

## SYNDROMES DE STEVENS JOHNSON ET DE LYELL

### INTRODUCTION ÉPIDÉMIOLOGIE

Le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et le syndrome de Lyell (ou nécrolyse épidermique toxique, NET), sont les plus graves des toxidermies. Leur incidence cumulée est de 2 cas/106/an. Par définition, la surface cutanée décollée maximale dans le SJS est de 10%, dans la NET de plus de 30%, et entre les deux on parle de syndrome de chevauchement (« overlap »). Le SJS et la NET ont un médicament clairement imputable dans 85% des cas. Dans les cas sans imputabilité médicamenteuse, une origine infectieuse (*Mycoplasma pneumoniae*) a pu parfois être mise en évidence, notamment chez l'enfant. Les médicaments les plus à risque sont les sulfamides antibactériens (triméthoprime/sulfaméthoxazole), l'allopurinol, les antiépileptiques (amines aromatiques [phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine et oxcarbazépine] et lamotrigine), les AINS de la famille des oxicams, la nevirapine et les inhibiteurs de la pompe à protons. Le score ALDEN permet de valider le diagnostic.

Les facteurs de risque reconnus sont une susceptibilité HLA (dans certaines populations, par exemple HLA B\*15:02 et carbamazépine ou HLA B\*58:01 et allopurinol dans les populations chinoises d'origine Han), le SIDA et le lupus érythémateux aigu. Le réseau international RegiSCAR effectue une surveillance épidémiologique de cette maladie et détecte les médicaments à haut risque.

### PHYSIOPATHOLOGIE

Il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité de type IV aboutissant à l'activation de lymphocytes T CD8 cytotoxiques et de cellules NK en réponse à la reconnaissance spécifique d'un médicament soit par un phénomène immunologique impliquant les cellules présentatrices d'antigène, soit par un phénomène pharmacologique de liaison directe du médicament au récepteur T lymphocytaire (« p-i concept »). Cette activation des cellules cytotoxiques aboutit au relargage de massif de cytokines par les lymphocytes, les cellules NK, les kératinocytes, les cellules dendritiques, les monocytes : TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL2/5/6/10/12/13/15/18, CXCR3/4, CCR10. Ces cytokines induisent alors la synthèse de Fas-ligand, de perforine de granzyme B et surtout de granulysine qui induisent une apoptose kératinocytaire.

### PRINCIPALES MANIFESTATIONS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

La maladie commence souvent par des signes généraux (fièvre, altération de l'état général) et muqueux (douleur pharyngée, picotements oculaires...). Rapidement apparaissent sur le tronc, la racine des membres et le visage des macules purpuriques et des pseudo-cocardes, qui évoluent vers des vésicules et bulles avec signe de Nikolski et décollements en linge mouillé. Toutes les muqueuses peuvent être touchées, avec des érosions étendues douloureuses. Le décollement s'aggrave dans les premiers jours, avec persistance d'une fièvre élevée. Les douleurs sont marquées (peau, muqueuses). L'alimentation devient difficile voire impossible. L'atteinte respiratoire est un signe de gravité qui peut conduire en réanimation (sepsis ou décollement bronchique spécifique). La ré-épidermisation commence vers le 10<sup>e</sup> jour, les muqueuses peuvent mettre plus de temps à cicatriser. L'évolution à la phase aiguë peut être émaillée de complications septiques, respiratoires, hydro-électrolytiques et hémodynamiques avec une mortalité variant de 10 à 40%. Le SCORTEN est un score de gravité établi à l'admission permettant de prédire la mortalité en fonction de 7 critères cliniques et biologiques (âge, cancer sous-jacent, surface décollée, PaO<sub>2</sub>, bicarbonates, urée, glycémie). Après la phase aiguë, il existe un risque de séquelles ophtalmologiques (pouvant menacer le pronostic visuel), cutanées, phanériennes, dentaires, génitales, respiratoires, ou psychiatriques (syndrome de stress post-traumatique).

### MOYENS DIAGNOSTIQUES

Le diagnostic est clinique. L'histologie cutanée montre une nécrose épidermique totale. L'immunofluorescence directe est indispensable pour éliminer une dermatose bulleuse auto-immune atypique comme une dermatose à IgA linéaire.

### PRINCIPES DU TRAITEMENT

L'arrêt précoce du médicament suspecté est un facteur pronostic majeur. Le patient doit être hospitalisé en service de dermatologie habitué à cette prise en charge (centre de référence ou de compétence) proche d'une réanimation médicale, sinon en réanimation ou dans un service de brûlés. Le traitement est essentiellement symptomatique : température élevée dans la chambre, lit fluidisé, hydratation intraveineuse abondante adaptée au décollement et à la diurèse, nutrition entérale par sonde nasogastrique, antalgiques (morphiniques), bains

antiseptiques, pansements gras ou hydrocellulaires non collants, soins d'yeux et de bouche pluriquotidiens, antibiotiques si infection bactérienne prouvée. Aucun traitement de fond n'a réellement prouvé son efficacité à la phase aiguë. La prise en charge spécifique des séquelles, notamment ophtalmologiques, est indispensable. Des verres scléaux peuvent être proposés. Le service de dermatologie référent et l'association de patients AMALYSTE guident le patient dans ses démarches de prise en charge sociale et/ou d'indemnisation. L'accident médicamenteux doit être déclaré en pharmacovigilance industrielle et hospitalière. La molécule imputable et les molécules de la même famille doivent être formellement contre-indiquées.

**EN SAVOIR PLUS**

Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Chosidow O. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. Lancet. 2017 May 2. pii: S0140-6736(16)30378-6. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30378-6. [Epub ahead of print]

**RÉDACTION**

**S. ORO & LE GROUPE DE TRAVAIL FIMARAD**