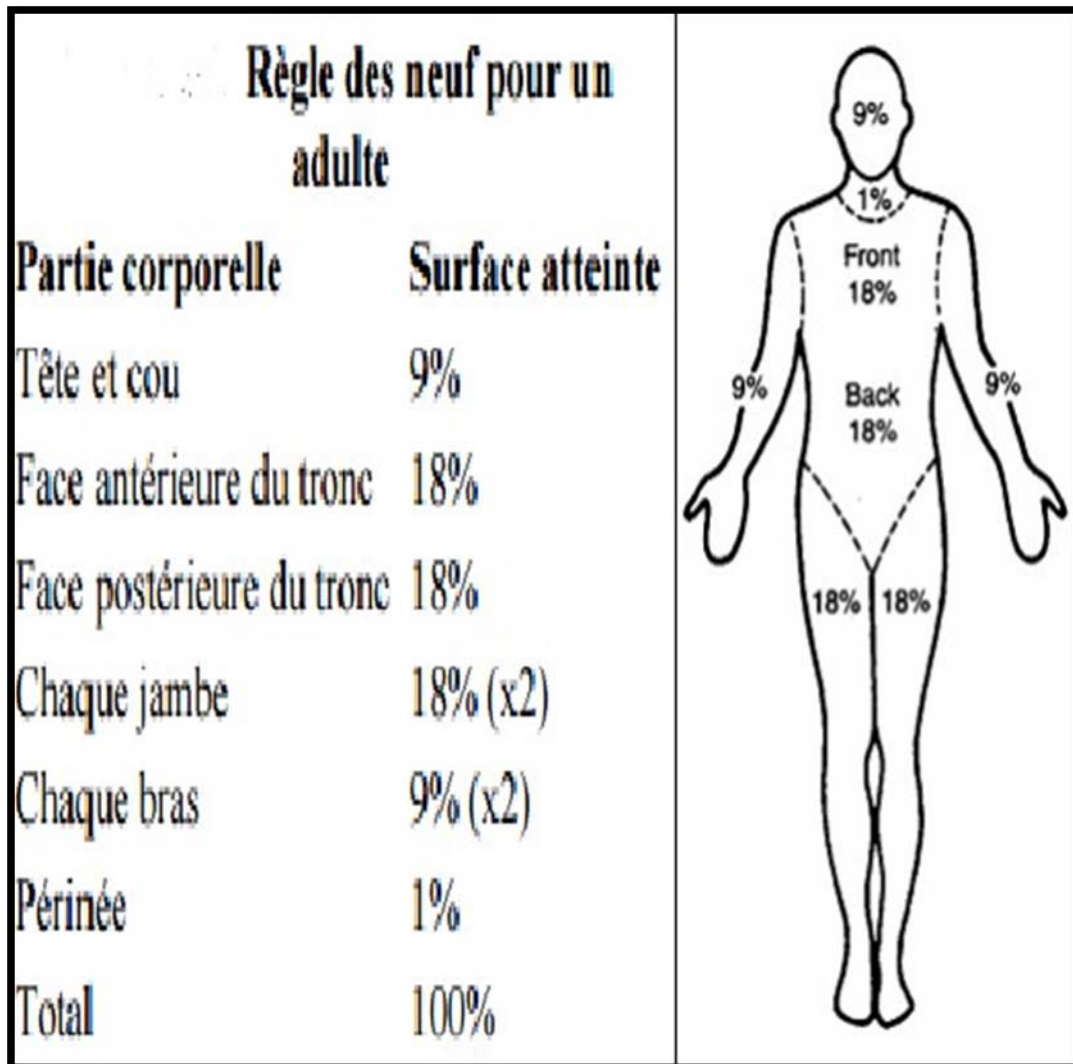


Figure 11 : Règle des neuf de Wallace

1.2 Lésions muqueuses :

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.

Les localisations sont par ordre de fréquence : l'oropharynx, les yeux, les organes génitaux, l'anus (16-148).

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

1.2-1 Lésions oropharyngées :

L'atteinte oropharyngée se traduit par des lésions ulcérées touchant la gencive, la langue, la muqueuse buccale, le pharynx, le larynx et la cavité nasale.

Ces érosions sont hémorragiques douloureuses et responsables d'une hypersialorrhée, de lésions croûteuses labiales et de difficultés d'alimentation compliquée de malnutrition et de déshydratation (88).

1.2-2 Lésions oculaires :

L'atteinte oculaire est fréquente et sera responsable de complications tardives et de séquelles graves pouvant conduire à la cécité, qui souligne la nécessité d'une prise en charge pluridisciplinaire précoce.

En général ,des yeux très douloureux ,une intense photosensibilité(pouvant être soulagée par des lentilles sclérales),des kératites ,des ulcères de la cornée ,une néo vascularisation de la cornée (apparition d'un voile) ,une sécheresse oculaire,des cils qui poussent de manière anarchique en abîmant parfois les cornées.

Une conjonctivite bilatérale est observée dans 15 à 75% des cas. Elle peut être catarrhale, hémorragique ou pseudomembraneuse. Une conjonctivite purulente peut se développer suite à une greffe bactérienne secondaire (60 –78).

1.2-3 Lésions uro-génitales et anales :

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

Les érosions des muqueuses anales peuvent également être présentes dans la NET (80–79).

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

Dans notre série , tous les patients avaient une atteinte de la muqueuse génitale et conjonctivale, et une atteinte de la muqueuse buccale chez 4 patients et nasale chez deux patients .

1.3 Critères cliniques de diagnostic :

Le diagnostic est essentiellement clinique , La présence d'au moins trois critères cliniques rend le diagnostic de NET probable :(82)

- macules purpuriques ou pseudococardes disséminées ne prédominant pas aux extrémités ;
- vésicules, bulles ;
- décollements épidermiques en linge mouillé ;
- signe de Nikolsky (décollement de l'épiderme sous la pression du doigt) ;
- atteinte érosive muqueuse multifocale (élanthème, bulles, érosions touchant la cavité buccale, le nasopharynx, l'oropharynx, oculaires ou génito-anales) ;

Il n'y a pas d'examen biologique ou d'imagerie permettant le diagnostic.

2. Histologie:

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 (Figure 12).

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 .

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

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 (48).

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.

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 (70-75).

Bien que le diagnostic de cette maladie soit clinique, une biopsie cutanée avec examen histopathologique et réalisation d'une immunofluorescence directe est indispensable pour confirmer le diagnostic et pour éliminer d'autres maladies bulleuses dont la présentation clinique peut être voisine (par exemple dermatose à IgA linéaire). Une histologie cutanée suggestive (nécrose de l'épiderme sur toute sa hauteur) est nécessaire pour un diagnostic certain (74).

Aucun patient n'a bénéficié de biopsie cutanée dans notre série.

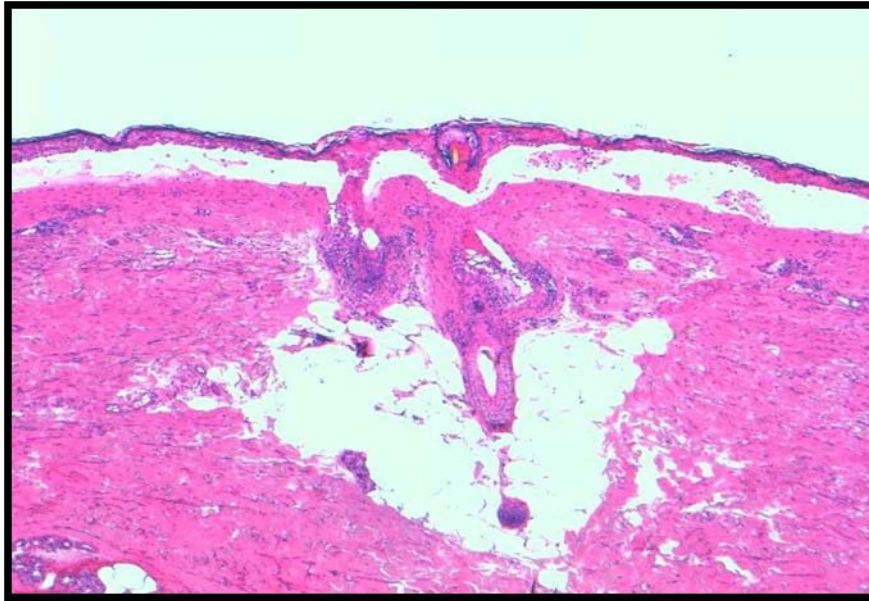


Figure 12 : Syndrome de Lyell ; Décollement complet de l'épiderme

VII. 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 (118).

1. 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.

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

Asthénie, douleur cutanée et anxiété sont extrêmes. Agitation et confusion sont fréquentes, traduisant souvent des complications hémodynamiques ou un sepsis (120).

Dans notre série, la fièvre était présente chez 4 patients à l'admission avec une température moyenne à 39°C.

2. Complications viscérales :

2.1 Complications respiratoires :

L'atteinte respiratoire clinique est fréquente et toujours inquiétante ; c'est un facteur majeur de mortalité.

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

La nécrolyse est étendue dans environ 20 à 25% des cas à l'appareil trachéobronchique, elle débute dans les quatre premiers jours de l'atteinte cutanée et ne semble pas être corrélée à l'étendue de la surface cutanée, ni à un médicament particulier (73).

Elle doit être suspectée devant l'apparition d'une polypnée, dyspnée, d'une hypoxémie sévère ou d'une hypersécrétion bronchique, faite d'un liquide jaune clair non purulent (123).

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

La fibroscopie bronchique montre à un stade précoce un aspect en «verre dépoli» blanchâtre, puis rapidement des décollements muqueux apparaissent, laissant à nu le chorion ulcéré, ceci peut atteindre la totalité de l'arbre respiratoire (124).

Les prélèvements bronchiques permettent d'éliminer une étiologie infectieuse.

Les biopsies bronchiques confirment la nécrose de l'épithélium, sans altération de la membrane basale, ni de la lamina propria (77).

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 oedème 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 (83).

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

Dans notre série, 3 patients ont développé une pneumopathie infectieuse ,compliqué d'un syndrome de détresse respiratoire aigue chez une seule patiente .

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

2.2 Complications digestives:

L'atteinte du tube digestif par nécrose spécifique de l'épithélium est également possible . Les manifestations gastro-intestinales se manifestent généralement dans les deux semaines suivant les lésions cutanées, mais elles peuvent se manifester plusieurs semaines après les premiers symptômes cutanés (98).

Les symptômes peuvent persister pendant des mois après la disparition des lésions cutanées, et la durée pouvant aller jusqu'à 9 mois. Le passage d'une masse tubulaire d'épithélium nécrotique et d'exsudats fibrineux dans les selles a été rapporté après 25 jours de lésion cutanée

La nécrose peut atteindre tout le tube digestif . La symptomatologie est non spécifique et dépend de la topographie de l'atteinte :(97)

- 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.

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 (99).

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

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

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) (112).
- 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 (85).

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 (84).

Dans notre série 4 patients sur 5 ont présenté une légère cytolyse hépatique

(2,3 fois la normale), avec un cas d'hépatite fulminante.



Figure 13 :Images de coloscopie. AC: images de coloscopie montrant un érythème, une congestion et des exsudats.

2.3 Complications rénales :

Les troubles de la fonction rénale sont fréquents, se voit dans 39 % des cas, notamment une insuffisance rénale fonctionnelle par pertes liquidiennes cutanées et hypovolémie relative (79).

