

# Nécrolyse épidermique toxique : une méta-analyse

Youssef Moutaouakkil<sup>1</sup>, Badr Adouani<sup>1</sup>, Amina Tebaa<sup>2</sup>,  
Yahia Cherrah<sup>1</sup>, Rachida Soulaymani Bencheikh<sup>2</sup>,  
Jamal Lamsaouri<sup>3</sup>, Yassir Bousliman<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratoire de pharmacologie-toxicologie, faculté de médecine et de pharmacie, université Mohamed V de Rabat, Maroc  
<Myoussefmoutaouakkil@yahoo.frail>

<sup>2</sup> Centre antipoison et de pharmacovigilance du Maroc

<sup>3</sup> Pôle pharmacie, hôpital militaire d'instruction Mohamed V, faculté de médecine et de pharmacie, université Mohamed V de Rabat, Maroc

**Introduction :** la nécrolyse épidermique toxique (NET) est une forme de toxidermie grave caractérisée par une mort kératinocytaire apoptotique massive. L'aspect clinique de la NET est celui d'une brûlure étendue, du deuxième degré profond. Son incidence est de deux cas par million d'habitants par an à l'échelle mondiale avec un taux de mortalité de 25 % et, chez les survivants, 80 % de séquelles. Cette revue bibliographique a pour buts de décrire les principales manifestations cutanées au cours de la NET, issues à la fois des principales données de la littérature et, de façon plus subjective, de notre expérience clinique, et d'identifier les lacunes de connaissance. **Méthodes :** les articles contenant le terme nécrolyse épidermique toxique dans leur titre ou leur résumé ont été sélectionnés dans PubMed et ScienceDirect. À la lecture des résumés, seuls les articles rapportant des cas de NET ont été retenus. Des références citées dans ces articles et qui n'avaient pas été initialement identifiées ont secondairement été intégrées dans l'analyse. **Résultats :** *in fine*, vingt-neuf publications pertinentes ont été identifiées (treize articles décrivant treize cas et seize publications analysant seize séries, de deux à 177 cas). Elles montrent les principales manifestations cliniques lors de la NET. Les données publiées ne permettent pas une caractérisation des relations dose-effet pour la plupart des manifestations cliniques. Néanmoins, en pratique, le calcul de l'imputabilité montre que les médicaments les plus fréquemment impliqués et imputés sont les antibactériens, les anticonvulsivants, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'allopurinol et les produits de contraste. **Conclusions :** la NET est une pathologie grave et grevée d'une importante mortalité et morbidité. Cette méta-analyse illustre l'importance d'une prise en charge précoce et multidisciplinaire des patients atteints de la NET au sein d'un service de réanimation.

**Mots clés :** nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Lyell, toxidermie

Les toxidermies sont des manifestations cutanées consécutives à la prise de médicaments systémiques [1]. La nécrolyse épidermique toxique (NET), ou syndrome de Lyell, est une forme de toxidermie grave caractérisée par une mort kératinocytaire apoptotique massive. L'aspect clinique de la NET est celui d'une brûlure étendue, du deuxième degré profond [2]. Il se caractérise par un décollement cutané et des lésions muqueuses quasi constantes. La fièvre est présente et l'état général est gravement altéré, ainsi qu'une atteinte multiviscérale (oculaire, respiratoire,

rénale, hématologique, etc.) qui vient compliquer le tableau clinique. Il existe un continuum entre le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la NET, qui forment un spectre d'affections principalement iatrogènes dont les limites sont arbitraires, définies actuellement par l'étendue de l'atteinte cutanée :

- au-dessous de 10 %, il s'agit d'un SSJ,
- de 10 à 30 % d'une forme intermédiaire,
- au-dessus de 30 % d'une NET [3].

Des formes de passage d'un SSJ à une NET sont possibles.

mt

Tirés à part : Y. Moutaouakkil

doi:10.1684/met.2018.0680

L'incidence conjointe de la NET et du SSJ (SSJ/NET) est de deux cas par million d'habitants par an à l'échelle mondiale [4], avec un taux de mortalités de 25 % et, chez les survivants, 80 % de séquelles, essentiellement oculaires, génitales, cutanées et bronchiques [5].

Les principaux médicaments responsables sont les antibiotiques (sulfamides antibactériens en particulier), les anticonvulsivants, l'allopurinol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens de la famille des oxicams [6, 7].

Cette revue a pour buts de décrire les principales manifestations cutanées au cours de la NET – issues à la fois des principales données de la littérature et, de façon plus subjective, de notre expérience clinique – et d'identifier les lacunes de connaissance.

## Matériel et méthodes

Une recherche bibliographique a été parallèlement conduite sur les bases de données PubMed et ScienceDirect (dernière interrogation le 13 décembre 2017). Tous les articles contenant le terme « nécrolyse épidermique toxique » dans leur titre ou leur résumé ont été sélectionnés.

Les résumés correspondants ont été lus et tous les articles rapportant des cas ou des séries de cas de NET ont été sélectionnés. Le texte complet de chacun d'entre eux a été lu et analysé. Certains de ces articles citaient des références bibliographiques qui n'avaient pas été sélectionnées par les interrogations de Medline. Ces nouveaux articles ont été intégrés dans l'analyse.

## Résultats

L'interrogation de Medline a sélectionné 315 références dont vingt-cinq étaient des publications rapportant des cas ou des séries de cas de NET. Tous les articles détectés par PubMed l'étaient aussi par ScienceDirect et inversement.

Les bibliographies des articles sélectionnés ont permis d'identifier dix articles pertinents supplémentaires, dont seuls les résumés en anglais ont pu être consultés.

