

LE DOSSIER

Actualités sur les toxidermies

Les séquelles des toxidermies sévères : place du dermatologue au quotidien

RÉSUMÉ : Le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et le syndrome de Lyell (ou nécrolyse épidermique toxique [NET]) sont des toxidermies rares, menaçantes pour le pronostic vital lequel est fréquemment engagé dans les 6 premières semaines d'hospitalisation. Cependant, la prise en charge ne se limite pas à la phase aiguë. Le dermatologue est au centre de la structuration d'un suivi multidisciplinaire prolongé et séquentiel (M2, M6, M12) afin de dépister et prendre en charge les séquelles.



→ L. VALEYRIE-ALLANORE

Service de Dermatologie,
Centre de Référence des Dermatoses
bulleuses immunologiques
et toxiques, Hôpital Henri-Mondor,
UPEC, CRÉTEIL.

Le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et le syndrome de Lyell (ou nécrolyse épidermique toxique [NET]) sont des toxidermies rares, menaçantes pour le pronostic vital dont l'incidence globale est évaluée à 2 cas par millions d'habitants et par an. Ils se caractérisent par une nécrose étendue de l'épiderme, touchant à la fois la peau et les muqueuses [1]. Le syndrome de Stevens-Johnson et la NET (SJS/NET) correspondent à un même spectre d'affections pour lesquelles la seule différence est le pourcentage de surface décollée-décollable. Cet article sera centré sur les modalités de prise en charge du SJS/NET en phase chronique et la place du dermatologue au sein du dispositif.

Morbi-mortalité associée au SJS/NET

Le SJS/NET est l'un des accidents médicamenteux les plus sévères touchant les épithéliums et représente un enjeu de santé publique majeur. Cependant, à distance de la phase aiguë, l'impact de la maladie reste largement sous-estimé et peu connu des cliniciens.

Récemment, les données épidémiologiques du registre RegiSCAR ont permis

de souligner à l'échelle de la population européenne une mortalité en phase aiguë (à 6 semaines) de 22 % [2], essentiellement corrélée notamment à la surface corporelle décollée. Cependant, le taux de mortalité à 1 an continue à augmenter et atteint 36 %, essentiellement corrélé au terrain sous-jacent et surtout à la présence d'un cancer [3].

Aucune étude prospective publiée n'a jusqu'à présent étudié spécifiquement la prévalence des séquelles post SJS/NET. Cependant, la diversité des séquelles et leur fréquence nécessitent un suivi dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire afin d'essayer de les dépister précocement, de prévenir et diminuer leur impact [4]. Le dermatologue sera au centre de ce dispositif, et remplira la fonction de coordination des différentes prises en charge.

Séquelles dermatologiques

Les séquelles dermatologiques du SJS/NET sont observées dans plus de 70 % des cas [5]. Elles ne semblent pas systématiquement corrélées à l'étendue du décollement cutané, et seront plus affichantes chez les patients de phototype 5-6. Elles sont essentielle-

ment représentées par des placards maculopapuleux, hypopigmentés et/ou hyperpigmentés (**fig. 1**) et des cicatrices hypertrophiques d'amélioration lentement progressive [3]. En parallèle, les phanères sont également atteints. L'alopécie reste rare mais souvent cicatricielle et définitive (**fig. 2**). Les dystrophies unguéales sont fréquemment observées, pouvant aller de l'hyperpigmentation du lit unguéal, l'onycholyse (**fig. 3**). Les lésions pseudo-lichéniennes



FIG. 1: Dyschromie dans le cadre d'un syndrome de Lyell avec lésions hypo et hyperpigmentées.



FIG. 2: Alopécie cicatricielle à 1 an du syndrome de Lyell.



FIG. 3: Anonychie séquellaire du gros orteil.



FIG. 4: Synéchie conjonctivale.

unguéales sont notées, pouvant aller jusqu'à la perte définitive de l'ongle.

L'atteinte oculaire est la complication la plus fréquente avec une prévalence de 65 à 89 % comprenant la sécheresse oculaire, photophobie, symblépharon, synéchie (**fig. 4**), mais également des kératites, sécheresse cornéenne, trichiasis voire néovascularisation cornéenne pouvant mettre en jeu le pronostic visuel [6, 7].

Parmi les autres séquelles, l'atteinte génitale est trop sous-estimée. Chaque patient doit être systématiquement examiné à distance afin de s'assurer de l'absence de synéchies. Chez la femme, les vulvodynies, dyspareunie, mais également synéchies des grandes lèvres et petites lèvres, voire synéchies vaginales, peuvent mettre en jeu l'activité génitale et la possibilité d'accoucher par voie basse [8]. Chez l'homme, le phimosis reste la complication la plus fréquente en l'absence de soins spécifiques et décalottage en phase aiguë.

Enfin, l'impact du SJS-NET sur la muqueuse buccale et les dents était jusqu'à maintenant méconnu. Gautier *et al.* ont décrit la modification de la qualité salivaire, du pH, la sécheresse buccale mais surtout la présence de parodontopathies chroniques, voire disparition des germes dentaires chez les enfants [9].

L'atteinte de l'épithélium de l'arbre trachéo-bronchique peut rarement être

associée à des bronchiolites oblitérantes. Les explorations fonctionnelles respiratoires, réalisées chez des patients SJS-NET à 2 mois et 1 an, ont permis de mettre en évidence des anomalies asymptomatiques de diffusion qui pourraient être corrélées au pourcentage de surface décollée [10].