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

Une élévation constante et parfois importante des enzymes urinaires (Nacétyl- D-glucosaminidase [NAG] et alanine-aminopeptidase [AAP]) témoigne d'une atteinte tubulaire proximale. Ces atteintes glomérulaires et tubulaires pourraient être spécifiquement liées à la NET par le biais de la toxicité directe des cytokines sur les structures rénales (137).

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

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

Dans notre série , la fonction rénale était altérée chez 2 patients (40 % des cas).

2.4 Complications 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, unethrombopénie et une éosinophilie sont moins fréquentes (86).

Dans notre série, nous avons noté la présence d'une anémie chez 3 patients ,une thrombopénie profonde avec une leucopénie chez une seule patiente .

3. Complications infectieuses :

Sepsis = dysfonction d'organe secondaire à une réponse inappropriée de l'hôte envers une infection (127).

❖ Nouvelle définition du Sepsis

- ✓ Score SOFA ≥ 2 ou augmentation de ≥ 2 points si dysfonction d'organe présente avant infection.
- ✓ Score SOFA ≥ 2 = risque de mortalité de 10 % dans la population générale de patients hospitalisés avec une suspicion d'infection.

❖ Identifier rapidement les patients à risque de présenter un sepsis avec le qSOFA (au moins 2 des critères ci-dessous)

- ✓ Fréquence respiratoire ≥ 22 /min
- ✓ Altération de l'état neurologique (GCS ≤ 13)
- ✓ Pression artérielle systolique ≤ 100 mmHg

❖ Nouvelle définition du Choc Septique (tous les critères ci-dessous)

- ✓ Sepsis
- ✓ Nécessité d'utiliser les vasopresseurs QSP PAM \geq 65 mmHg
- ✓ Lactate >2 mmol/L (18 mg/dL)
- ✓ malgré la correction d'une hypovolémie

Tableau XXXI : Score SOFA (151)

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

VIII. Evolution et séquelles:

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

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 péri-orificielles 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 (135).

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

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.

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(156).

1. Séquelles oculaires :

Les séquelles oculaires, dont souffrent plus de la moitié des survivants, sont dues à des atteintes sévères de la cornée et de la conjonctive dégradant petit à petit la vision, souvent jusqu'à la cécité. Elles représentent à ce jour un des plus grands défis en ophtalmologie (16).

La conjonctivite va évoluer par son propre compte et sera responsable de complications oculaires tardives. Les érosions conjonctivales pseudomembraneuses vont exposer à la formation de synéchies entre les paupières et les conjonctives dès la deuxième semaine, à l'entropion, au trichiasis, à des ulcérations chroniques de la cornée, à un symblépharon et moins fréquemment à une kératite (60).

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.

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

Le syndrome sec, les anomalies qualitatives du film lacrymal, l'entropion, la destruction des cellules souches limbiques contribuent à une prolifération épithéliale anormale avec métaplasie malpighienne et néovascularisation de la conjonctive et de la cornée(139).

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

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

L'atteinte oculaire reste la plus sévère et peut évoluer au cours du temps avec parfois de sévères complications plus de 20 ans après l'épisode initial, ce qui souligne l'importance d'un suivi ophtalmologique au long cours (129).

2. Séquelles uro-génitales :

La cicatrisation des érosions génitales est plus longue comparativement à la peau.

Les séquelles peuvent survenir très tôt, dès la phase aiguë, mais peuvent aussi apparaître tardivement, 12 mois après la phase aiguë.

Chez la femme, il peut s'agir d'atrophie vulvaire, de synéchies entre les petites et les grandes lèvres, au niveau de la fourchette ou intravaginales, de sténose vestibulaire ou du canal vaginal. Elles peuvent être responsables de dyspareunie, d'apareunie, de sécheresse vaginale, d'anomalies menstruelles ou d'infertilité féminine. D'autres atteintes telles que cystites récurrentes, endométrioses et obstruction des voies urinaires ont été décrites dans la littérature (81-101).

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

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 régulière (100).

3. Séquelles bucco-dentaires :

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

- Une perte des dents
- Un déchaussement dentaire
- Des caries à répétition

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

- Une parodontite
- Une gingivite et/ou gingivorragie
- Des troubles de salivation : hypersialorrhée ou xérostomie
- Une dysgueusie .

Ces sequelles sont probablement liées à une altération du ligament alvéolo-dentaire (156).

IX. Diagnostic différentiel :

Les principaux diagnostics différentiels de la NET comprennent entre autres, l'érythème pigmenté fixe généralisé, l'érythème polymorphe (en cas de lésion en pseudo-cocardes), les dermatoses bulleuses auto-immunes (pemphigoïde bulleuse et pemphigus vulgaire, dermatoses à IgA lineaires médicamenteuses) ou enfin la pustulose exanthématique aiguë généralisée. Le Staphylococcal Skin Scale Syndrome (SSSS) est généralement observé dans les populations pédiatriques. Le DRESS peut également être évoqué à un stade précoce érythémateux non bulleux devant l'altération de l'état général et la sévérité de l'atteinte. Les principales caractéristiques cliniques de la NET et de ses diagnostics différentiels sont décrits au dessous :

1. Erythème pigmenté fixe bulleux généralisé :

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

Elle débute dans les heures (< 48h) suivant la prise du médicament inducteur.

Il s'agit de lésions arrondies bien limitées, souvent douloureuses et infiltrées et peuvent se recouvrir d'une bulle. Le nombre de lésions est peu important, touchant principalement le tronc, les jambes, les bras, les lèvres et les organes génitaux externes, mais l'atteinte muqueuse est rarement multifocale.

Les lésions inflammatoires disparaissent en quelques jours en laissant des taches pigmentées, brunes ou ardoisées. En cas de réintroduction du médicament inducteur : récurrence

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

au même site. L'état général est beaucoup moins atteint que dans la NET et le pronostic bien meilleur (135).

Histologie : elle montre une altération de la couche basale avec une incontinence pigmentaire(48).

les médicaments les plus souvent en cause sont les barbituriques, les sulfamides, la phénolphtaléine, les tétracyclines, le paracétamol, les pyrazolés.

La différence avec la NET se fait généralement sur l'absence de signes généraux, une disposition souvent asymétrique des plaques et une atteinte muqueuse généralement unipolaire (122).

2. L'épidermolyse staphylococcique :

Le syndrome staphylococcique des enfants ébouillantés (SSEE) ou staphylococcal scaled skin syndrom (SSSS) atteint les nouveau-nés, les nourrissons, le jeune enfant et exceptionnellement l'adulte immunodéprimé ou insuffisant rénal (152).

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(48).

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.

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

Les staphylocoques responsables sont habituellement présents au niveau d'une infection purulente focale. Les antibiotiques entraînent un arrêt de l'épidermolyse en quelques heures (153).

La différence entre SSSS et NET est parfois compliquée notamment chez l'enfant. L'apparition dans les grands plis et les régions péri-orificielles dans les suites d'une infection, le respect des muqueuses, la conservation de l'état général dans la forme de sujet sain non immunodéprimé et la survenue des symptômes en quelques heures permet généralement de faire la différence avec une NET.

3. 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 (74).

Seuls des cas exceptionnels de TSS bulleux pourraient être confondus avec une NET.

4. Dermatoses bulleuses auto-immunes :

(pemphigoïde bulleuse, pemphigus vulgaire, dermatose à IgA linéaire (DIGAL)) C'est une maladie bulleuse auto-immune sous-épidermique caractérisée par des dépôts linéaires d'IgA au niveau de la jonction dermo-épidermique. Les bulles, de grande taille, sont localisées volontiers sur le tronc, le périnée et la racine des membres inférieurs (154).

Histologie : Elle montre des lésions sous-épidermiques(48).

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

L'évolution se fait par poussées et est habituellement favorable sous traitement par dapson.

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

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

Le pemphigus vulgaire, notamment pour les lésions muqueuses et la présence d'un signe de Nikolsky, peut être confondu avec une NET .En cas de doute, une immunofluorescence directe sera réalisée. La dermatose à IgA linéaire étendue peut revêtir un aspect de NET. La présence de bulles tendues sur un fond érythémateux limité et l'absence de lésions muqueuses oriente le diagnostic. L'aspect en rosette caractéristique de la forme auto-immune est généralement absent dans les formes médicamenteuses .

5. DRESS syndrome :

L'altération de l'état général et la fièvre associés à un exanthème à la phase initiale d'un DRESS doivent faire évoquer une NET.

L'existence d'un œdème du visage, d'un exanthème morbilliforme diffus, d'adénopathies multiples orientera le diagnostic. De même l'existence d'une prise médicamenteuse pendant une durée longue (4-6 semaines) orientera vers un DRESS (87) .

6. Pustulose exanthémiforme aiguë généralisée (PEAG) :

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

Elle débute par la fièvre et un érythème diffus, en nappe, scarlatiniforme, prédominant dans les grands plis (aisselles, aines...).En quelques heures l'érythème se recouvre de nombreuses pustules superficielles de petite taille (< 2 mm) à contenu lactescent. Par endroit la confluence des pustules peut entraîner un détachement partiel de la partie superficielle (sous-cornée) de l'épiderme. La positivité du signe de Nikolsky sur ces zones peut faire craindre une nécrolyse épidermique toxique.L'état général est altéré.

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

La régression spontanée est rapide, les pustules disparaissent en quelques jours avec une desquamation diffuse (155).

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

La biopsie cutanée permet d'éliminer la NET en montrant l'accumulation de polynucléaires neutrophiles dans la partie superficielle de l'épiderme, réalisant un décollement sous-corné par confluence des pustules (48).

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

La PEAG sévère peut donner lieu à des décollements cutanés importants issus de la coalescence des pustules. La différence se fera essentiellement à l'interrogatoire avec début des lésions de PEAG typiquement dans les plis et sur la présence des pustules non vues dans les NET. De plus, les bêta-lactamines, qui sont fréquemment associées à la PEAG, le sont beaucoup moins à la NET .

X. 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: SAMU) en prenant garde à l'état cutané (gants et draps stériles, éviction d'électrodes adhésives...) et en commençant d'emblée le remplissage (64).

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.

1. Traitement symptomatique :

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

1.1 Arrêt du ou des médicaments suspects :

Les médicaments en cause les plus probables doivent être définis et immédiatement arrêtés. Tous les médicaments qui ne sont pas indispensables à la survie du patient doivent également être arrêtés (63).

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.

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

GARCIA- DOVAL a montré que plus le médicament responsable est retiré tôt, plus le pronostic sera meilleur, et que les patients exposés aux médicaments causatifs à demi-vie longue ont un risque de décès accru (129).

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

En cas de doute sur la causalité contacter d'urgence le centre de pharmacovigilance (41).

Tous les médicaments suspects ont été arrêtés chez nos patients .

1.2 Remplissage vasculaire :

Sa précocité est un déterminant majeur du pronostic. Tout retard au début du remplissage aggrave incontestablement le pronostic des patients en favorisant la survenue de défaillances d'organe (59).

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

Le protocole de remplissage vasculaire à base de cristalloïdes chez les patients atteints de la NET rejoint celui des brûlés, qui repose actuellement sur la formule d'Evans : (95)

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

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

Au-delà des 24 premières heures la réhydratation sera adaptée en fonction de la diurèse, l'ionogramme, l'albuminémie, l'hématocrite et de la pression veineuse centrale(93).