Au total, ce sont donc vingt-neuf références qui ont été analysées. Les *tableaux 1, 2* présentent, respectivement et par ordre chronologique, les cas et les séries de cas publiés de NET d'origine médicamenteuse. Le *tableau 1* présente treize cas issus de treize publications et le *tableau 2*, quinze séries de deux à 177 cas issus de seize publications, analysant un total de 646 cas de NET.

## Discussion

Les maladies dermatologiques peuvent mettre la vie en jeu. La peau et les muqueuses forment un ensemble,

partageant des fonctions communes. Elles sont une barrière entre le milieu intérieur et l'environnement et sont pourvues d'un système immunitaire diffus important. Elles peuvent facilement être impliquées dans la survenue d'effets indésirables médicamenteux et la plupart des pathologies dermatologiques peuvent être provoquées ou aggravées par les médicaments [37-39]. On désigne sous le nom de toxidermie l'ensemble des effets indésirables médicamenteux (EIM) à expression cutanéomuqueuse. Ces toxidermies présentent une grande variabilité sémiologique et la plupart des tableaux cliniques ne sont pas spécifiques du médicament. Le diagnostic clinique et étiologique est parfois difficile et nécessite une prise en charge spécialisée. Les toxidermies dites sévères, qui s'accompagnent d'une mise en jeu du pronostic vital ou de graves séquelles, représentent 2 % de l'ensemble des toxidermies [40]. Ces situations cliniques regroupent le syndrome de Stevens-Johnson, la NET, le syndrome d'hypersensibilité, ou DRESS (pour *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), et, à un moindre degré, la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG). En raison de leur pronostic, ces toxidermies doivent être rapidement identifiées afin d'orienter la prise en charge.

La NET est une forme bulleuse, rare et grave de toxidermie, mettant en jeu le pronostic vital du patient [41]. Il se distingue des autres toxidermies par la surface d'épiderme nécrosé, facteur majeur de gravité. La majorité des cas publiés rapportent une surface de décollement cutané supérieur à 30 %. L'éruption s'étend en quelques jours, passant d'un SSJ à un syndrome de Lyell.

### Aspects cliniques

Les principales manifestations, telles que rapportées par l'analyse des 646 cas de NET publiés, sont :

- début peu spécifique, sept à vingt et un jours après le début du traitement inducteur, par des manifestations cutanéomuqueuses (fièvre, brûlures oculaires, pharyngite, éruption érythémateuse),
- évolution rapide vers la phase d'état : en quelques heures à quelques jours, le tableau devient caractéristique et compliquées :
  - érosions muqueuses multifocales et bulles cutanées,
  - signe de Nikolsky positif : des lambeaux d'épiderme se détachent à la moindre pression,
  - de vastes lambeaux d'épiderme sont décollés, mettant à nu le derme, suintant et rouge vif, ou « décollables », restant en place avec un aspect de linge fripé (*figure 1*),
  - la fièvre est constante, l'état général gravement altéré,
  - atteinte viscérale possible : une polypnée avec hypoxémie peut témoigner d'une nécrose de l'épithélium bronchique, de pronostic très défavorable,
  - examens biologiques : leucopénie, élévation de multiples enzymes, parfois des troubles hydroélectrolytiques résultant des déperditions cutanées.

Tableau 1. Nécrolyse épidermique toxique de type médicamenteuses — cas rapportés.

Référence	Médicaments incriminés	Nbre de cas	Âge/sexe	Délai d'apparition des signes (j)	Type de prescription médicale	Autres Médicaments administrés	Motif d'hospitalisation	Examen dermatologique	Évolution	Séquelles	Imputabilité
Cluzel <i>et al.</i> [8]	Acide fusidique	1	82 a/F	10	Médicale	Divalproate de sodium (Depakote <sup>®</sup> ), rispéridone (Risperdal <sup>®</sup> ), amiodarone (Cordarone <sup>®</sup> ) et furosémide (Lasilix <sup>®</sup> )	Décollement cutané étendu	Décollement cutané en linge mouillé sur une peau très discrètement érythémateuse ; décollement occupant plus de 70 % de la surface corporelle ; existence d'un signe de Nikolsky, associé à des érosions des muqueuses oculaire, buccale et génitale	Décès	Aucun	Vraisemblable
Samir Siah <i>et al.</i> [9]	Célécoxib	1	76 a/F	3	Médicale	Thiocolchicoside, paracétamol, oméprazole, acide acétylsalicylique, ergocalciférol, calcium	Éruption avec décollements intéressant le tronc, les deux membres supérieurs et les deux membres inférieurs	Décollements cutanés intéressant 60 % de la surface corporelle. Signe de Nikolsky présent. Atteinte de la muqueuse nasale et oropharyngée associée, ainsi qu'une ulcération palpébrale	Favorable	Aucun	Vraisemblable
Wantz <i>et al.</i> [10]	Vémurafénib	1	75 a/F	21	Médicale	Aucun	Exanthème généralisé	Érythème maculopapuleux diffus, prurigineux, un œdème palpébral et une bulle palmaire. Atteinte des muqueuses avec une conjonctivite bilatérale, une chéilite et des érosions muqueuses. Évolution se faisant rapidement vers un décollement cutané touchant 50 % de la surface cutanée, avec présence d'un signe de Nikolsky	Favorable	Aucun	Vraisemblable

Tableau 1. (Suite)

