

Mises au point interactives – Urgences en dermatologie



S. ORO

Service de Dermatologie,
Hôpital Henri-Mondor,
CRÉTEIL ;
Centre de référence
TOXIBUL, CRÉTEIL.

Le Lyell en 2022

La nécrolyse épidermique (NE), qui inclut les syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell (ou nécrolyse épidermique toxique), est la toxidermie la plus grave. Il s'agit d'un spectre nosologique selon le pourcentage de la surface décollée-décollable. La maladie est induite par des médicaments dans 85 % des cas, parfois avec une prédisposition génétique (Asie notamment). Dans 15 % des cas, la NE peut être idiopathique, survenir en contexte auto-immun (lupus-Lyell) ou être induite par des facteurs infectieux, notamment chez l'enfant (*Mycoplasma pneumoniae*).

Les symptômes initiaux sont non spécifiques (syndrome pseudo-grippal, atteintes muqueuses). Puis surviennent les macules purpuriques, les bulles, le décollement en linge mouillé, le signe de Nikolsky. Les complications en phase aiguë comprennent des infections, une atteinte respiratoire ou digestive. L'histologie montre une nécrolyse épidermique complète. La mortalité en phase aiguë est de 15-20 %. Des séquelles invalidantes touchent 90 % des patients [1].

La physiopathologie fait intervenir des facteurs génétiques, des lymphocytes T CD8+cytotoxiques activés par le médicament, avec utilisation préférentielle de certains TCR dans la reconnaissance de celui-ci, le rôle d'autres cellules immunitaires (cellules dendritiques, monocytes, NK, T-reg, neutrophiles) et une mort massive des kératinocytes induite par différents signaux : protéines cyto-

lytiques produites par les cellules cyto-toxiques, activation des voies d'apoptose ou de nécroptose dans les kératinocytes par différents médiateurs solubles (perforine, granulysine, granzyme B notamment) [2].

La défaillance cutanée induite par les décollements cutanés est source de conséquences hémodynamiques (augmentation des débits sanguins cutanés et cardiaques), de troubles hydro-électrolytiques, d'infections (perte de la fonction barrière et immunodépression par lymphopénie et/ou neutropénie), de troubles de la thermorégulation et d'un hypermétabolisme [3].

Le décollement trachéo-bronchique induit une insuffisance respiratoire, des infections, conduisant à la ventilation mécanique. L'atteinte respiratoire est prédite par l'atteinte laryngée. L'atteinte digestive est responsable de saignement, perforation, translocation bactérienne. L'atteinte oculaire induit une inflammation chronique, des ulcères cornéens, des symblépharons, faisant le lit de séquelles oculaires graves [4].

Les médicaments inducteurs classiques sont les anti-épileptiques (amines aromatiques, lamotrigine), l'allopurinol, le cotrimoxazole et autres sulfamides antibactériens, la névirapine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) oxicams et les inhibiteurs de pompe à protons. De nouveaux inducteurs sont décrits, notamment les anticancéreux, au premier rang desquels les inhibiteurs de *checkpoint* [5, 6].

Le lupus-Lyell touche plus souvent des femmes, ayant un lupus connu ou non.

La photodistribution des lésions est nette, l'atteinte muqueuse est discrète, il y a peu de séquelles. L'histologie est non discriminante avec une NE médicamenteuse (peut-être plus souvent une mucinose dermique), l'immunofluorescence (IFD) est souvent négative. Les auto-anticorps impliqués sont souvent des anti-SSA. La prise en charge repose sur la corticothérapie générale [7].

À noter que des NE "de contact" ont été décrites après application topique d'huile de Nigelle.

Chez l'enfant, les NE sont tout aussi sévères que chez l'adulte, avec séquelles oculaires à long terme, et les formes idiopathiques sont fréquentes [8].

La mortalité de la NE en phase aiguë est prédite par le SCORTEN, et plus récemment par le score ABCD-10, qui inclut l'âge > 50 ans, un cancer associé, une dialyse préexistante, la surface corporelle atteinte > 10 % et les bicarbonates < 20 mmol/L. Ce score a la même performance que le SCORTEN [9].

Récemment, la valeur pronostique de nouveaux indicateurs biologiques a été soulignée : ratio volume des globules rouges/hémoglobine dans une étude singapourienne, lymphopénie < 900/mm³ dans une étude du centre de référence français. De même, les LDH élevés, l'albumine basse et l'hypophosphorémie à l'admission sont associés à des profils évolutifs plus sévères [10].

Les séquelles les plus fréquentes de NE sont cutanées (troubles pigmentaires, prurit, douleurs cutanées d'origine multifactorielle, dystrophies unguéales),

Mises au point interactives – Urgences en dermatologie

psychologiques (anxiété, peur des médicaments, cauchemars, dépression, voire stress post-traumatique) et oculaires (syndrome sec, trichiasis, ectropion, chalazions, inflammation conjonctivale chronique, dysfonctionnement meibomien, ulcères de cornées, taies, syblépharons, amblyopie voire cécité) [11].

