

Nécrolyse épidermique : syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell

Introduction, épidémiologie

La nécrolyse épidermique regroupe les syndromes de Stevens-Johnson (SJS) et de Lyell (ou nécrolyse épidermique toxique, NET). Son incidence est de 2 à 6 cas/10⁶/an. L'âge moyen des patients est de 50 ans, mais les enfants peuvent être touchés. Par définition, la surface cutanée décollée-décollable dans le SJS est de moins de 10%, dans le Lyell de plus de 30%, et entre les deux on parle de syndrome de chevauchement (« overlap »). Le SJS et le syndrome de Lyell sont induits par un médicament dans 85% des cas. Les médicaments à risque sont les sulfamides antibactériens (triméthoprime/sulfaméthoxazole), l'allopurinol, certains antiépileptiques (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine, oxcarbazépine et lamotrigine), les anti-inflammatoires non stéroïdiens de la famille des oxicams, la névirapine, certains inhibiteurs de la pompe à protons (pantoprazole) et certains anticancéreux. Le score ALDEN est un score d'imputabilité utile dans les cas difficiles avec plusieurs médicaments suspects. Dans les cas sans imputabilité médicamenteuse, une origine infectieuse (*Mycoplasma pneumoniae*) ou auto-immune (lupus) peut être retrouvée, notamment chez l'enfant, mais certains cas restent sans cause reconnue à ce jour.

Les facteurs de risque sont une susceptibilité génétique (HLA) dans certaines populations, par exemple HLA B*15:02 et carbamazépine ou HLA B*58:01 et allopurinol dans les populations asiatiques, l'immunodépression quelle que soit sa cause (VIH, cancers) et les maladies auto-immunes (lupus).

Physiopathologie

Il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité de type IV aboutissant à l'activation de lymphocytes T CD8 cytotoxiques 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 à un relargage massif de cytokines (TNF α , IFN γ , interleukines multiples...) par les lymphocytes cytotoxiques eux-mêmes, les cellules NK, les kératinocytes, les cellules dendritiques et les monocytes. Ces cytokines induisent alors la synthèse de molécules effectrices telles que Fas-ligand, perforine, granzyme B et granulysine qui sont à l'origine d'une apoptose ou d'une nécrose des épithéliums en général voire d'autres catégories de cellules.

Principales manifestations cliniques

La maladie débute souvent par des signes généraux parfois intenses (fièvre, altération de l'état général) et muqueux (douleurs pharyngées, 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 Nikolsky et décollements en « linge mouillé » (dans le syndrome de Lyell). Toutes les muqueuses (yeux, bouche, ORL, génitale, anale etc) 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 en général marquées (peau, muqueuses). L'alimentation devient difficile voire impossible. L'atteinte respiratoire est un signe de gravité qui peut conduire le patient en réanimation. La cicatrisation commence vers le 10^e jour, en général alors assez rapide sur la peau, mais plus lente sur les muqueuses. L'évolution à la phase aiguë peut être émaillée de complications infectieuses, respiratoires, métaboliques, hématologiques, hydro-électrolytiques et hémodynamiques avec une mortalité globale de 15 à 20%. Le SCORTEN est un score établi à l'admission permettant de prédire la mortalité en phase aiguë en fonction de 7 critères cliniques et biologiques.

Après la phase aiguë, la majorité des patients souffre de séquelles pouvant persister toute la vie et dont les plus fréquentes sont ophtalmologiques (syndrome sec, trichiasis, dysfonctionnement meibomien, symblépharons,

ulcères de cornée, pouvant menacer le pronostic visuel), cutanées (troubles de pigmentation, cicatrices hypertrophiques, douleurs, hyperesthésie), phanériennes, dentaires, génitales, respiratoires, ou psychiatriques (phobie des médicaments, syndrome anxio-dépressif, cauchemars, voire syndrome de stress post-traumatique). L'impact de ces séquelles sur la qualité de vie globale, la vie familiale et socio-professionnelle peut être très important.

Moyens diagnostiques

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

Principes du traitement

Ils sont détaillés dans le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) (*voir lien HAS en fin de document*). 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, *cf site internet du centre de référence TOXIBUL en fin de document*) et proche d'une réanimation médicale, voire directement en réanimation ou dans un service de brûlés selon la gravité initiale de la maladie et/ou sa rapidité d'évolution. Le traitement est essentiellement symptomatique : température élevée dans la chambre, lit adapté, hydratation intraveineuse abondante adaptée au décollement et à la diurèse, nutrition entérale par sonde nasogastrique, antalgiques (morphiniques), bains ou pulvérisations antiseptiques, pansements gras ou hydrocellulaires non collants, soins ophtalmologiques, de bouche voire gynécologiques pluriquotidiens, antibiotiques si infection bactérienne prouvée. Aucun traitement de fond parfois utilisé dans certains centres (ciclosporine, thalidomide, corticoïdes, immunoglobuline intraveineuse, anti-TNF, G-CSF...) n'a fait la preuve de son efficacité à la phase aiguë, ni en terme de mortalité ni en termes de délai de cicatrisation.

La prise en charge spécifique des séquelles, notamment ophtalmologiques et psychologiques, est indispensable et doit être multidisciplinaire et prolongée, coordonnée par le dermatologue du centre de référence ou de compétence. La prise en charge ophtalmologique associe des collyres mouillants sans conservateurs, de la vitamine A, parfois des corticoïdes locaux, de la ciclosporine ou du tacrolimus topique, une ablation régulière des cils trichiasiques, une cure des symblépharons invalidants avec greffe de muqueuse buccale... Des lentilles sclérales peuvent être proposées pour les séquelles oculaires les plus invalidantes. La prise en charge des séquelles cutanées reste essentiellement symptomatique (émollients, photoprotection, parfois laser pour les cicatrices hypertrophiques). Le service de dermatologie référent et l'association de patients AMALYTE soutiennent le patient, ses proches et le guident dans ses démarches sociales et/ou d'indemnisation.

L'accident médicamenteux doit être déclaré au centre de pharmacovigilance de la région (<https://ansm.sante.fr/page/liste-des-centres-regionaux-de-pharmacovigilance>).

Les tests allergologiques à distance peuvent être utiles si plusieurs médicaments ont été incriminés. La molécule en cause et celles de la même famille doivent alors être formellement contre-indiquées à vie et une liste précise remise au patient et au médecin traitant.

Association de patients : AMALYTE www.amalyste.fr; contact@amalyste.fr

Pour en savoir plus et contacter le centre de référence :

PNDS : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-01/ald_31_pnds_sjs_lyell_web.pdf

Site internet du centre de référence TOXIBUL : toxibul.fr

Filière FIMARAD : fimarad.org