Référence	Médicaments incriminés	Nbre de cas	Âge/sexe	Délai d'apparition des signes (j)	Type de prescription médicale	Autres Médicaments administrés	Motif d'hospitalisation	Examen dermatologique	Évolution	Séquelles	Imputabilité
Schmutz <i>et al.</i> [11]	Gouttes oculaires de dorzolamide, timolol et latanoprost	1	60 a/F		Médicale	Aucun	Exanthème généralisé	Décollement cutané touchant 40 à 50 % de la surface corporelle, associé à une conjonctivite avec érosion oculaire et buccale ainsi qu'à un érythème génital	Favorable	Aucun	Vraisemblable
Lobna Ben Mahmoud <i>et al.</i> [12]	Carbamazépine	1	F	2	Médicale	Aucun	Éruption cutanée	Décollement cutané touchant plus que 30 % de la surface corporelle	Favorable	Aucun	Vraisemblable
	Acide valproïque	1		6							Plausible
Cherifi <i>et al.</i> [13]	Lamotrigine	1	24 a/F	3	Médicale	Aucun	Éruption cutanée	Érythème occupant la totalité des téguments avec de rares intervalles de peau saine parsemée de bulles géantes, Nikolsky très positif avec des décollements en linges mouillés, atteinte palmoplantaire et du visage, l'examen des muqueuses retrouvait, une conjonctivite mucopurulente, et ectropion bilatéral, une chéilite ulcéro-nécrotique hémorragique très douloureuse avec ouverture de la bouche et déglutition impossibles	Décès	Aucun	Vraisemblable

Tableau 1. (Suite)

Référence	Médicaments incriminés	Nbre de cas	Âge/sexe	Délai d'apparition des signes (j)	Type de prescription médicale	Autres Médicaments administrés	Motif d'hospitalisation	Examen dermatologique	Évolution	Séquelles	Imputabilité
Cogrel <i>et al.</i> [14]	Ibuprofène	1	49 a/F	21	Médicale	Paracétamol	Conjonctivite, une chéilite hémorragique et un exanthème fébrile maculo-purpurique avec des plages de décollements cutanés apparus	Surface de décollement cutané estimée à 30 % avec signe de Nikolsky. Multiples érosions buccales et génitales douloureuses	Favorable	Cirrhose biliaire	Vraisemblable
Cluzel <i>et al.</i> [15]	Acide fusidique	1	82 a/F		Médicale	Aucun	Décollement cutané étendu	Ulcérations buccales et oculaires, décollement épidermique quasi généralisé avec signe de Nikolsky positif	Décès	Aucun	Vraisemblable
Lepesant <i>et al.</i> [16]	Lamotrigine	1	45 a/F	10	Médicale	Aucun	Symptomatologie cutanéomuqueuse évocatrice d'un syndrome de Lyell	Décollement cutané concernant plus de 80 % de la surface cutanée et Scortén à 4. Présente une kératite bilatérale cutanée et une blépharite bilatérale avec un trichiasis supérieur droit. Rapidement, apparition de troubles de la déglutition et des fausses routes	Favorable	Persistance de macules hyperpigmentées	Vraisemblable

Tableau 1. (Suite)

Référence Médicaments incriminés	Nbre de cas	Âge/sexe	Délai d'apparition des signes (j)	Type de prescription médicale	Autres Médicaments administrés	Motif d'hospitalisation	Examen dermatologique	Évolution	Séquelles	Imputabilité
Demirtas <i>et al.</i> [17]	1	41 a/M	14	Médicale	Phloroglucinol, zopicione, hydroxy-zine	Éruption fébrile avec larges décollements cutanés	Décollement épidermique intéressant plus de 30 % de la surface cutanée avec signe de Nikolsky. Atteinte muqueuse (chéilite, ulcérations buccales et génitales) associée	Décès	Aucun	Vraisemblable
Abdou <i>et al.</i> [18]	1	5 a/ENF	2	Médicale	Aucun	Macules érythémateuses prédominant au niveau du tronc et membres	Bulles flasques, surface corporelle atteinte estimée à 60 %. Atteinte des muqueuses à type de chéilite, conjonctivite et érosions génitales	Favorable	Aucun	Vraisemblable
Dequidt <i>et al.</i> [19]	1	60 a/F		Médicale	Aucun	Éruption cutanée	Surface de décollement cutané estimée à 30 % avec signe de Nikolsky	Favorable	Aucun	Imputable
Lamiaux <i>et al.</i> [20]	1	61 a/M		Médicale	Pembrolizumab	Rash généralisé de grade 3	Éruption maculopapuleuse du tronc avec zones décollables en peau lésée touchant 5 % de la surface corporelle, des érosions de la muqueuse buccale et génitale	Favorable	Aucun	Vraisemblable

a : ans ; F : féminin ; M : masculin.

Tableau 2. Nécrolyse épidermique toxique de type médicamenteux — séries de cas.

Référence	Médicaments incriminés	Nbre de cas	Âge/sexe	Déai d'apparition des signes (j)	Type de prescription médicale	Autres médicaments administrés	Motif d'hospitalisation	Examen dermatologique	Évolution	Séquelles Imputabilité	
Le Guern <i>et al.</i> [21]	Griséofulvine	2	51 a/F	17	Médicale	Aucun	Éruption cutanée fébrile érythémateuse prédominant sur le tronc	Décollement bulleux prédominant sur le torse, des lésions purpuriques des paumes ainsi que des érosions douloureuses buccales et vulvaires	Favorable	Aucun	Vraisemblable
Siah <i>et al.</i> [22]	Amoxicilline	2	36 a/F	7	Auto	Phénylprop- anolamine, paracétamol, carbinoxamine	Installation de lésions cutanées érythémateuses diffuses, avec gêne respiratoire et toux quinteuse sèche	Lésions maculaires et maculopapuleuses érythémateuses, de tailles variables, siégeant au niveau du visage, du dos et des membres inférieurs s'étendant jusqu'aux plantes des pieds avec signe de Nikolski positif	Favorable	Aucun	Vraisemblable