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

L'utilisation des solutés cristalloïdes isotoniques permet la restitution du capital sodé physiologique. Le Ringer lactate reste le produit de référence. L'absence d'évaluation satisfaisante de la surface corporelle conduit à administrer 20ml/kg de cristalloïdes de type Ringer Lactate en 1 heure (149).

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

Les colloïdes sont fréquemment introduits, en proportion et dans des délais variables (le plus souvent après la 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'œdème formé, notamment dans les tissus sains, est également réduit.

Parmi les colloïdes, la place de l'albumine a récemment été remise en question par plusieurs méta-analyses, les conclusions n'ont pas permis de recommander son utilisation comme soluté de remplissage, mais la toxicité des colloïdes artificiels et leur dose maximale utilisable peuvent représenter une limite et obliger à recourir à l'albumine, notamment chez les patients avec une atteinte cutanée dépassant 50% de SC et une albuminémie inférieure à 20g /l.

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. (95)

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

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

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

1.3 Prise en charge 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 (106).

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.(136)

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.

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(95)

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

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

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

1.4 Réchauffement :

La NET entraîne un hypermétabolisme nécessaire pour maintenir une température centrale élevée chez ces patients dont la peau n'assure plus son rôle dans la thermorégulation. L'élévation de la température extérieure à 30–32 °C, les bains chauds (35 à 38° C), les lampes infrarouges et les lits fluidisés permettent habituellement le réchauffement de ces malades (93).

Le lit fluidisé possède également un effet antiseptique asséchant, améliore le confort du malade et présente des propriétés sédatives. Il est essentiellement indiqué dans les grands décollements du dos et du périnée(59).

Nos patients ont été isolés dans des chambres chauffées à environ 32 °C.



Figure 14 : Lit fluidifié

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

1.5 Oxygénothérapie:

- a) Oxygène au masque à haute concentration.
- b) Si syndrome de détresse respiratoire aigüe :
 - Ventilation non invasive si $SaO_2 < 90 \%$, $Pa O_2 / FiO_2 < 200$
 - Intubation, trachéotomie et ventilation mécanique protectrice du SDRA.

1.6 Apport nutritionnel :

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

Cet hypermétabolisme est majoré par la mobilisation, les changements de pansements, la kinésithérapie, la douleur, l'infection. Il est donc fondamental d'assurer une analgésie efficace et de maintenir autour du patient un environnement thermique adéquat (92–96).

1.6-1 Choix de la voie de nutrition :

Les besoins nutritionnels dépendent du pourcentage de la surface cutanée atteinte. L'alimentation normale est insuffisante dès que la SC atteinte dépasse 30 % de la surface corporelle totale (dépense calorique majorée de 40 à 100 %). Des apports nutritionnels, hypercaloriques et hyperprotidiques sont indispensables pour compenser ces pertes et favoriser la cicatrisation (102–149).

➤ Alimentation orale :

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

➤ **Nutrition entérale :**

La nutrition entérale est la voie de choix, à l'aide d'une sonde gastrique siliconée vérifiée radiologiquement, elle diminue les complications septiques, améliore l'immunité digestive, en préservant l'intégrité de la muqueuse intestinale, elle prévient les phénomènes de translocation bactérienne et participe au maintien de la motilité digestive et à la prévention de défaillances viscérales même chez les patients les plus graves (84-103).

➤ **Nutrition parentérale :**

Elle s'avère nécessaire en cas de :

- ✓ Nécrose de la muqueuse gastro-intestinale compromettant la mise en place de la sonde gastrique.
- ✓ Œdèmes généralisés engendrés par les liquides de réanimation touchant aussi le territoire splanchnique.
- ✓ Complications de la nutrition entérale notamment la survenue d'une diarrhée, d'un iléus, d'une inhalation du liquide gastrique par béance du cardia sur la sonde d'où la nécessité de surveiller le résidu gastrique (96).

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.

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

1.6-2 Besoins en énergie et macronutriments :

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

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

Énergie :

Les besoins énergétiques doivent être correctement évalués, un déficit énergétique augmente la morbidité, le risque infectieux, la dénutrition et le délai de cicatrisation. En revanche, un excès calorique prolonge la ventilation mécanique et augmente également les risques d'infection, surtout si la nutrition parentérale est utilisée.(132)

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

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

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

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

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

DER= dépense énergétique de repos, P : poids (Kg), T : Taille (Cm), A : âge (année). (104)

La calorimétrie indirecte reste la méthode de référence et la méthode la plus fiable pour estimer la dépense énergétique d'un malade donné à un moment particulier. Elle permet

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

surtout de mesurer cette dépense énergétique dans des conditions extrêmes ou complexes, pour lesquelles les formules ne sont pas valides, comme chez l'obèse morbide, en phase de réhabilitation « post- réanimatoire », ou en cas de recours à de nouvelles thérapeutiques. La calorimétrie indirecte garde quelques limites essentiellement méthodologiques et financières. Et les recommandations actuelles concernant les apports caloriques aux malades de réanimation (20-30kcal/kg par jour) sont probablement adaptées dans plus de 75 % des cas sans risque majeur de sous-nutrition. (105)

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 (130).

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. 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 (102).

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

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

sur le marché : il faut recommander le développement de nouvelles solutions pauvres en lipides.

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

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

✚ Protéines et acides aminés :

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

L'apport protéidique vise à couvrir les besoins azotés, Les besoins et les apports azotés doivent être de l'ordre de 0,40 g/Kg/j. Il faut respecter un rapport calorico-azoté compris entre 120 et 150 calories par gramme d'azote. L'apport azoté doit être effectué sous forme de protéines entières puisqu'il a été montré qu'un régime formé de peptides ou d'acides aminés n'offre pas d'avantage particulier (103).

1.6-3 Besoins en micronutriments (oligoéléments et vitamines) :

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

Les déficits sont proportionnels à la sévérité de l'atteinte cutanée et sont associés à des problèmes de cicatrisation ainsi qu'à des complications infectieuses (131).

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

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

prolifération cellulaire et la synthèse protéique sont intenses, en particulier le thymus, la moelle osseuse et le foie.

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 (132).

Les concentrations plasmatiques en micronutriments sont abaissées au-delà de ce que provoque une réponse inflammatoire intense : ceci s'explique en grande

partie par les pertes exsudatives de Cu, de Se et de Zn, mais aussi par les fuites urinaires, les drainages.

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 (133-134).

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

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

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

✚ Cernevit® : vit B1, vit B2, vit B5, vit B6.

1.7 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.

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

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 (107).

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 (111).

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 multirésistants.

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.(150)

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

1.8 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.

2. Traitement local :

La prévention des infections est assurée par les soins locaux.

Par comparaison avec les brûlés, certaines équipes débrident chirurgicalement les zones d'épiderme pathologique puis réalisent dans le même temps un recouvrement par des xénogreffes de porc, des allogreffes cutanées cryopréservées ou encore des substituts artificiels tels que des membranes amniotiques, des membranes biologiques, des fibres d'alginate calcium-sodium, des préparations iodées ou des vêtements imprégnés de nitrate d'argent. (68)

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.

2.1 Principe des soins cutanés :

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

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

- ✚ 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 (149).
- ✚ 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 (46)
- ✚ 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(68).

2.2 Principes des soins muqueux:

✚ Soins oculaires :

Sachant que la moitié des patients sortent avec de graves séquelles oculaires de leur hospitalisation, les soins des yeux requièrent une attention particulière et une grande assiduité. Ces soins, l'humidification et le débridement se font toutes les deux heures au minimum avec :(78-111)

- ✓ Lavage oculaire (sérum physiologique unidose) pour nettoyer, puis carbomère collyre unidose.
- ✓ Pommade ophtalmique à la vitamine A, une fois par jour pour cicatriser.

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

- ✓ Si nécessité d'ablation des pseudomembranes : collyre anesthésiant préalable : une goutte de chlorhydrate oxybuprocaine dans chaque œil. (Ne pas dépasser trois fois /jour).
- ✓ Passer dans les culs de sac conjonctivaux un bâtonnet en verre (Microsponge®) recouvert de carbomère collyre unidose, à renouveler si besoin au moins une fois par jour (sous contrôle ophtalmologique toutes les 48 heures).
- ✓ Larmes artificielles pour lubrifier.

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

✚ Soins buccaux :

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

Parfois un antifongique peut être appliqué.

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

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

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

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

✚ 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 locale si besoin.(114)

2.3 Balnéothérapie :

Bain quotidien dans une eau entre 37et 39°C avec chlorhexidine diluée au 1/5000, soit 5ml de chlorhexidine à 5 % par litre d'eau (107).

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

3. Traitement de fond :

A ce jour, un traitement spécifique pour la NET qui a montré son efficacité dans des essais cliniques contrôlés n'existe malheureusement pas. Plusieurs modalités de traitement sont rapportées dans la littérature et ceux-ci seront discutés ci-dessous.(64)

3.1 Corticothérapie systémique :

L'utilisation systémique des corticostéroïdes dans le traitement de la nécrolyse épidermique toxique (NET) et du syndrome de Stevens-Johnson (SJS) fait l'objet de débats dans la littérature médicale depuis plusieurs décennies. Avant les années 1970, les corticostéroïdes systémiques étaient utilisés en tant que traitement standard pour les patients atteints de NET et de SJS.(90)

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

En 1976, Rasmussen et al. ont présenté des données remettant en cause le rôle des corticostéroïdes systémiques dans le traitement des NET et du SJS, indiquant des séjours plus longs à l'hôpital et des taux de complications plus élevés chez les patients pédiatriques traités par des corticostéroïdes systémiques.

Depuis le moment de cet article, les arguments pour et contre l'utilisation systémique de corticostéroïdes ont été largement publiés – laissant au clinicien en exercice peu d'espoir d'une réponse définitive à cette question. Le problème réside dans le type d'étude qui peut être raisonnablement accompli. (138)

Les études actuelles sont essentiellement rétrospectives et basées sur des preuves anecdotiques. De plus, chacun semble avoir une variable discutable dans l'étude.

Il n'y a pas de littérature à ce jour basée sur une vaste étude prospective, randomisée ou à double insu évaluant l'utilisation de corticostéroïdes systémiques dans les NET / SJS. Compte tenu de la nécessité d'un grand nombre de patients et du contrôle de plusieurs variables pour évaluer le bénéfice d'un traitement donné, ainsi que de considérations éthiques qui éviteraient l'utilisation d'un groupe d'étude avec placebo, un tel essai ne sera probablement jamais réalisé. (71)

Les défenseurs de l'utilisation systémique des corticostéroïdes dans les NET et SJS suggèrent qu'une administration précoce au cours de l'évolution de la maladie est essentielle et que le traitement par impulsions stéroïdiennes au début de la maladie pourrait avoir une importance thérapeutique dans la prévention des complications oculaires. (91)

Yeung note que si les corticostéroïdes systémiques sont administrés plus tard au cours de l'évolution de la maladie, ils pourraient «ne pas être jugés utiles et pourraient contribuer à un risque accru d'infection, ce qui pourrait expliquer les complications rapportées dans l'étude Rasmussen» .