La prise en charge thérapeutique de la NE repose essentiellement sur l'arrêt du médicament responsable et les soins de support en milieu spécialisé. L'évaluation précoce du patient (âge, contexte général, surface décollée, atteinte respiratoire) permet de décider d'un transfert en milieu spécialisé, qui doit toujours être proche d'une réanimation. Ce transfert a prouvé son intérêt pour réduire la mortalité. Les grandes lignes du traitement symptomatique ont fait l'objet d'un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) et de recommandations internationales (chauffage de la chambre, remplissage, soins cutanéomuqueux, nutrition entérale ou parentérale, anxiolytiques, antalgiques, prévention et traitement des infections...). Aucun traitement immunomodulateur à ce jour n'a fait la preuve de son efficacité (corticoïdes, ciclosporine, IgIV, anti-TNF) pour réduire la mortalité ou accélérer de manière significative la cicatrisation.

Plusieurs études ont noté la disparité des pratiques thérapeutiques, allant des soins de support seuls aux combinaisons d'agents immunomodulateurs, sans effet notable sur la survie. Des essais prospectifs de grande envergure et des registres sont nécessaires à l'avenir mais difficiles à conduire du fait de la rareté de la maladie (2 cas/million/an) [12, 13].

Après la phase aiguë, les tests allergologiques (*patch tests*) sont intéressants, surtout si plusieurs médicaments sont suspects. Leur rentabilité n'est cependant pas élevée dans la NE (positivité 20 %) [14].

Conclusion

Il importe dans cette maladie de faire un diagnostic précoce, d'arrêter en urgence le médicament responsable, de transférer le patient en unité spécialisée, d'instaurer sans tarder des soins de support optimisés et de prévenir les rechutes (enquête allergologique, carte d'allergie). La déclaration à la pharmacovigilance est nécessaire pour la veille médicamenteuse. Le bon usage des médicaments à risque (cotrimoxazole, allopurinol) doit être respecté, de même que le dépistage génétique des populations à risque.

BIBLIOGRAPHIE

1. DUONG TA, VALEYRIE-ALLANORE L, WOLKENSTEIN P *et al.* Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *Lancet*, 2017;390:1996-2011.
2. LALEVÉE S, CONTASSOT E, ORTONNE N *et al.* [Advances in understanding of the pathophysiology of epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis)]. *Ann Dermatol Vénereol*, 2020;147:475-481.
3. INGEN-HOUSZ-ORO S, HOFFMANN C, DE PROST N. Défaillance cutanée aiguë: conséquences et principes généraux de prise en charge. *Ann Dermatol Vénereol*, 2021;158:583-588.
4. HAJJ C, EZZEDINE K, THOREL D *et al.* Disabling ocular sequelae of epidermal necrolysis: risk factors during the acute phase and associated sequelae. *Br J Dermatol*, 2019;181:421-422.
5. 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.
6. INGEN-HOUSZ-ORO S, MILPIED B, BADRIGNANS M *et al.* Severe blistering eruptions induced by immune checkpoint inhibitors: a multicentre international study of 32 cases. *Melanoma Res*, 2022;32:205-210.
7. GAUDIN O, MILPIED B, PAPOUIN B *et al.* Lupus erythematosus and epidermal necrolysis: a case series of 16 patients. *Br J Dermatol*, 2022;186:372-374.
8. GIRAUD-KERLEROUX L, BELLON N, WELFRINGER-MORIN A *et al.* Childhood epidermal necrolysis and erythema multiforme major: a multicentre French cohort study of 62 patients. *J Eur Acad Dermatol Vénereol*, 2021;35:2051-2058.
9. NOE MH, ROSENBAACH M, HUBBARD RA *et al.* Development and Validation of a Risk Prediction Model for In-Hospital Mortality Among Patients With Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis-ABCD-10. *JAMA Dermatol*, 2019;155:448-454.
10. BETTUZZI T, LALEVÉE S, BADAOUI B *et al.* Novel inflammatory markers and in-hospital mortality in epidermal necrolysis-A monocentric study of 137 patients. *J Eur Acad Dermatol Vénereol*, 2022.
11. 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;177:924-935.
12. INGEN-HOUSZ-ORO S, DUONG TA, BENSABD B *et al.* Epidermal necrolysis French national diagnosis and care protocol (PNDS; protocole national de diagnostic et de soins). *Orphanet J Rare Dis*, 2018;13:56.
13. KRIDIN K, BRÜGGEN MC, CHUA SL *et al.* Assessment of Treatment Approaches and Outcomes in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Insights From a Pan-European Multicenter Study. *JAMA Dermatol*, 2021;157:1182-1190.
14. ROUX C, BEN SAÏD B, MILPIED B *et al.* Skin Testing and Drug Provocation Tests in Epidermal Necrolysis: A French Experience. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2022;S2213-2198(22)00707-3.

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