Tableau 2. (Suite)

Référence	Médicaments incriminés	Nbre de cas	Âge/sexe	Délai d'apparition des signes (j)	Type de prescription médicale	Autres Médicaments administrés	Motif d'hospitalisation	Examen dermatologique	Évolution	Séquelles	Imputabilité
Mouafik <i>et al.</i> [23]	Bétalactamines	13								36 cas : photophobie	
	Sulfamides	7									
	Acide acétylsalicylique	3			Médicale				Favorable		Vraisemblable
	Diclofénac	5								17 cas : baisse de l'acuité visuelle	
										13 cas : malpositions palpébrales à type d'ectropion	
	Acide tiaprofénique	2								39 cas : sécheresse oculaire	
	carbamazépine	10								3 cas : perforation cornéenne	
	Phénobarbital	6									
	Salazopyrine	6									
	Allopurinol	5									
PITCHÉ <i>et al.</i> [24]	Sulfamides anti-infectieux	16	30 a/16 F 24 M					Surface moyenne de décollement cutané à l'admission au cours de NET de 47,2 %	14 décès	Aucun	Vraisemblable
	Association rifampicine-isoniazide	7									
	Antiépileptiques	5									
	Aminopénicillines	4									
	AINS	2									
	Médicaments chinois de nature indéterminée	3									



Tableau 2. (Suite)

Référence	Médicaments incriminés	Âge/sex	Délai d'apparition des signes (j)	Type de prescription médicale	Autres médicaments administrés	Motif d'hospitalisation	Examen dermatologique	Évolution	Séquelles	Imputabilité
Amsler <i>et al.</i> [25]	Produit de contraste iodé	F	3	Médicale	Aucun	Éruption cutanée	Épisodes de toxidermie à type de pustulose exanthématique aiguë généralisée	Favorable	Aucun	Vraisemblable
		M		Médicale	Aucun		Éruption touchant plus de 80 % de la surface cutanée	Favorable	Aucun	Vraisemblable
		M		Médicale	Aucun		Exanthème maculopapuleux généralisé qui persistait 1,5 mois	Favorable	Aucun	Vraisemblable
Lorcy <i>et al.</i> [26]	Télaprévir	F	3 à 7	Médicale	Ribavirine, IFN-peg	Éruption cutanée	Éruption atteignant immédiatement > 80 % de la surface corporelle à type de papules érythémateuses confluant en plaques sur le thorax, l'abdomen et les membres supérieurs avec prurit. Pas de bulles, pas d'atteinte muqueuse	Favorable	Aucun	Vraisemblable
Gaudin <i>et al.</i> [27]	Huile de Nigelle	29 a	1,5	Médicale	Aucun	Éruption cutanée	Lésions polymorphes dépassant la zone d'application et associant : cocardes typiques ou atypiques (n = 6), macules avec décollement bulleux central (n = 5), plaques érythémato-violacées confluentes avec décollements et signe de Nikolsky (n = 5), pustules (n = 3). Surface décollée supérieure à 15 % ; existence d'une fièvre dans 3 cas ; 1 seule patiente avec atteinte muqueuse (conjonctivite)	Favorable	Aucun	Vraisemblable

Tableau 2. (Suite)

Référence	Médicaments incriminés	Nbre de cas	Âge/sexe	Délai d'apparition des signes (j)	Type de prescription médicale	Autres Médicaments administrés	Motif d'hospitalisation	Examen dermatologique	Évolution	Séquelles	Imputabilité
El Ataouna <i>et al.</i> [28]	Rifampicine,	1	39 a/1 F 3 M	15 à 22	Médicale	Aucun	Éruption cutanée	Atteinte cutanée généralisée chez trois patients et épargnant les membres inférieurs et l'abdomen dans un cas	2 favorable, 1 cas décès et 1 cas perdu de vue	Aucun	Vraisemblable
	Isoniazide et pyrazinamide										
	Rifampicine,	2									
	Isoniazide et pyrazinamide										
	Éthambutol.										
	Isoniazide, rifampicine, yrazinamide, éthambutol et streptomycine	1									
Chaby <i>et al.</i> [29]	65,8 % allopurinol et cotrimoxazole, 20,9 % antibiotique	662					Éruption cutanée	Surface de décollement cutané estimée à 30 % avec signe de Nikolsky	Favorable	Aucun	477 vraisemblables 41 douteux 144 plausible
Lebrun-Vignes <i>et al.</i> [30]	Paracétamol	112	61 F 51 M				Éruption cutanée	Surface de décollement cutané estimée à 30 % avec signe de Nikolsky	Favorable	Aucun	44 vraisemblable 20 plausible
Valeyré-Allanore <i>et al.</i> [31]	Ciclosporine	130	47 a/ 67 F 47 M		Médicale	Aucun	Éruption cutanée	Surface moyenne décollée-décollable à J0 de 13,7 ± 17,7 %. Scoren à J0 de 1,46 ± 1,17 (0-7)	121 cas favorable et 9 cas décès	Aucun	Vraisemblable

Tableau 2. (Suite)