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

Kakuorou et al. Ont également convenu que «le taux plus élevé de ces effets peut être lié à l'initiation retardée et à l'administration prolongée de corticostéroïdes» ;Kardaun et Jonkman sont d'accord sur le fait que «l'opinion généralement négative des corticostéroïdes est probablement due au fait qu'ils sont souvent administrés trop tard, à une dose trop faible et pendant trop longtemps» et admettent que «pendant phase de guérison, les corticostéroïdes peuvent effectivement nuire à la guérison des plaies et promouvoir la septicém.(91)

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

Elle pourrait également retarder la cicatrisation post-inflammatoire. Sur la base de quelques séries de cas récentes ayant montré une possible baisse de la mortalité sans retard de la ré-épithélialisation, une corticothérapie à hautes doses (méthylprednisolone 100-500 mg/jour pendant trois à maximum sept jours ou dexaméthasone 100 mg/jour pendant trois jours) peut être discutée dès les premiers symptômes cutanés . La méthylprednisolone en thérapie pulsée a également été testée chez 8 patients avec des résultats encourageants mais sans patients contrôles .

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

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

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

Tableau XXXII : Traitement de la NET/SJS par la corticothérapie. (135)

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

| 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 | |
| Haleblian et al 1986 (103) | Retrospective comparative trial | TEN | 15/15 | 240–1000 mg hydrocortisone daily over maximum 7 days | NR | NR | 66%/33% | |
| Kelemen et al 1995 (88) | Retrospective | TEN/SJS | 14/37 | NR | NR | NR | 50%/3% | Infection, hospitalization, and mortality reduced in patients with less than 48 hrs of steroids |
| Pasricha et al 1996 (165) | Retrospective | TEN | 5/0 | Dexamethasone 12–20 mg/day decreasing dose 7–10 days | NR | NR | 0% | |
| Kakourou et al 1997 (115) | Retrospective | TEN/SJS | 10/6 | Methylprednisolone 4 mg/kg/day | 7.0 ± 3.3/9.8 ± 3.0 | NR | 0%/0% | Shorter period of fever with steroids |
| Léauté-Labrèze et al 2000 (166) | Retrospective | SJS | 6/11 | 1 mg/kg/day decreasing over 1 wk | NR | 18/19 | 0%/0% | No benefit concerning duration of disease |
| Forman et al 2002 (167) | Retrospective | TEN/SJS | 11/28 | NR | NR | NR | Overall 3.6% | 21% complications |
| Lam et al 2004 (168) | Retrospective | TEN/SJS | 9/2 | Prednisolone 2 mg/kg/day for 3–5 days | NR | NR | 0%/0% | Hospitalization 10 days |
| Kardaun and Jonkman 2007 (169) | Retrospective | TEN/SJS | 12/0 | Dexamethasone 100 mg or 1.5 mg/kg for 3 days | 2.3 | 16.8 | 8.3% | |
| Yamane et al 2007 (170) | Retrospective | TEN/SJS | 111/6 | Prednisolone 10–600 mg/day | NR | NR | 3.6%/16.6% | |
| Schneck et al 2008 (117) | Retrospective multicenter | TEN/SJS | 159/122 | NR | NR | NR | 17.6%/27.8% | No significant benefit from any treatment |
| Hanken et al 2009 (171) | Retrospective | TEN | 8/0 | 30–250 mg prednisone, duration NR | 12 days | NR | 0% | |
| Yang et al 2009 (172) | Retrospective | TEN SJS | 47 18 | Methylprednisolone 1–1.5 mg/kg/day | 6.3 5.7 | NR | 27% 16.7% | 16% more likely to die with steroids |
| Koh and Tay 2010 (173) | Retrospective | TEN/SJS | 5/5 | Prednisolone 0.5–1.5 mg/kg/day up to 1 month Hydrocortisone 10–15 mg/kg/day average 4 days (range 2–6) | 1.5/4.2 days | NR | 0%/0% | |

NR: not reported; SJS, Stevens-Johnson syndrome; TEN, toxic epidermal necrolysis.
^aUnclear if all patients had TEN/SJS by today's definition.

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

3.2 Les immunoglobulines intraveineuses (IGIV) :

Quelques études de petite taille ont montré une diminution de la mortalité et un arrêt de l'épidermolyse après deux à trois jours d'immunoglobulines intraveineuses (Ig IV) à hautes doses (2-3 g/kg administrés sur trois à quatre jours) débutées en moyenne sept jours après les premiers symptômes . (94-140)

Néanmoins une étude ayant porté sur l'analyse rétrospective de 64 patients ayant été traités par Ig IV n'a montré aucun bénéfice sur la mortalité à la phase aiguë comparativement à celle attendue calculée par le SCORTEN.

Cependant, plusieurs autres études n'ont pas confirmé ces résultats optimistes : (Tableau XXXIII) Ainsi, Brown a trouvé dans une étude rétrospective un taux de mortalité plus élevé avec une durée d'hospitalisation plus longue chez les patients traités par IGIV. (181) Shortt a montré qu'il n'a aucune différence significative concernant le taux de mortalité, les défaillances viscérales, la durée de la ventilation mécanique, la sévérité de l'inflammation systémique, l'incidence du sepsis, le temps de rémission et la durée du séjour à l'hôpital, Bachot a confirmé ces résultats concernant la progression du décollement épidermique et la vitesse de réépidermisation.(136)

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

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

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

Tableau XXXIII: Traitement de la NET par les IGIV sans aucune différence significative concernant la mortalité (136)

| 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) 2.0 (31 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.

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

3.3 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.(141)

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,

3.4 La cyclosporine :

La cyclosporine inhibe l'activation des LT CD8 et possède également une activité anti-apoptotique.(142) 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.

Le traitement par la cyclosporine semble prometteur, mais des essais plus importants sont nécessaires pour confirmer les résultats préliminaires.(147)

Les données disponibles de la littérature ne permettent à ce jour de ne recommander aucun traitement à visée étiologique, que ce soit la corticothérapie générale, les immunoglobulines intraveineuses, la cyclosporine ou d'autres immunosuppresseurs.(146)

3.5 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).(143-144)

4. 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.

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. (63)

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

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. [100]

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

5. 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.

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

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).

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(122).

XI. Pronostic :

Avec la prise en charge actuelle, les taux de mortalité qui variaient il y a quelques années entre 25 % et 100 %, se situent aujourd'hui en dessous de 22 %.

Cependant la NET reste une maladie très grave, avec un pronostic vital mis en jeu à la phase aiguë et des séquelles invalidantes fréquentes.

La mortalité est liée en premier lieu au choc septique et en deuxième lieu à l'œdème lésionnel pulmonaire, et survient souvent dans un tableau de défaillance multiviscérale, avec en particulier SDRA.

Afin de standardiser l'évaluation du risque et le pronostic chez les patients atteints de NET, différents scores de sévérité ont été proposés.

Bastuji-Garin et d'autres ont proposé un score nommé SCORTEN qui est actuellement le score prédictif du pronostic le plus largement utilisé, Il comporte 7 items dont chacun apporte 1 point au score. (64)

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

Un score inférieure ou égale à 2 indique une probabilité de survie de 90 %, un score supérieur ou égale à 4, est associé à une probabilité de survie inférieure à 50 %.

Yun a rapporté récemment que le lactate déshydrogénase (LDH) peut être un paramètre supplémentaire utile dans l'évaluation de la gravité de la maladie.

En plus de ces paramètres, un arrêt tardif du médicament responsable, un retard à l'hospitalisation en milieu spécialisé et la corticothérapie générale sont considérés comme facteurs pronostiques péjoratifs.

Le score pronostique SCORTEN.(64)

| 1 point par item |
|---------------------------|
| ■ Âge > 40 ans |
| ■ Cancer, hémopathie |
| ■ Détachement > 10 % |
| ■ Pouls > 120 batt/min |
| ■ Bicarbonate < 20 mmol/L |
| ■ Urée > 10 mmol/L |
| ■ Glycémie > 14 mmol/L |



Conclusion



Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

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, ciclosporine mais un consensus est nécessaire pour la mise en place d'un protocole clair et pratique



Résumé



RESUME

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.

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.

Il s'agit d'une étude rétrospective, portant sur 5 cas de syndrome de Lyell, pris en charge de janvier 2013 au décembre 2017, par le service de réanimation polyvalente de l'hôpital Avicenne de Marrakech .

L'âge moyen était de 53 ans avec des extrêmes allant de 36 à 74 ans. Les médicaments incriminés étaient l'acide acétylsalicylique, le phénobarbital, le Sulfaméthoxazole, le diclofénac et l'amoxicilline .Tous les patients avaient une atteinte muqueuse et ophtalmique. Une seule patiente avait présentée 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 3 patients. Tous les patients avaient nécessité une antibiothérapie à large spectre devant La pneumopathie (3 cas), la bactériémie (3 cas), l'infection urinaire (1 cas) et l'infection liée au cathéter dans (1 cas) étaient les principales infections. Les germes incriminés étaient L'E.Coli (3cas), l'Acinetobacter Baumannii (1 cas), le Pseudomonas Aeruginosa (2 cas), et le Staphylococcus (3 cas). L'évolution était mortelle chez 3 patients, le plus souvent dans un tableau de défaillance multiviscérale.

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 .

Abstract

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.

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

This is a retrospective study of 5 cases of toxic epidermal necrolysis, presenting between January 2013 and december 2017, by the multipurpose resuscitation service of the Avicenna hospital in Marrakech.

The mean age was 53 years, ranging from 36 to 74 years. The causative drugs were acetylsalicylic acid, phenobarbital, sulfamethoxazole, diclofenac and amoxicilin. All patients had mucosal and ophthalmic involvement. Only one patient had presented with respiratory distress. treatment included an exclusive in all cases supportive care. Mechanical ventilation was used in 3 patients. All patients had required broad-spectrum antibiotics to sepsis. Major infections were Pneumonia (3cases), bacteremia (3 cases), urinary infection (1 case) and catheter-related infection (1 case). Bacteria implicated was E. Coli (3 cases), Acinetobacter Baumannii (1 case), Pseudomonas aeruginosa (1 case), Staphylococcus (3 cases). The cause for death in all our patients was sepsis leading to multiple organ failure.

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

متلازمة لايل هي رد الفعل الأكثر خطورة للأدوية . حدوثه منخفض، ولكن مع معدل وفيات مرتفع . اكثر الأدوية تورطا هي السلفوناميدات ، والعقاقير المضادة للإلتهابات، ومضادات الإختلاج، الوبورينول . ويجب إبلاغها إلى مركز التيقظ والسلامة الدوائية.

الهدف من الدراسة هو تحليل المعطيات السريرية الوبائية، الموارد العلاجية ، ومعدلات الإعتلال والوفيات المرتبطة بهذا المرض.

أجرينا دراسة إستعادية من يناير 2013 الى ديسمبر 2017 على 5 مرضى مصابين بمتلازمة لايل وذلك في قسم العناية المركزة بالمستشفى العسكري بمراكش.

أغلب المرضى كانوا من جنس انثوي، متوسط العمر هو 53 عاما، العقاقير المسببة هي حمض اسيتيل الساليسيليك ، الفينوباربيتال ، سلفاميثوكسازول ، ديكلوفيناك واموكسيسيلين .

جميع المرضى كانوا يعانون من إصابة المخاطية التناسلية والعيون وثلاث مرضى من الضائقة التنفسية. وشمل الدعم في جميع الحالات علاج الاعراض فقط.

استخدام التهوية الميكانيكية كان في ثلاث حالات فقط . جميع المرضى تطلبوا المضادات الحيوية واسعة الطيف نظرا لتعفن الدم .الإلتهاب الرئوي (3 حالات) تجرثم الدم (3 حالات) إلتهاب المسالك البولية (حالة واحدة) والعدوى المرتبطة بالقسطرة (حالة واحدة) كانت الإصابات الرئيسية. تورط براعم كولاي (3 حالات) المكورات العنقودية (3 حالات) الزائفة الزنجارية (حالتين). نسبة الوفيات في معظم الاحيان بسبب فشل الأعضاء المتعدد .