Enfin, indépendamment des atteintes de l'épithélium, l'impact psychologique à moyen et long termes de cette toxidermie doit être systématiquement évalué par un psychologue et/ou un psychiatre. D'authentiques syndromes dépressifs, phobie des médicaments voire syndrome de stress post-traumatique sont observés, justifiant d'un dépistage et d'une prise en charge spécifique et précoce.

Conclusion

La prise en charge du patient SJS/NET ne se limite pas à la phase aiguë. La structuration d'une prise en charge multidisciplinaire individualisée systématique est nécessaire. Dans le centre de référence, cette prise en charge est organisée par le dermatologue au minimum à M2, M6, et M12, et est adaptée à chaque patient.

Bibliographie

1. ROUJEAU JC, STERN RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med*, 1994;331:1272-1285.
2. MOCKENHAUPT M, VIBOUD C, DUNANT A *et al.* Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol*, 2008;128:35-44.
3. SEKULA P, DUNANT A, MOCKENHAUPT M *et al.* Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*, 2013;133:1197-1204.
4. FELLAHI A, ZOUHAIR K, AMRAOUI A *et al.* Stevens-Johnson and Lyell syndromes:

LE DOSSIER

Actualités sur les toxidermies

- mucocutaneous and ocular sequels in 43 cases. *Ann Dermatol Vénérol*, 2011; 138:88-92.
5. MAGINA S, LISBOA C, VEAL V *et al.* Dermatological and ophtalmological sequels in toxic epidermal necrolysis. *Dermatology*, 2003;207:33-36.
 6. GUEUDRY J, ROUJEAU JC, BINAGHI M *et al.* Risk factors for the development of ocular complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol*, 2009;145:157-62.
 7. MORALES ME, PURDUE GF, VERITY SM *et al.* Ophthalmic Manifestations of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis and Relation to SCORTEN. *Am J Ophthalmol*, 2010;150:505-510.
 8. MENEUX E, PANIEL BJ, POUGET F *et al.* Vuulvovaginal involvement in toxic epidermal necrolysis: a retrospective study of 40 cases. *Obstet Gynecol*, 1998;91: 283-287.
 9. GAULTIER F, ROCHEFORT J, LANDRU MM *et al.* Severe and unrecognized dental abnormalities after drug-induced epidermal necrolysis. *Arch Dermatol*, 2009;145:1332-1333.
 10. DUONG TA, DE PROST N, INGEN-HOUSZ-ORO S *et al.* Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: follow-up of pulmonary function after remission. *Br J Dermatol*, 2014 Dec 11. doi: 10.1111/bjd.13505.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Campagne *Skin Checker* de La Roche-Posay

Depuis plus de 10 ans, en partenariat avec les dermatologues, La Roche-Posay organise des campagnes de sensibilisation, d'éducation et de dépistage du mélanome. Cette année, La Roche-Posay va encore plus loin et, pour marquer les esprits, bouscule tous les codes...

Partant du constat que l'on accorde davantage de soin à la santé de ceux qui nous sont chers qu'à la nôtre, la marque incite à garder toujours un œil sur les grains de beauté de ceux qu'on aime. Pour cela, La Roche-Posay a imaginé une campagne internationale très atypique : *Skin Checker*. On y voit deux dalmatiens, examinant méticuleusement leurs taches réciproques. Derrière ces images très second degré, des gestes de surveillance de pro, ceux pratiqués par les dermatologues : visage, haut du crâne, dessus et dessous des pattes, oreilles, dos, le miroir permet même d'atteindre les zones invisibles de face. Chaque dalmatien devient le *Skin Checker* de l'autre.

La plateforme *Skin Checker* (www.laroche-posay.fr/skinchecker) propose, outre une campagne vidéo, des informations sur le cancer cutané, des conseils sur les bonnes pratiques au soleil, mais aussi la méthode ABCDE qui aide à l'identification des grains de beauté suspects à l'œil nu.

J.N.

D'après un communiqué de presse de La Roche-Posay

Prix Galien de la recherche pharmaceutique pour Ilaris

Novartis a reçu le Prix Galien de la recherche pharmaceutique pour Ilaris, son traitement des syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS). Ilaris (canakinumab) est un anticorps monoclonal entièrement humain de haute affinité, dirigé contre l'interleukine 1 bêta (IL1 β) humaine. Il se lie à l'IL1 β , bloque l'interaction de cette cytokine avec son récepteur et neutralise ainsi son activité inflammatoire. L'originalité du développement clinique d'Illaris a été de se focaliser sur les maladies auto-inflammatoires orphelines, qui ont bénéficié d'avancées physiopathologiques considérables ces dernières années, mettant en exergue le rôle de l'IL1 β . Ilaris a aujourd'hui l'AMM dans les CAPS et les arthrites juvéniles idiopathiques systémiques (AJIs, en attente de remboursement), deux pathologies rares qui se caractérisent notamment par des manifestations inflammatoires cliniques et biologiques intenses et dont certaines complications peuvent mettre en jeu le pronostic fonctionnel ou vital du patient.

La réussite du développement d'Illaris dans les CAPS est un des exemples les plus remarquables de l'efficacité de la stratégie de traitement ciblé, à partir du moment où la recherche fondamentale a pu identifier une cible thérapeutique clé.

J.N.

D'après un communiqué de presse de Novartis