Référence	Médicaments incriminés	Nbre de cas	Âge/sexe	Délai d'apparition des signes (j)	Type de prescription médicale	Autres Médicaments administrés	Motif d'hospitalisation	Examen dermatologique	Évolution	Séquelles	Imputabilité
Soumah <i>et al.</i> [32]	Sulfamides	27	29,88 a				Éruption cutanée	Atteinte initiale de 53 % de la surface corporelle, puis 100 %	43 cas favorables et 4 cas décès	Aucun	Vraisemblable
	Anti-infectieux										
	Sels de quinine	10									
	Antirétroviraux	9									
	Pharmacopée traditionnelle	1									
Raberahona <i>et al.</i> [33]	Antiépileptiques	10	32,5 a/24 F 11 M				Éruption cutanée	Surface de décollement cutané estimée à 30 % avec signe de Nikolsky	32 cas favorables et 3 cas décès	Aucun	Vraisemblable
	Antibiotiques	10									
	Sulfamides	6									
	AINS	2									
	autres	7									
Makita Bagamboula <i>et al.</i> [34]	Érythromycine	2	8 a/M 10 a/M			Aucun	Éruption cutanée	Lésions cutanées maculopapuleuses (2 cas), scarlatiniformes (1 cas) et papuleuses (1 cas)	Favorable	Aucun	Vraisemblable
	Association triméthoprime-sulfaméthoxazole + pyriméthamine	1									
Saka <i>et al.</i> [35]	Sulfadoxine et l'indométacine	1	15 a/M 18 a/F 32,3 a/110 F 67 M		Médicale	Aucun	Éruption cutanée	Surface de décollement cutané estimée à 30 % avec signe de Nikolsky	140 cas favorables et 37 décès	27 séquelles oculaires	Vraisemblable
	Sulfamides anti-infectieux	68									
	névirapine	35									
	Antituberculeux	74									

Tableau 2. (Suite)

Référence	Médicaments incriminés	Nbre de cas	Âge/sexe	Délai d'apparition des signes (i)	Type de prescription médicale	Autres Médicaments administrés	Motif d'hospitalisation	Examen dermatologique	Évolution	Séquelles	Imputabilité
Aguémon <i>et al.</i> [36]	Amoxicilline	1		10	Auto	Tenoxicam		Lésions constituées de placards maculeux hyperpigmentés, de bulles, de croûtes et squames, associés dans tous les cas à un décollement épidermique dominant au malade un aspect de brûlé. Atteintes muqueuses surtout ophtalmologiques et oropharyngées	10 cas favorables et 4 cas décès	Aucun	Vraisemblable
	Péni V	1		2	Auto	Aspirine Choloroquine	Décollement cutané ou surface cutanée lésée (SCL) dépassant 10 % (« règle des 9 de Wallace »)				
	Indéterminé	1		3	Auto	Aucun					
	Sulfadoxine-Pyriméthamine	1	20,5a	6	Médicale	Aucun					
	Chloroquine Polyvitamines	1		19	Médicale	Aucun					
	Sulfadoxine-P	1		1	Médicale	Cotrimoxazole					
	Rifampicine-isoniazide	1		21	Médicale	Éthambutol Pirazinamide					
	Quinine	1		3	Auto	Aucun					
	Cotrimoxazole	1		1	Médicale	Quinine salicylé					
	Indéterminé	2		Inconnu	Auto	Aucun					
	Rifampicine	1		28	Médicale	Clofazimine Dapsone					
	Amoxicilline	1		1	Médicale	Paracétamol					
Sulfadoxine-P	1		10	Auto	Aucun						

a : ans ; F : féminin ; M : masculin; Auto : automédication



**Figure 1.** Décollement de l'épiderme entier laissant apparaître un derme rouge et suintant [42].

- la biopsie cutanée : épiderme nécrosé sur toute son épaisseur, se détachant d'un derme peu modifié (discret infiltrat lymphocytaire). L'immunofluorescence directe est négative,

- pronostic vital et fonctionnel : le risque de mortalité est élevé (20 à 25 %). La réépidermisation est rapide (dix à trente jours), avec des séquelles assez fréquentes : troubles de la pigmentation et cicatrices muqueuses, en particulier oculaires.

Les données disponibles ne permettent pas d'établir de relation entre la dose ingérée du médicament ou la concentration plasmatique de médicament (et/ou de ses métabolites) et la gravité des signes clinique. Pour autant, en pharmacovigilance, établir l'imputabilité consiste à estimer la probabilité d'une relation entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable. Il s'agit d'une analyse spécifique pour un cas donné, à un moment donné. L'étude de la relation de cause à effet utilise la méthode française d'imputabilité, qui est « *un outil systématisé permettant d'analyser la relation entre la prise du médicament et l'apparition de l'effet indésirable, en donnant une probabilité de relation allant de 10 à 16. Cette analyse se base sur les critères chronologiques et sémiologiques avec une analyse de la physiopathologie de l'effet indésirable et du mécanisme d'action des médicaments. Cette analyse est complétée par une étude bibliographique sur l'association* » [43]. Selon cette méthode, les médicaments les plus fréquemment impliqués et imputés sont les antibactériens, les anticonvulsivants, les antinéoplasiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'allopurinol et les produits de contraste (tableau 3).