انحلال البشرة النخري السمي يتطلب رعاية متخصصة في وحدة العناية المركزة و العلاج يركز اساسا على علاج الأعراض على غرا 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 Scortten qui doit être calculé à l'admission puis de façon quotidienne.
 - ✚ La déclaration du cas au centre de pharmacovigilance est obligatoire.



Annexes



Fiche d'exploitation:

I. Identité :

- Nom :Prénom :IP :
- Age :
- Sexe : F/ M
- Date d'hospitalisation du. au

II. Antécédents

- Médicaux
(début,traitement):.....
.....
- Chirurgicaux
.....
- Toxiques:.....
.....
- Familiaux :.....
- Réaction allergique non cutanée : oui non inconnu
Si oui préciser ;
- Toxidermie : oui non inconnu
Si oui, lesquelles :
- Statut H IV : 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 :.....

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

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 :

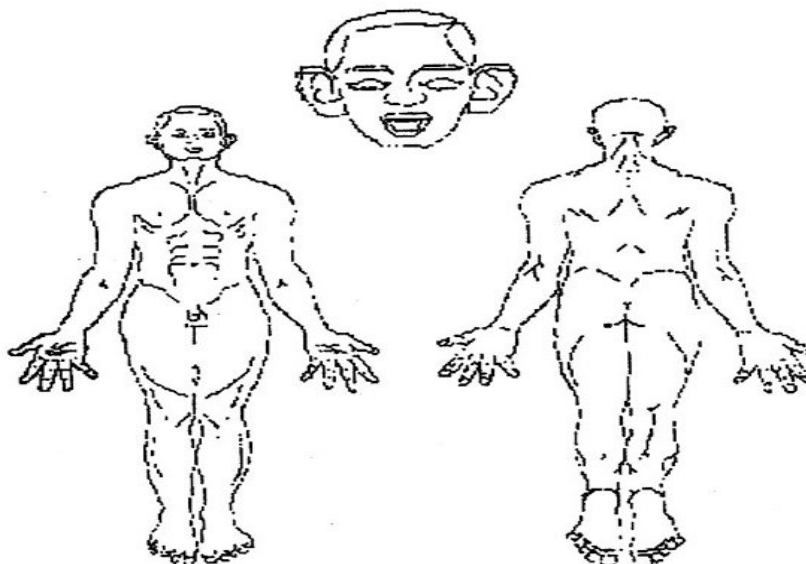
d/ **Nikolsky** : oui non

- 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)



Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

3. Examen des muqueuses:

a/ Conjonctives : 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 :

 ALAT : -ASAT : -Na+ : -K+:.....

 TP : -Troponine : -Autre :

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

2. **Radiographie du Thorax** : Normale Anormale

Anomalie :

3. **Gaz du sang** : oui non

PH:PaO2:PCO2:HCO3- :

4. **Biopsie cutanée**: oui non

Anomalie:.....

➤ **Scorten à J0 (1pt/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/

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

O 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



Bibliographie



Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

- 1 **Lyell A.**
Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol.* 1956 ; 68 : 355-61.
- 2 **Achten G, Ledoux-Corbusier M.**
Lyell's toxic epidermal necrolysis: histologic aspects. *Arch Belg Dermatol Syphiligr.* 1970 ; 26 : 97-114.
- 3 **Lyell A.**
Drug-induced toxic epidermal necrolysis. I. An overview. *Clin Dermatol.* 1993 ; 11 : 491-2.
- 4 **Bastuji-Garin S., Fouchard N., Bertocchi M. et al.**
SCORTEN : score de gravité de la maladie pour une nécrolyse épidermique toxique. *J Invest Dermatol.* 2000; 115 (2): 149-53. 10.1046 / j.1523-1747.2000.00061.
- 5 **French LE.**
Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current understanding. *Allergol Int Off J Jpn Soc Allergol.* 2006 ; 55 : 9-16.
- 6 **Harr, T. et French, LE (2010).**
Nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson. Journal Orphanet des maladies rares, 5 (1), 39. doi: 10.1186 / 1750-1172-5-39 .
- 7 **Hsu DY, Brieva J, Silverberg NB, et al.**
Morbidity and mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in United States adults. *J Invest Dermatol.* 2016;136: 1387-97 .
- 8 **BERNARD CRIBIER, BRUNO HALIOUA, JEAN REVUZ, GERARD TILLES .**
Quelques cas historiques en dermatologie. Collection Springer, 2011.
- 9 **Yang M-S, Lee JY, Kim J, et al.**
Incidence of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a nationwide population-based study using national health insurance database in Korea. Picardo M, ed. *PLoS One.* 2016; 11: e0165933.
- 10 **Zeng T, Long YS, Min FL, Liao WP, Shi YW.**
Association de l'allèle HLA-B * 1502 avec le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique induite par la lamotrigine chez les Chinois Han: une méta-analyse. *Int J Dermatol.* 2015; 54 (4): 488-93.
- 11 **Lonjou C, Borot N, Sekula P, Ledger N, Thomas L, Halevy S, et al.**
A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics* 2008;18:99-107.
- 12 **Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW.**
Toxic epidermal necrolysis: Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(2):173.e171-113. doi: 10.1016/j.jaad.2013.05.003 .
- 13 **Saka B, Kombaté K, Mouhari-Toure .**
Syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique en milieu hospitalier à Lomé (Togo) : étude rétrospective. *Med Trop* 2010 ; 70 : 255-258.

- 14 **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.
- 15 **Kourouma S., Sangaré A., Kaloga M., Kouassi I., Ecra E., Gbery I., Ahogo C., Kouassi A., Kassi K., Camara B.**
Service de dermatologie–vé né rologie, CHU de Treichville, 12 BP 2300, Abidjan 12, 225 Abidjan, Co ˆ te d'Ivoire 2014.
- 16 **DIDIER BESSIS, CAMILLE FRANCES, BERNARD GUILLOT ET JEAN-JAQUES GUILHOU.**
Manifestations dermatologiques des connectivites, vascularites et affections systémiques apparentés. *Dermatologie et Médecine*. Vol1, collection Springer Paris 2007.
- 17 **Wang Q, ZQ JQ, Zhou LM, Chen ZY, Fang ZY, SD Chen, et al.**
Association entre l'allèle HLA–B * 1502 et les réactions indésirables cutanées sévères induites par la carbamazépine chez les Han du sud de la Chine, dans le sud de la Chine. *Saisie*. 2011; 20 (6): 446–8.
- 18 **Yang, KL et Lin, PY (2016).**
*Identification d'une nouvelle variante de HLA–B * 07, B * 07: 269, par typage basé sur la séquence d'un donneur taiwanais de cellules souches de la moelle osseuse. HLA, 88 (4), 198–199. doi: 10.1111 / tan.12879 .*
- 19 **McCormack M, Alfirevic A, S Bourgeois, JJ Farrell, D Kasperavičiūtė, Carrington M, et al.**
Réactions d'hypersensibilité induites par HLA–A * 3101 et la carbamazépine chez les Européens. *N Engl J Med*. 2011; 364 (12): 1134–43.
- 20 **Wambier, C. G., Hoekstra, T. A., Wambier, S. P. de F., Bueno Filho, R., Vilar, F. C., Paschoal, R. S., ... Foss, N. T. (2019).**
Epidermal necrolysis: SCORTEN performance in AIDS and non-AIDS patients. Anais Brasileiros de Dermatologia, 94(1), 17–23. doi:10.1590/abd1806–4841.20196864 .
- 21 **Saka, B., Akakpo, A. S., Bassowa, A., Dapam, A. N., Mahamadou, G., Teclessou, J. N., ... Pitché, P. (2018).**
Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)–induced Stevens–Johnson syndrome and gynecomastia in an HIV–infected child: A case report. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. doi:10.1016/j.annder.2018.07.022.
- 22 **Kouotou, E. A., Nansseu, J. R., Ngono, V. N., Tatah, S. A., Zoung–Kanyi Bissek, A. C., & Ndjitoyap Ndam, E. C. (2017).**
Prevalence and Clinical Profile of Drug Eruptions among Antiretroviral Therapy–Exposed HIV Infected People in Yaoundé, Cameroon. Dermatology Research and Practice, 2017, 1–6. doi:10.1155/2017/6216193.
- 23 **Macedo, F. I. B., Faris, J., Lum, L. G., Gabali, A., Uberti, J. P., Ratanatharathorn, V., & White, M. T. (2014).**
Extensive Toxic Epidermal Necrolysis Versus Acute Graft Versus Host Disease After Allogenic Hematopoietic Stem–Cell Transplantation. Journal of Burn Care & Research, 35(6), e431–e435. doi:10.1097/bcr.0000000000000040 .

- 24 Oba, U., Yamada, H., Suenobu, S., Nakamura, Y., Ito, A., Hatano, Y., ... Ihara, K. (2017). *Toxic epidermal necrolysis in a child 6 months post-hematopoietic stem cell transplantation. Pediatric Transplantation, 21(5), e12931*.doi:10.1111/petr.12931 .
- 25 Naik, H., Lockwood, S., & Saavedra, A. (2017). *A pilot study comparing histological and immunophenotypic patterns in stage 4 skin graft vs host disease from toxic epidermal necrolysis. Journal of Cutaneous Pathology, 44(10), 857-860*.doi:10.1111/cup.12986 .
- 26 L ZAKRZEWSKI, G LENTINI, U SUCH, A DUERR, V TRAN, S GUENZELMANN, T BRAUNSCHWEIG, U N RIEDE AND M KOLDEHOFF.
Toxic epidermal necrolysis: differential diagnosis of an epidermolytic dermatopathy in a hematopoietic stem cell transplant recipient. *Bone Marrow Transplant. 2002 Sep;30(5):331-3.*
- 27 Diallo, M., Ndiaye, M., Niang, S. O., Ly, F., Diatta, B. A., Diop, A., ... Kane, A. (2011). *Nécrolyse épidermique toxique au cours d'un lupus systémique. Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 138(12), A293*.doi:10.1016/j.annder.2011.09.02.
- 28 Horne, N. S., Narayan, A. R., Young, R.-M., & Frieri, M. (2006). *Toxic epidermal necrolysis in systemic lupus erythematosus. Autoimmunity Reviews, 5(2), 160-164*.doi:10.1016/j.autrev.2005.10.003.
- 29 Gammoudi, R., Fetoui, N. G., Boussofara, L., Hassine, I. B., Mokni, S., Aounallah, A., ... Nouria, R. (2017). *Le lupus-Lyell : un diagnostic à ne pas méconnaître ! La Revue de Médecine Interne, 38, A176-A177*.doi:10.1016/j.revmed.2017.10.142 .
- 30 Flora, T. B., Alves, C. A. X. de M., Barucci, F. de M. P., & Mattos, C. B. (2018). *Toxic epidermal necrolysis after yellow fever vaccination. Anais Brasileiros de Dermatologia, 93(6), 942-943*. doi:10.1590/abd1806-4841.20188237 .
- 31 DANIJELA DOBROSAVLJEVIC, MIRJANA V MILINKOVIC, MILOS M NIKOLIC.
Toxic epidermal necrolysis following morbili- parotitis-rubella vaccination *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology Volume 13, Issue 1, pages 59-61, July 1999.*
- 32 Keklik, F., Özkan, M. C., Yenipazar, G. K., Yaman, B., Saydam, G., & Şahin, F. (2016). *Toxic epidermal necrolysis associated with radiotherapy and phenytoin in a patient with non-Hodking's lymphoma: A case report. Reports of Practical Oncology & Radiotherapy, 21(1), 81-83*.doi:10.1016/j.rpor.2015.09.002 .
- 33 Pérez-Calderón, R., Gonzalo-Garijo, MA, Corrales-Vargas, S., Jiménez-Ferrera, G., Rodríguez-Nevado, I., et Díaz-Delgado, M. (2015). *Nécrolyse épidermique toxique chez un patient polymédiqué traité par radiothérapie. Recherche sur les allergies, l'asthme et l'immunologie, 7 (2), 199*. doi: 10.4168 / aair.2015.7.2.199 .
- 34 Hassikou, H., El Haouri, M., Tabache, F., Baaj, M., Safi, S. et Hadri, L. (2008). *Nécrolyse épidermique toxique induite par le léflunomide chez un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde. Colonne osseuse des articulations, 75 (5), 597-599*. doi: 10.1016 / j.jbspin.2007.08.013 .