Certaines prédispositions à la survenue de NET sont évoquées dans la littérature, telles que l'immunodépression ou les pathologies auto-immunes. L'âge ne semble pas être un facteur majeur de variation, les NET observées dans les 646 cas de populations pédiatriques et gériatriques n'ayant pas de spécificité. La prédominance féminine est observée dans plusieurs cas (onze femmes contre deux cas de sexe masculin et un

**Tableau 3. Principaux groupes de médicaments en cause**

Classification pharmacothérapeutique	Médicaments incriminés
<b>Antiépileptiques</b>	Carbamazépine
	Acide valproïque
	Lamotrigine
	Phénobarbital
	Lamotrigine
<b>AINS</b>	Célécoxib
	Ibuprofène
	Acide acétyl salicylique
	diclofénac
	Acide tiaprofénique
<b>Antibiotiques</b>	Acide fusidique
	Amoxicilline
	Bêta-lactamines
	Péni V
	Aminopénicillines
<b>Antituberculeux</b>	Isoniazide
	Rifampicine
	Pyrazinamide
	Éthambutol
<b>Antipaludiques</b>	Sulfadoxine-pyriméthamine
	Chloroquine
	Quinine
<b>Antiviraux</b>	Télaprévir
	Névirapine
<b>Antinéoplasiques et immunomodulateurs</b>	Vémurafénib
	Pembrolizumab
<b>Antalgiques non opioïdes</b>	Paracétamol
<b>Sulfamides</b>	Cotrimoxazole
<b>Antifongiques systémiques</b>	Griséofulvine
<b>Allopurinol</b>	
<b>produit de contraste iodé</b>	

**Tableau 4. Lien entre les groupes HLA et certains médicaments dans le NET**

Médicaments impliqués	Type HLA	Références
Allopurinol	HLA B58-01	[44, 45]
Carbamazépine	HLA B15-02	[44, 45]
Sulfaméthoxazole	HLA B38	[46]
Lamotrigine	HLA B38	[46]
Oxicam	B*73	[46]

enfant) et plusieurs séries. Toutefois, le principal facteur de risque discuté actuellement est d'ordre génétique, avec implication de certains génotypes du système HLA (tableau 4).

### Prise en charge thérapeutique

La NET met rapidement en jeu le pronostic vital. À ce titre, le diagnostic doit être suspecté précocement et confirmé en urgence. Les patients nécessitent une hospitalisation en unité de soins intensifs, permettant ainsi leur prise en charge par des équipes soignantes multidisciplinaires. Seule la mise en œuvre précoce d'une prise en charge adaptée permet d'attendre dans les meilleures conditions le temps nécessaire à la cicatrisation spontanée.

### Traitement symptomatique

#### Arrêt du ou des médicaments suspects

Il s'agit d'une priorité, car la survie est meilleure si les médicaments inducteurs à demi-vie courte sont arrêtés dès les premiers signes de certitude (érosions et bulles). Il est en revanche préférable de ne pas interrompre un traitement important non suspect, car leur réintroduction serait ultérieurement compromise par un doute quant à leur éventuelle coresponsabilité. Dans ces 646 cas analysés, tous les médicaments suspects ont été arrêtés.

#### Réhydratation

La réanimation de ces patients repose sur les mêmes principes que celle des brûlés [47]. En raison de l'absence de lésions vasculaires du derme, la constitution d'un « troisième secteur » est exceptionnelle et les besoins hydroélectrolytiques sont de l'ordre de 60-70 % de ceux qui sont recommandés chez les brûlés en fonction du poids corporel et de la surface décollée [48]. Le protocole de « remplissage » des vingt-quatre premières heures est de 2 mL/kg/% de la surface cutanée atteinte, utilisant surtout une solution d'électrolytes.

#### Contrôle de la douleur

##### Évaluation de la douleur

Une évaluation systématique de la douleur est effectuée à l'aide d'une échelle numérique. Cette évaluation est répétée toutes les 4 h, et permet au clinicien d'initier un traitement antalgique adapté à l'intensité de la symptomatologie [49]. L'évaluation est également réalisée lors des mobilisations et de la réalisation des bains, afin de pouvoir 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 [49].

À la phase d'état, l'extension progressive des lésions cutanées et muqueuses met à nu le derme sous-jacent et s'accompagne de douleurs dont le seuil chez deux patients sur trois est supérieur à quatre à l'évaluation numérique [49].

##### Prise en charge de la douleur

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

#### Apports nutritionnels

Comme dans les brûlures, les besoins nutritionnels semblent être dépendants du pourcentage de la surface cutanée atteinte [50].

Les apports nutritionnels, hypercaloriques et hyperprotéiques sont indispensables pour compenser les pertes protéiques et favoriser la cicatrisation. Ils reposent essentiellement sur l'alimentation entérale continue sous faible débit, par sonde gastrique siliconée vérifiée radiologiquement. En raison des risques d'inhalation bronchique, la surveillance du résidu gastrique est systématique. Un résidu supérieur à 50 mL fait temporairement suspendre l'alimentation entérale.

#### Prévention des infections

Elle est assurée par les soins locaux, effectués, si c'est possible, par une équipe paramédicale habituée à s'occuper de ce type de malades.

Le port de gants stériles réduit partiellement le risque d'infection nosocomiale. Certaines équipes adoptent même des précautions identiques à celles des grands brûlés (chambres stériles).

Toutes les voies d'abord sont changées à intervalles réguliers et mises en culture.

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

Tableau 5. La prise en charge des séquelles de NET

Système	Complications à court terme	Prise en charge thérapeutique	Complications à long terme
Oculaire	Domage à la surface oculaire, infection	Lubrifiant topique, gouttes de corticostéroïdes, antibiothérapie prophylactique (moxifloxacine)	Ulcération de la cornée et de la conjonctive et cicatrices, sécheresse oculaire, entropion, déficience visuelle, cécité
ORL	Infection, douleur	Pommade de paraffine molle blanche à la muqueuse buccale, bain de bouche salin chaud, bain de bouche corticostéroïde (bêtaméthasone, phosphate de sodium), bain de bouche antiseptique	La cicatrisation peut causer le piégeage des aliments, la limitation de la mobilité buccale
Urogénital	Infection, érosions, douleur	Pommade de paraffine molle blanche pour la peau urogénitale, onguent topique de corticostéroïde puissant, pansement de silicone pour les surfaces érodées	Adhérences : vaginales introïtales, dyspareunie, cicatrices, changements de pigments
Respiratoire	Hypoxie, compromission des voies aériennes, infection, érosions bronchiques	Bronchoscopie à fibres optiques	Bronchiolite oblitérante entraînant une obstruction grave des voies respiratoires

contrôlée par des cartes bactériennes réalisées tous les deux jours.

En raison de l'imputabilité fréquente des sulfamides dans la NET, les topiques sulfamidés sont évités de principe. L'antibiothérapie prophylactique à large spectre est à proscrire afin d'éviter la sélection de germes multirésistants [51].

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 et intolérance glucidique. Les antibiotiques choisis dépendent des germes rapportés sur les cartes bactériennes et de leur antibiogramme.

### Réchauffement

L'élévation de la température extérieure à 30-32 °C, des bains chauds (de 35 à 38 °C), une lampe infrarouge et un lit fluidisé permettent habituellement de réaliser réchauffement.

### Prise en charge des séquelles

Jusqu'à 90 % des patients atteints de NET présenteront des séquelles, notamment oculaires. Leur dépistage systématique et régulier est donc essentiel.

Des séquelles dentaires (perte précoce de dents, déchaussements) ont aussi été rapportées, probablement liées à une altération du ligament alvéolo-dentaire.

Une atteinte génitale et pulmonaire peut également s'observer. Le *tableau 5* résume les principales modalités de prise en charge de ces séquelles.

## Conclusion

La NET 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.

**Liens d'intérêt :** Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

## Références

- Pillon F. Les toxidermies, quand le médicament est en cause. *Actual Pharm* 2015 ; 54 : 44-7.
- Moussala M, Behar Cohen P, Dighiero P, Renard G. Le syndrome de Lyell et ses manifestations ophtalmologiques en milieu camerounais. *J Fr Ophthalmol* 2002 ; 23 : 229-37.
- Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993 ; 129 : 92-6.