- 35 McDermott, AJ, Taylor, BM et Bernstein, KM (2013).
*Nécrolyse épidermique toxique causée par Mycoplasma pneumoniae*Infection. *Médecine militaire*, 178 (9), e1048 – e1050. doi: 10.7205 / milmed-d-13-00139 .
- 36 Campagna, C., D. Tassinari, I. Neri et F. Bernardi (2013).
Syndrome de Stevens–Johnson récurrent induit par Mycoplasma pneumoniae chez l'enfant: à propos d'un cas. Dermatologie pédiatrique, 30 (5), 624–626. doi: 10.1111 / pde.12177 .
- 37 JEAN–BENOIT MONFOR.
La maladie aigue du greffon contre l'hôte (GVHa) de type Lyell : description d'une cohorte de patients et comparaison historique, clinique, biologique et pharmacologique. Thèse faculté de médecine Paris Descartes. Juin2015 N°48.
- 38 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.
- 39 Demirtas, S., El Aridi, L., Acquitter, M., Fleuret, C., & Plantin, P. (2017).
Syndrome de Lyell aux anti-PD1 d'évolution fatale. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 144(1), 65–66. doi:10.1016/j.annder.2016.11.012 .
- 40 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.
- 41 Sassolas, B., Haddad, C., Mockenhaupt, A., Dunant, A., Liss, Y., Bork, K.,... Le Louet, H. (2010).
ALDEN, un algorithme d'évaluation du lien de causalité entre syndrome de Stevens–Johnson et nécrolyse épidermique toxique: comparaison avec l'analyse cas–témoin. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 88 (1), 60–68. doi: 10.1038 / clpt.2009.252 .
- 42 Mockenhaupt M, ViboudC, Dunant A, Naldi L, Halevy S,BouwesBavinck JN, et al.
Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR–study. *J Invest Dermatol* 2008;128:35–44.
- 43 Hulin, A., Haddad, C., Mockenhaupt, M., Legrand, T., Ghaleh–Marzban, B., Khoudour, N., ... Chosidow, O. (2015).
Le syndrome de Lyell idiopathique a-t-il une origine médicamenteuse alimentaire ? Exemple de la phénylbutazone et de ses métabolites. Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 142(12), S430–S431. doi:10.1016/j.annder.2015.10.022 .
- 44 oldman, JL, Chung, W.–H., Lee, BR, Chen, C.–B., Lu, C.–W., Hoetzenecker, W.,... Pirmohamed, M. (2019).
Outils d'évaluation de la causalité des réactions indésirables au médicament dans le traitement du syndrome de Stevens–Johnson et de la nécrolyse épidermique toxique induits par le médicament: il reste encore beaucoup à faire. Journal européen de pharmacologie clinique. doi: 10.1007 / s00228–019–02670–9 .

- 45 Dodiuk–Gad RP, Chung WH, Valeyrie–Allanore L, Shear NH.**
StevensJohnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: An Update. *Am J Clin Dermatol.* 2015; 16: 475–493.
- 46 Harris V, Jackson C, Cooper A.**
Examen de la nécrolyse épidermique toxique. *Int J Mol Sci.* 2016.
- 47 Irwin M. Freedberg, Thomas B. Fitzpatrick. Editeurs .**
APOP Fritsch PO, Syndrome de R. Stevens–Johnson de Ruiz–Maldonado: Nécrolyse épidermique toxique. *Dermatologie de Fitzpatrick en médecine générale.* 5ème édition. New York, Mc Graw Hill.
- 48 Ortonne, N. (2018).**
Histopathologie des réactions cutanées médicamenteuses. *Annales de Pathologie,* 38(1), 7–19. doi:10.1016/j.annpat.2017.10.015 .
- 49 Ziemer, M., Kardaun, SH, Liss, Y. et Mockenhaupt, M. (2012).**
Syndrome de Stevens–Johnson et nécrolyse épidermique toxique chez des patients atteints de lupus érythémateux: étude descriptive de 17 cas tirée d'un registre national et revue de la littérature. British Journal of Dermatology, 166 (3), 575–600. doi: 10.1111 / j.1365–2133.2011.10705
- 50 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.
- 51 Chung, W.–H., et Hung, S.–I. (2012).**
Les progrès récents en génétique et en immunologie du syndrome de Stevens–Johnson et de la nécrose épidermique toxique. Journal of Dermatological Science, 66 (3), 190–196. doi: 10.1016 / j.jdermsci.2012.04.002 .
- 52 CHRISTA–MARIA MANIU, GUILLAUME BUSS, LAURENCE FELDMEYER, FRANÇOIS SPERTINI, CAMILLO RIBI .**
Formes sévères d'hypersensibilité médicamenteuse retardée. *Rev Med Suisse* 2013;803–811.
- 53 Su SC, Chung WH.**
Cytotoxic proteins and therapeutic targets in severe cutaneous adverse reactions. *Toxins* 2014;6:194–210.
- 54 Chung WH, Hung SI, Yang JY, Su SC, Huang SP, Wei CY, et al.** Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in StevensJohnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med* 2008;14: 1343–50.
- 55 Ko TM, Chung WH, Wei CY, Shih HY, Chen JK, Lin CH, et al.**
Shared and restricted T–cell receptor use is crucial for carbamazepine–induced StevensJohnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1266e11–76e11.
- 56 Chung WH, Pan RY, Chu MT, Chin SW, Huang YL, Wang WC, et al.**
Clonotypes and express granulysin in allopurinol–induced severe cutaneous adverse reactions. *J Invest Dermatol* 2015;135:2237–48.

- 57 Hoetzenecker, W., T. Mehra, I. Saulite, M. Glatz, P. Schmid–Grendelmeier, E. Guenova,... French, LE (2016).
Nécrolyse épidermique toxique. F1000Research, 5, 951. doi: 10.12688 / f1000research.7574.1.
- 58 Roujeau JC, Huynh TN, Bracq C, et al.
Genetic susceptibility to toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1987;123:1171–3.
- 59 JEAN–CLAUDE ROUJEAU, Pierre Wolkenstein, Laurence Valeyrie–Allanore, Tu–Anh Duong, Christian Brun–Buisson, Pierre Marsol.
Nécrolyse épidermique toxique (syndromes de Stevens– Johnson et de Lyell) .Protocole national de diagnostic et de soins. HAS Juin 2010.
- 60 Morales, ME, Purdue, GF, Verity, SM, Arnoldo, BD et Blomquist, PH (2010).
Manifestations ophtalmiques du syndrome de Stevens–Johnson et de la nécrolyse épidermique toxique et relation avec SCORTEN. American Journal of Ophthalmology, 150 (4), 505–510.e1. doi: 10.1016 / j.ajo.2010.04.026 .
- 61 KAMADA, N., KINOSHITA, K., TOGAWA, Y., KOBAYASHI, T., MATSUBARA, H., KOHNO, M.,... SHINKAI, H. (2006).
Complications pulmonaires chroniques associées à une nécrolyse épidermique toxique. *The Journal of Dermatology, 33 (9), 616–622.* doi: 10.1111 / j.1346–8138.2006.00142.
- 62 Bologna JL, Jorrizo JL, rédacteurs Schaffer JV.
LE français, Prins C: érythème polymorphe, syndrome de Stevens–Johnson et nécrolyse épidermique toxique . *Dermatologie* 3ème édition. New York: Elsevier; 2013; 319–33.
- 63 Sotozono C, Ueta M, Koizumi N, Inatomi T, Shirakata Y, Ikezawa Z, Hashimoto K, Kinoshita S
Ophthalmologie.
Diagnostic et traitement du syndrome de Stevens–Johnson et de la nécrolyse épidermique toxique avec complications oculaires. 2009 avril; 116 (4): 685–90.
- 64 Roujeau, J.–C., et Bastuji–Garin, S. (2011).
Revue systématique des traitements du syndrome de Stevens–Johnson et de la nécrolyse épidermique toxique en utilisant le score SCORTEN comme outil d'évaluation de la mortalité. Progrès thérapeutiques en matière d'innocuité des médicaments, 2 (3), 87–94. doi: 10.1177 / 2042098611404094 .
- 65 Département VIH et SIDA Ministère de la Santé. Rapport trimestriel du programme de traitement antirétroviral au Malawi, avec résultats jusqu'au 31 juillet 2012. Lilongwe, Malawi: Ministère de la Santé du Malawi, Département du VIH et du sida; 2012.
- 66 Ciccacci, C., Politi, C., Mancinelli, S., Ciccacci, F., Lucaroni, F., Novelli, G., ... Borgiani, P. (2018).
A multivariate genetic analysis confirms rs5010528 in the human leucocyte antigen–C locus as a significant contributor to Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis susceptibility in a Mozambique HIV population treated with nevirapine. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 73(8), 2137–2140.

- 67 **Sassolas, B., Fagot, J.-P., Dunant, A., Mockenhaupt, M., & Roujeau, J.-C. (2007).**
*Reconnaître les signes initiaux du syndrome de Stevens–Johnson et de la nécrolyse épidermique toxique: une urgence diagnostique. Étude prospective de 379 patients. Journal Européen Des Urgences, 20(1), 107.*doi:10.1016/j.jeur.2007.03.346 .
- 68 **Cartotto, R. (2017).**
Centre de traitement des brûlures pour les patients atteints du syndrome de Stevens–Johnson et de la nécrolyse épidermique toxique. Clinics in Plastic Surgery, 44 (3), 583–595. doi: 10.1016 / j.cps.2017.02.016 .
- 69 **Paul C., Wolkenstein, P., Adle, H., Wechsler, J., Garchon, J., Revuz, J. et al.**
L'apoptose en tant que mécanisme de la mort des kératinocytes dans la nécrolyse épidermique toxique. *Br J Dermatol.* 1996; 134: 710–714.
- 70 **L. Valeyrie–Allanore, S. Bastuji–Garin, S. Guégan, N. Ortonne, M. Bagot, J. Roujeau, ... Wolkenstein, P. (2013).**
Valeur pronostique des caractéristiques histologiques de la nécrolyse épidermique toxique. Journal de l'Académie américaine de dermatologie, 68 (2), e29 – e35. doi: 10.1016 / j.jaad.2011.10.007 .
- 71 **Law, EH et Leung, M. (2014)**
Corticostéroïdes dans Syndrome de Stevens–Johnson / Nécrolyse épidermique toxique. Annals of Pharmacotherapy, 49 (3), 335–342. doi: 10.1177 / 1060028014560012
- 72 **Sato, S., Kanbe, T., Tamaki, Z., Furuichi, M., Uejima, Y., Suganuma, E., ... Kawano, Y. (2018).**
Caractéristiques cliniques du syndrome de Stevens–Johnson et de la nécrolyse épidermique toxique. Pediatrics International. doi: 10.1111 / ped.13613 .
- 73 **Xu, N., Chen, X., Wu, S., Ye, M., Zhang, M., Tong, L., ... Bai, C. (2018).**
Complications pulmonaires chroniques associées à la nécrolyse épidermique toxique: rapport de cas et revue de la littérature. Médecine expérimentale et thérapeutique. doi: 10.3892 / etm.2018.6357 .
- 74 **Lissia M, Mulas P, Bulla A, Rubino C.**
Toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease) *Burns.* 2010 Mar;36(2):152–63.
- 75 **Valeyrie–Allanore L, Bastuji–Garin S, Guégan S, Ortonne N, Bagot M, Roujeau JC, et al.**
Prognostic value of histologic features of toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:e29—35.
- 76 **Elias PM, Fritsch PO.**
Érythème polymorphe. Dans: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, éditeurs. *Dermatologie en médecine générale.* New York: McGraw–Hill; 1989, pages 555–562.
- 77 **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.