4. Haute Autorité de santé. Nécrolyse épidermique toxique (syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell). *Protocole national de diagnostic et de soins*. HAS ; 2010 [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/ald\\_31\\_pnds\\_sjs\\_lyell\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/ald_31_pnds_sjs_lyell_web.pdf).
5. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: part II. Prognosis, sequelae, diagnosis, differential diagnosis, prevention and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2013 ; 69 : 187e11-1870000000016e.
6. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 1600-7.
7. 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.
8. Cluzel C, Pralong P, Logerot S, Pinel N, Tardieu M, Leccia MT. Syndrome de Lyell à la Fucidine® orale d'évolution fatale. *Rev Fr Allergol* 2015 ; 55 : 245.
9. Siah S, Sabah TN, Fouadi FE, et al. Nécrolyse épidermique toxique survenue rapidement après l'introduction d'un traitement par célécoxib, thiocolchicoside et paracétamol. *Thérapie* 2009 ; 64 : 341-3.
10. Wantz M, Spanoudi-Kitrimi I, Lasek A, Lebas D, Quinchon JF, Modiano P. Nécrolyse épidermique toxique au Vémurafénib. *Ann Dermatol Venereol* 2014 ; 141 : 215-8.
11. Schmutz JL, Barbaud A, Tréchet P. Nécrolyse épidermique toxique après traitement d'un glaucome par collyres. *Ann Dermatol Venereol* 2007 ; 134 : 417.
12. Mahmoud LB, Bahloul N, Ghazzi H, et al. Place du patch-test dans le diagnostic des réactions d'hypersensibilités retardées induites par les antiépileptiques. *Thérapie* 2017 ; 72 : 539-45.
13. Cherifi N, Dib-Lachachi A, Dahmani B, Stambouli OB. Nécrolyse épidermique toxique à la Lamotrigine. *Ann Dermatol Venereol* 2016 ; 143 : S49-50.
14. Cogrel O, Duffau P, Beylot-Barry M, et al. Nécrolyse épidermique toxique et ductopénie secondaires à la prise d'ibuprofène : troisième observation. *Ann Dermatol Venereol* 2005 ; 132 : 85.
15. Cluzel C, Pralong P, Logerot S, et al. Syndrome de Lyell à l'acide fusidique oral d'évolution fatale. *Ann Dermatol Venereol* 2016 ; 143 : 215-8.
16. Lepesant P, Pape E, Nseir S, Delaporte E, Staumont-Sallé D. Une complication rare du syndrome de Lyell. *Ann Dermatol Venereol* 2013 ; 140 : 519.
17. Demirtas S, El Aridi L, Acquitter M, Fleuret C, Plantin P. Premier cas décrit de syndrome de Lyell aux anti-PD1. *Ann Dermatol Venereol* 2016 ; 143 : S354.
18. Abdou A, El Moussaoui N, Guerouaz N, Lamchahab FZ, Hassam B, Ismaili N. Syndrome de Lyell au paracétamol chez une fillette. *Ann Dermatol Venereol* 2013 ; 140 : 545.
19. Dequidt L, Darrigade AS, Camus T, Taieb A, Milpied B. Intérêt des immunoglobulines polyvalentes dans un retard de cicatrisation au cours d'un syndrome de Lyell. *Ann Dermatol Venereol* 2017 ; 144 : S51.
20. Lamiaux M, Lepesant P, Levavasseur M, Azib S, Staumont-Sallé D, Mortier L. Toxidermies sévères sous vémurafénib et cobimétinib. *Ann Dermatol Venereol* 2016 ; 143 : S377.
21. Le Guern A, Kerrad I, Oehler E. Deux cas de toxidermies graves secondaires à un mésusage de la griséofulvine. *Ann Dermatol Venereol* 2016 ; 143 : 219-22.
22. Siah S, Baite A, Bakkali H, Atmani M, Ababou K, Ikhrai H. Prise en charge du syndrome de Lyell ou nécrolyse épidermique toxique. *Ann Burn Fire Disaster* 2009 ; 22 : 142.
23. Mouafik SB, Hocar O, Akhdari N, et al. Manifestations ophtalmiques au décours des syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson. *Ann Dermatol Venereol* 2015 ; 142 : 393-8.
24. Pitche P, Padonou CS, Kombate K, Mouzou T, Tchangai-Walla K. Syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique à Lomé (Togo) : profil évolutif et étiologique de 40 cas. *Ann Dermatol Venereol* 2005 ; 132 : 531-4.
25. Amsler E, Autegarden JE, Senet P, Frances C, Soria A. Récidives de toxidermies après nouvelle injection de produit de contraste iodé chez des patients allergiques connus. *Ann Dermatol Venereol* 2016 ; 143 : 804-7.
26. Lorcy S, Gaudy-Marqueste C, Botta D, et al. Effets secondaires cutanés de l'association télaprèvir/peg-interféron/ribavirine pour le traitement de l'hépatite C chronique : étude prospective d'une cohorte multicentrique. *Ann Dermatol Venereol* 2016 ; 143 : 336-46.
27. Gaudin O, Toukal F, Hua C, et al. Dermite de contact à l'huile de Nigelle : une nécrolyse épidermique toxique «de contact» ? *Ann Dermatol Venereol* 2017 ; 144 : S139-40.
28. El Ataoua K, Moubachir H, Lambatten D, et al. Nécrolyse épidermique toxique secondaire au traitement antituberculeux : à propos de quatre cas. *Rev Mal Respir* 2014 ; 31 : A169-70.
29. Chaby G, Valeyrie-Allanore L, Duong TA, et al. Toxidermies sévères liées à une prescription inappropriée des médicaments : étude nationale rétrospective. *Ann Dermatol Venereol* 2017 ; 144 : S54.
30. Lebrun-Vignes B, Guy C, Jean-Pastor MJ, Gras-Champel V, Zénut M. Paracétamol et syndrome de Lyell/syndrome de Stevens-Johnson : analyse de la base nationale de pharmacovigilance. *Ann Dermatol Venereol* 2015 ; 142 : S490.
31. Valeyrie-Allanore L, Katsahyan S, Tu-Anh D, et al. Mortalité du SJS-NET et impact de la ciclosporine : étude rétrospective de 130 patients. *Ann Dermatol Venereol* 2014 ; 141 : S276-7.
32. Soumah MM, Cissé M, Keita M, et al. Profils épidémiologique, étiologique et évolutif des syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell à Conakry (Guinée). *Ann Dermatol Venereol* 2013 ; 140 : 544-6.
33. Raberahona M, Ranaivo IM, Sendrasoa FA, Andrianjafison F, Ramarozatovo LS, Rabenja FR. Les toxidermies graves vues à l'USFR dermatologie Befelatanana Antananarivo. *Ann Dermatol Venereol* 2013 ; 140 : S91.
34. Bagamboula CM, Gathse A, Loumingou IL, Ganziami GK. Les complications oculaires au cours des syndromes de Stevens Johnson et de Lyell. *J Fr Ophthalmol* 2007 ; 30 : 266.
35. Saka B, Barro-Traoré F, Atadokpédé F, et al. Syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique en Afrique subsaharienne : responsabilité accrue de la névirapine. *Ann Dermatol Venereol* 2012 ; 139 : 297.
36. Aguèmon AR, Houngbé F, Yaméogo TM, et al. Nécrolyse épidermique toxique. Revue des cas observés dans le service de réanimation du centre national hospitalier et universitaire de Cotonou. *Ann Fr Anesth Reanim* 2006 ; 25 : 505-9.



37. Arndt KA, Jick H. Rates of cutaneous reactions to drugs. A report from the Boston collaborative drug surveillance program. *JAMA* 1976;235:918-23.
38. Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K. Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston collaborative drug surveillance program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA* 1986;256:3358-63.
39. Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol* 2001;137:765-70.
40. Wolf R, Orion E, Marcos B, Matz H. Life-threatening acute adverse cutaneous drug reactions. *Clin Dermatol* 2005;23:171-81.
41. Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Bouwes Bavinck JN, et al. Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2013;133:1197-204.
42. Lebrun-Vignes B, Valeyrie-Allanore L. Toxidermies. *Rev Med Interne* 2015;3:256-70.
43. Begaud B, Evraux JC, Jouglard J, et al. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments, actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie* 1985;40:11-8.
44. Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al. HLA-B\* 5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:4134-9.
45. Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004;428:486-1486.
46. Lonjou C, Borot N, Sekula P, 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.
47. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;331:1272-85.
48. Revuz J, Penso D, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis: clinical findings and prognosis factors in 87 patients. *Arch Dermatol* 1987;123:1160-5.
49. 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 Venerol* 2007;134:S71.
50. Windle EM. Immune modulating nutrition support for a patient with severe toxic epidermal necrolysis. *J Hum Nutr Diet* 2005;18:311-4.
51. Sampson B, Constantinescu MA, Chandarana I, Cussons PD. Severe hypocypraemia in a patient with extensive burn injuries. *Ann Clin Biochem* 1996;33:462-4.