- 78 Mouafik, S.-B., Hocar, O., Akhdari, N., Amal, S., Belghmaidi, S., Ennassiri, W., ... Moutaouakil, A. (2015).
Manifestations ophtalmiques au décours des syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson. Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 142(6-7), 393-398. doi:10.1016/j.annder.2015.02.025 .
- 79 Petukhova, TA, Maverakis, E., Ho, B. et Sharon, VR (2016).
Complications urogynécologiques du syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique: Présentation et recommandations de prise en charge. Rapports de cas JAAD, 2 (3), 202-205. doi: 10.1016 / j.jdcr.2016.03.006 .
- 80 Niemeijer IC, van Praag MC, van Gemund NGynecol Obstet.
Pertinence et conséquences de l'érythème polymorphe, du syndrome de Stevens-Johnson et de la nécrolyse épidermique toxique en gynécologie, 2009 nov; 280 (5): 851-4.
- 81 Meneux E, Paniel BJ, F Pouget, J Revuz, JC Roujeau, Wolkenstein PJ Reprod Med.
Séquelles vulvovaginales dans la nécrolyse épidermique toxique , *Mars 1997; 42 (3): 153-6.*
- 82 Centre de référence des dermatoses bulleuses toxiques et toxidermies graves Hôpital Henri Mondor, Créteil Octobre 2017 .
- 83 RANIERI V, RUBENFELD GD, THOMPSON B, FERGUSON ND, CALDWELL E, FAN E, CAMPOROTA L et al .
Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition.JAMA. 2012 Jun 20;307(23):2526-33.
- 84 Heye P, A Descloux A, Chanteur G, R Rosenberg, Kocher T.
Diverticulite sigmoïde perforée en présence d'une nécrolyse épidermique toxique. Représentant Dermatol. 2014; 6 : 49-53.
- 85 Dylewski ML, Prelack K, Keaney T, Sheridan RL.
Hyperamylasémie asymptomatique et hyperlipasémie chez les patients pédiatriques atteints de nécrolyse épidermique toxique. J Burn Care Res. 2010; 31 : 292-296.
- 86 Ang, C.-C., et Tay, Y.-K. (2011).
Anomalies hématologiques et utilisation du facteur de stimulation des colonies de granulocytes chez les patients atteints du syndrome de Stevens-Johnson et d'une nécrolyse épidermique toxique. Journal international de dermatologie, 50 (12), 1570-1578. doi: 10.1111 / j.1365-4632.2011.05007.
- 87 Belver, MT, A. Michavila, I. Bobolea, M. Feito, T. Bellón et S. Quirce (2016).
Réactions cutanées graves liées aux médicaments chez les enfants: un examen du sujet sous forme de trois cas (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique et DRESS). Allergologia et Immunopathologia, 44 (1), 83-95. doi: 10.1016 / j.aller.2015.02.004 ,
- 88 Rocha, AL, Souza, AFD, Nunes, LFM, Cunha, ND de S., Lanza, CRM, Travassos, DV, et Silva, TA da. (2018).
Traitement des manifestations buccales de la nécrolyse épidermique toxique avec une thérapie au laser à faible niveau chez un patient pédiatrique. Dermatologie Pédiatrique. doi: 10.1111 / pde.13719 ,

- 89 Papo, M., Valeyrie-Allanore, L., Razazi, K., Carreaux, G., Wolkenstein, P., Chosidow, O., ... De Prost, N. (2016).
Insuffisance rénale aiguë au cours du syndrome de Stevens-Johnson et de la nécrolyse épidermique toxique : une étude rétrospective de 238 patients. Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 143(12), S410-S411. doi:10.1016/j.annder.2016.09.669 .
- 90 Y Araki, Sotozono C, Inatomi T, Ueta M, Yokoi N, Ueda E, Kishimoto S, Kinoshita S Je suis *Ophthalmol.*
Traitement réussi du syndrome de Stevens-Johnson avec traitement par impulsions stéroïdiennes au début de la maladie.. 2009 juin; 147 (6): 1004-11, 1011.e1.
- 91 Hirahara K, Kano Y, Sato Y, Horie C, Okazaki A, Ishida T, et al.
Methylprednisolone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: clinical evaluation and analysis of biomarkers. J Am Acad Dermatol 2013;69:496-8.
- 92 Graves, C., I. Faraklas, K. Maniatis, E. Panter, J. La Force, R. Aleem,... Cochran, A. (2016).
Nutrition dans la nécrolyse épidermique toxique. Nutrition in Clinical Practice, 31 (6), 836-840. doi: 10.1177 / 0884533616642746 .
- 93 S. SIAH, A. BAITE, H. BAKKALI, M. ATMANI, K. ABABOU, ET H. IHRAI .
Prise en charge du syndrome de Lyell ou nécrolyse épidermique toxique. Ann Burns Fire Disasters. 2009 Sep 3.
- 94 IG Lee HY, Lim YL, Thirumorthy T, Pang SM.
The role of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis: a retrospective analysis of 64 patients managed in a specialized centre. Br J Dermatol 2013;169:1304-9.
- 95 E. Cantais, P. Goutorbe, Y. Asencio, A. Montcriol, E. Meaudre- Desgouttes.
Réanimation et anesthésie du brûlé chez l'adulte. EMC - Anesthésie-Réanimation 2007:1-14 [Article 36-645-A-10].
- 96 raves, C., I. Faraklas, K. Maniatis, E. Panter, J. La Force, R. Aleem,... Cochran, A. (2016).
Nutrition dans la nécrolyse épidermique toxique. Nutrition in Clinical Practice, 31 (6), 836-840. doi: 10.1177 / 0884533616642746 .
- 97 Pradka SP, Smith JR, Garrett MT, Fidler PE , J Burn Care Res.
Ischémie mésentérique secondaire à une nécrolyse épidermique toxique: rapport de cas et revue de la littérature. J Burn Care Res. 2014; 35 : e346 à e352.
- 98 Brown CS, Defazio JR, An G, O'Connor A, Whitcomb E, Hart J, Gottlieb LJ.
Nécrolyse épidermique toxique avec atteinte gastro-intestinale: rapport de cas et revue de la littérature. J Burn Care Res. 2017; 38 : e450 à e455.
- 99 Kedward AL, McKenna K.
Un cas mortel de nécrolyse épidermique toxique avec une atteinte intestinale étendue. Clin Exp Dermatol. 2009; 34 : e484.
- 100 Kaser DJ, Reichman DE, Laufer MR Rev Obstet Gynecol.
Prévention des séquelles vulvo-vaginales dans le syndrome de stevens-johnson et la nécrolyse épidermique toxique. Été 2011; 4 (2): 81-5.

Prise en charge du syndrome de Lyell en réanimation : à propos de 05 cas

- 101 de Jesus LE, Dekermacher S, CR Manhães, Faria LM, Barros ML**Urologie.
Sinechies labiales acquises et hydrocolpos secondaires au syndrome de Stevens Johnson. 2012 oct; 80 (4): 919–21.
- 102 WINDLE, E.M.**
Immune modulating nutrition support for a patient with severe toxic epidermal necrolysis. J. Hum. Nutr.Diet.2005 ; 18, 311–314.
- 103 PECK MD, KESSLER M, CAIRNS BA CHANG YH, ET AL.**
Early enteral nutrition does not decrease hypermetabolism associated with burn injury. J Trauma 57: 1143– 9. 2004.
- 104 BRUNO RAYNARD.**
Place de la calorimétrie indirecte et des formules estimant la dépense énergétique des malades de réanimation. Em.consulte Doi : 10.1016/j. nupar. 2009.10.002.
- 105 BONKOUNGOU P.Z., KABORE RAF, OUEDRAOGO NAZINIGOUBA, SANOU J.**
Besoins énergétiques et nutrition du brûlé. Nutrition of burned patients. Octobre 2011.
- 106 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.
- 107 Pr. R. TOURAINE.**
Les soins infirmiers aux patients atteints du syndrome de Lyell. Centre de référence des pathologies bulleuses. 2009.
- 108 Brown KM, Silver GM, Halerz M, et al.**
Toxic epidermal necrolysis: does immunoglobulin make a difference , J Burn Care Rehabil 2004;25:81–8.
- 109 Shortt R, Gomez M, Mittman N, et al.**
Intravenous immunoglobulin does not improve outcome in toxic epidermal necrolysis. J Burn Care Rehabil 2004; 25:246–55.
- 110 deProst N, Mekontso–Dessap A, Valeyrie–Allanore L, et al.**
Acute respiratory failure in patients with toxic epidermal necrolysis: clinical features and factors associated with mechanical ventilation. Crit Care Med 2014;42(1):118–28.
- 111 Mahar PD, Wasiak J, Hii B, et al.**
A systematic review of toxic epidermal necrolysis treated in burns centres. Burns 2014;40:1245–54.
- 112 T.M. YAMEOGO, B. TCHAOU, A. AZON–KOUANOU, P. ASSOUTO.**
Atteinte viscérale et pronostic au cours du syndrome de Lyell. À propos de deux cas Annales françaises d'anesthésie et de réanimation Volume 29, n° 7–8 pages 597–598 (juillet 2010).
- 113 Pliskow SJ Reprod Med.**
Séquelles gynécologiques graves du syndrome de Stevens–Johnson et de la nécrolyse épidermique toxique causée par l'ibuprofène: rapport de cas. 2013 juil.–août; 58 (7–8): 354–6.

- 114 **Yamane Y, Matsukura S, Y Watanabe, Y Yamaguchi, K Nakamura, T Kambara, Ikezawa Z, Aihara M** *Allergol Int.*
Analyse rétrospective du syndrome de Stevens–Johnson et de la nécrolyse épidermique toxique chez 87 patients japonais – Traitement et évolution, 2016 janvier; 65 (1): 74–81.
- 115 **Downey A, Jackson C, Harun N, Cooper A.**
Toxic epidermal necrolysis: review of pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66(6): 995–1003.
- 116 **SHIOHARA T, MIZUKAWA Y.**
Fixed drug eruption: the dark side of activation of intraepidermal CD8+T cells uniquely specialized to mediate protective immunity. *Chem Immunol Allergy.* 2012;97:106– 21.Epub 2012 May 3.
- 117 **ABE R, SHIMIZU T, SHIBAKI A, Nakamura H, Watanabe H, Shimizu H.**
Toxic epidermal necrolysis and Stevens–Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand. *Am J Pathol.* 2016 May;162(5):1515–20..
- 118 **Lee HY, Walsh SA, Creamer D.**
Long-term complications of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN): the spectrum of chronic problems in patients who survive an episode of SJS/TEN necessitates multidisciplinary follow-up. *Br J Dermatol.* 2017;177:924–35.
- 119 **Chaby, G., Ingen–Housz–Oro, S., De Prost, N., P. Wolkenstein, O. Chosidow et L. Fardet (2018).**
Syndrome de Stevens–Johnson idiopathique et nécrolyse épidermique toxique: prévalence et caractéristiques des patients. Journal de l'Académie américaine de dermatologie. doi: 10.1016 / j.jaad.2018.10.058 .
- 120 **Borrelli, EP, Lee, EY, Descoteaux, AM, Kogut, SJ et Caffrey, AR (2018).**
Syndrome de Stevens–Johnson et nécrolyse épidermique toxique avec des antiépileptiques: analyse du système de déclaration des événements indésirables observé par la Food and Drug Administration des États–Unis. L'épilepsie. doi: 10.1111 / epi.1459.
- 121 **Yang M–S, Lee JY, Kim J, et al.**
Incidence of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a nationwide population-based study using national health insurance database in Korea. Picardo M, ed. *PLoS One.* 2016; 11: e0165933.
- 122 **Villani, A.–P., Vocanson, M., Laoubi, L., Jullien, D., Bérard, F., Nicolas, J.–F., & Bensaïd, B. (2017).**
*Nécrolyse épidermique toxique : physiopathologie et avancées thérapeutiques. Revue Française d'Allergologie, 57(6), 418–425.*doi:10.1016/j.reval.2017.06.002.
- 123 **KAMADA N, KINOSHITA K, TOGAWA Y, KOBAYASHI T, MATSUBARA H, KOHNO M, IGARI H, KURIYAMA T, NAKAMURA M, HIRASAWA H, SHINKAI H .**
Chronic pulmonary complications associated with toxic epidermal necrolysis: Report of a severe case with anti–Ro/SS–A and a review of the published work *J Dermatol.* 2006 Sep;33(9):616–22.

- 124 **Lebargy F, Wolkenstein P, Gisselbrecht M.**
Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: a prospective clinical study. Intensive Care Med 1997;23:1237-44.
- 125 **Ryan E, Marshman G, Astill D.**
Toxic epidermal necrolysislike subacute cutaneous lupus erythematosus. Australas J Dermatol 2012; 53(4): 303-306.
- 126 **Aydin F, Cokluk C, Senturk N, Aydin K, Canturk MT, Turanli AY.**
Stevens-Johnson syndrome in two patients treated with cranial irradiation and phenytoin. J Eur Acad Dermatol Venereol 2006; 20: 588-590.
- 127 *Guide internationale pour la prise en charge du sepsis et du choc septique 2016. Critical Care Medicine, Mars 2017, Volume 45, Numéro 3, 486-559 .*
- 128 **Kirchhof M, Miliszewski M, Sikora S, Papp A, Dutz J.**
Retrospective review of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treatment comparing intravenous immunoglobulin with cyclosporine. J Am Acad Dermatol 2014;71(5):941-7.
- 129 **THOMAS HARR AND LARS E FRENCH .**
Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. Orphanet Journal of Rare Diseases. 16 December 2010 DOI: 10.1186/1750-1172-5-39.
- 130 **Williams, FN, Branski, LK, Jeschke, MG et Herndon, DN (2011).**
Quoi, comment et dans combien de cas les patients atteints de brûlures devraient-ils être nourris? Surgical Clinics of North America, 91 (3), 609-629. doi: 10.1016 / j.suc.2011.03.002 .
- 131 **SHERIDAN RL, YU YM, PRELAK K, ET AL.**
Maximal parenteral glucose oxidation in hypermetabolic young children. JPEN J Parenter Enteral Nutr 22: 212-6. 2005.
- 132 **BERGER MM, CHIOLERO R .**
Energy, trace element and vitamin requirements in major burns. Critical Care & Shock. 2: 91-103. 2007.
- 133 **BERGER MM, CAVADINI C, BART A, ET AL.**
Selenium losses in 10 burned patients. Clin Nutr 11: 75-82. 2010.
- 134 **BERGER MM, CAVADINI C, BART A, ET AL.**
Cutaneous zinc and copper losses in burns. Burns 18: 373-80. Oct 2010.
- 135 **Roland G, Mathias N, Thomas S, et al .**
Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: A review. Crit Care Med. 2011.
- 136 **BERGER MM, BERNATH MA, CHIOLERO RL .**
Resuscitation, anaesthesia and analgesia of the burned patient. Curr Opin Anaesthesiol 14: 431-43. 2011.

- 137 De Prost, N., A. Mekontso–Dessap, L. Valeyrie–Allanore, JT Van Nhieu, T.–A. Duong, O., Chosidow,... Maître, B. (2014).
Insuffisance respiratoire aiguë chez les patients atteints de nécrolyse épidermique toxique. Médecine de soins intensifs, 42 (1), 118–128. doi: 10.1097 / ccm.0b013e31829eb94f .
- 138 Hirahara, K., Kano, Y., Sato, Y., Horie, C., Okazaki, A., Ishida, T.,... Shiohara, T. (2013).
Thérapie à base de pouls à la méthylprednisolone pour le syndrome de Stevens–Johnson / la nécrolyse épidermique toxique: évaluation clinique et analyse de biomarqueurs. Journal de l'Académie américaine de dermatologie, 69 (3), 496–498. doi: 10.1016 / j.jaad.2013.04.007 .
- 139 Sotozono, C., Ueta, M. et Kinoshita, S. (2010).
Gestion systémique et locale au début du syndrome de Stevens–Johnson et de la nécrolyse épidermique toxique avec complications oculaires. American Journal of Ophthalmology, 149 (2), 354. doi: 10.1016 / j.ajo.2009.09.017 .
- 140 Ririe, MR, Blaylock, RC, Morris, SE et Jung, JY (2013).
Thérapie d'immunoglobuline intraveineuse pour le syndrome de Stevens–Johnson / nécrolyse épidermique toxique compliquée d'une hémolyse conduisant à une néphropathie pigmentaire et à une hémodialyse. Journal de l'Académie américaine de dermatologie, 69 (2), 221–225. doi: 10.1016 / j.jaad.2013.04.017 .
- 141 Wolkenstein, P., J. Latarjet, J. Roujeau, C. C. Duguet, S. Boudeau, L. Vaillant,... Revuz, J. (1998).
Comparaison randomisée de la thalidomide et du placebo dans la nécrolyse épidermique toxique. The Lancet, 352 (9140), 1586–1589. doi: 10.1016 / s0140–6736 (98) 02197–7 .
- 142 Valeyrie–Allanore, L., P. Wolkenstein, L. Brochard, N., Ortonne, B., J., J. Revuz,... Roujeau, JC (2010).
Essai ouvert du traitement à la ciclosporine pour le syndrome de Stevens–Johnson et la nécrolyse épidermique toxique. British Journal of Dermatology, 163 (4), 847–853. doi: 10.1111 / j.1365–2133.2010.09863 .
- 143 Chong, I. (2017).
Syndrome de Stevens–Johnson / Nécrolyse épidermique toxique et traitement avec un produit biologique: rapport de cas. Le journal permanent. doi: 10.7812 / tpp / 16–060 .
- 144 Scott–Lang, V., Tidman, M. et McKay, D. (2012).
Nécrolyse épidermique toxique chez un enfant traité avec succès par l'infliximab. Dermatologie pédiatrique, 31 (4), 532–534. doi: 10.1111 / pde.12029 .
- 145 Creamer, D.; Wash, S.; Dziewulski, P.; Exton, L.S.; Lee, H.Y.; Dart, J.K.G.; Setterfield, J.; Bunker, C.B.; Ardern–Jones, M.R.; Watson, K.M.T.; et al.
UK guidelines for the management of Stevens Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. Br. J. Dermatol. 2016, 174, 1194–1227.
- 146 146 Kirchhof, M.; Miliszewski, M.; Sikora, S.; Papp, A.; Dutz, J.P.
Retrospective review of Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treatment comparing intravenous immunoglobulin with cyclosporine. J. Am. Acad. Dermatol. 2014, 71, 941–947.

- 147 Valeyrie–Allanore, L.; Wolkenstein, P.; Brochard, L.; Ortonne, N.; Maitre, B.; Revuz, J.; et al .
Open trial of ciclosporin treatment for Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Br. J. Dermatol. 2012, 163, 847–853.
- 148 Chung, W.–H., Wang, C.–W., & Dao, R.–L. (2016).
Effets indésirables cutanés indésirables. The Journal of Dermatology, 43 (7), 758–766. doi: 10.1111 / 1346–8138.13430 .
- 149 Mockenhaupt M.
Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: clinical patterns, diagnostic considerations, etiology, and therapeutic management. Semin Cutan Med Surg. 2014;33(1):10–6.
- 150 Dorafshar AH, Dickie SR, Cohn AB, Aycok JK, O'Connor A, Tung A, Gottlieb LJ.
Antishear therapy for toxic epidermal necrolysis: an alternative treatment approach. Plast Reconstr Surg. 2008;122(1):154.
- 151 SINGER M, DEUTSCHMAN CS, SEYMOUR CW, SHANKAR– HARI M,ANNANE D,et al .
- 152 *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock JAMA. 2016 Feb 23;315(8):801–10.*
- 153 Yau, F. et Emerson, B. (2016).
«Pertes médicales de peau»: syndrome de Stevens–Johnson / nécrolyse épidermique toxique et syndrome de peau échaudée de staphylocoques. BJA Education, 16 (3), 79–86. doi: 10.1093 / bjaceaccp / mkv016 .
- 154 Hansen RC.
Staphylococcal scalded skin syndrome, toxic shock syndrome, and Kawasaki disease. Pediatr Clin North Am.1983;30 (3):533– 544.
- 155 Collège National des Enseignants de Dermatologie latrogénie.
Diagnostic et prévention. Toxidermies ou réactions cutanées médicamenteuses. 2010–2011.
- 156 HARR T, FRENCH LE.
Severe cutaneous adverse reactions: acute generalized exanthematous pustulosis, toxic epidermal necrolysis and Stevens–Johnson syndrome. Med Clin North Am. 2010 Jul;94(4):727–42.
- 157 BENEDICTE RASPAUD.
La nécrolyse épidermique toxique :le suivi des séquelles sur une série de cas au chu de bordeaux . Thèse N°89/2014 Université de Bordeaux.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للسالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة

الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيّتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

علاج متلازمة لاييل بمصلحة الإنعاش حول 5 حالات

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2019/06/19
من طرف

السيدة : امغيزلات الادريسي إيمان
المزداة في 1991/09/22

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

غلوبينات المناعة -مقياس سكوغتن_ انحلال البشرة النخري السمي

اللجنة

الرئيس

م. الزياتي

السيد

أستاذ مبرز في الطب الباطني

المشرف

ع. سرغيني

السيد

أستاذ مبرز في التخدير و الإنعاش

ي. عيساوي

السيد

أستاذ مبرز في التخدير و الإنعاش

ح. قاصف

السيد

أستاذ مبرز في الطب الباطني

الحكام

السيد