



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2017) xxx–xxx

Revue Générale

Nécrolyse épidermique toxique : physiopathologie et avancées thérapeutiques

Toxic epidermal necrolysis: Pathophysiology and therapeutic advances

A.-P. Villani ^{a,b,*}, M. Vocanson ^b, L. Laoubi ^b, D. Jullien ^{a,b}, F. Bérard ^{a,b}, J.-F. Nicolas ^{b,c},
B. Bensaid ^{b,c}

^a Dermatologie, hôpital Edouard-Herriot, université Claude-Bernard-Lyon-I, Lyon, France

^b Inserm U1111–CIRI–Lyon, Lyon, France

^c Immunologie et allergologie clinique, hôpital Lyon-Sud, université Claude-Bernard-Lyon-I, Lyon, France

Reçu le 22 février 2017 ; accepté le 6 juin 2017

Résumé

La nécrolyse épidermique toxique est une réaction cutanée médicamenteuse rare et sévère qui se caractérise par une nécrose brutale de l'épiderme, entraînant un décollement cutané plus ou moins étendu. Il s'agit d'une urgence vitale avec jusqu'à 30 % de décès à la phase aiguë. L'importance de la surface décollée définit deux entités cliniques : le syndrome de Stevens-Johnson quand le décollement est inférieur à 10 % et le syndrome de Lyell quand il est supérieur à 30 %. À distance, le risque de complications, notamment sous forme de synéchies des muqueuses, est particulièrement élevé et doit être prévenu systématiquement. Le mécanisme physiopathologique repose essentiellement sur une réaction d'hypersensibilité médicamenteuse retardée dans laquelle les lymphocytes cytotoxiques jouent un rôle majeur. Le terrain génétique intervient également avec des associations HLA-médicament maintenant bien décrites, notamment dans les populations asiatiques. La question du traitement reste encore très débattue : il repose essentiellement sur la corticothérapie systémique, la ciclosporine ou encore les immunoglobulines IV. Quelques études suggèrent également un intérêt des anti-TNF-alpha.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Toxidermies ; Nécrolyse épidermique toxique ; Syndrome de Stevens-Johnson ; Exanthème maculo-papuleux ; Lymphocyte T cytotoxique

Abstract

Toxic epidermal necrolysis is a rare and severe cutaneous adverse drug reaction. The histologic hallmark of this reaction is necrosis with detachment of the epidermis resulting in skin blistering. This is a life-threatening emergency with up to 30 % deaths in the acute phase. The percentage of blistering skin determines two clinical entities: Stevens-Johnson syndrome, in which detachment is less than 10 %, and Lyell's syndrome, in which it is greater than 30 %. The development of late complications, notably mucous synechiae, is frequent and must be systematically prevented. The pathophysiologic mechanism consists of a delayed drug hypersensitivity reaction in which cytotoxic T-lymphocytes play a major role. Genetic background is also very important with HLA-drug associations having been reported, notably in Asian populations. Treatment remains highly debated, with systemic steroids, cyclosporine or intravenous immunoglobulins all being commonly used. Some studies also suggest that TNF-alpha inhibitors are of value in treating this disease.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Toxiderma; Toxic epidermal necrolysis; Stevens-Johnson syndrome; Maculo-papular exanthema; Cytotoxic T lymphocyte

* Auteur correspondant. Dermatologie, hospices civils de Lyon, 5, place d'Arsonval, 69003 Lyon, France.

Adresse e-mail : axel.villani@chu-lyon.fr (A.-P. Villani).

1. Introduction

La nécrolyse épidermique toxique (NET) est une réaction cutanée médicamenteuse rare (incidence estimée à 2 cas/million d'habitants/an [1]) et sévère qui se caractérise par une nécrose brutale de l'épiderme, entraînant un décollement cutané plus ou moins étendu. On distingue généralement le syndrome de Stevens-Johnson en cas de décollement < 10 % et le syndrome de Lyell en cas de décollement > 30 %. Les formes avec décollement compris entre 10 et 30 % sont dites de « transition ». Certains auteurs différencient le syndrome de Stevens-Johnson et la NET (apparentée dans ce cas au syndrome de Lyell) mais il s'agit en fait très probablement de deux expressions cliniques d'un même processus immuno-allergique [2]. Bien que son incidence soit faible, la NET a un impact significatif sur la santé publique du fait de son taux de mortalité élevé (jusqu'à 30 %) et des fréquentes séquelles (~90 % des cas) qui l'accompagnent (synéchies muqueuses, oculaires...)[3].

2. Clinique

Les manifestations cliniques de la NET débutent généralement dans les 4 à 28 jours après l'introduction d'un médicament [4]. Au-delà de 8 semaines de prise sans réaction cutanée médicamenteuse, le risque de NET est beaucoup plus faible [4].

Les premiers symptômes cutanés sont souvent précédés ou accompagnés d'une altération franche de l'état général avec fièvre et parfois des douleurs cutanées. Apparaissent ensuite des macules érythémateuses confluentes, avec bulles et érosions (Fig. 1) prenant typiquement un aspect de décollement dit en « linge mouillé » (Fig. 2). Les lésions initiales présentent fréquemment un aspect dit en « pseudo-cocarde » (Fig. 3) du fait de leur ressemblance incomplète aux lésions d'érythème polymorphe (dont la lésion élémentaire est dite en « cocarde typique » du fait de sa disposition en cercles concentriques avec un centre parfois bulleux) mais des formes érythémateuses simples sans cocarde sont possible. Un phénomène de Nikolsky (décollement cutané déclenché par une pression tangentielle



Fig. 2. Aspect de décollement en « linge mouillé » classiquement retrouvé au cours de la nécrolyse épidermique toxique.



Fig. 3. Lésions en « pseudo-cocarde », ici dans le cadre d'un syndrome de Stevens-Johnson.



Fig. 1. Macules érythémateuses confluentes avec apparition de bulles et d'érosions dans le cadre d'une nécrolyse épidermique toxique.

ou un frottement de la peau en peau périlesionnelle) peut être observé sur les macules érythémateuses et plus particulièrement sur la partie centrale des pseudo-coccardes, mais son absence n'élimine en rien le diagnostic. La partie supérieure du tronc, le visage sont les premières zones atteintes. Une atteinte érosive des muqueuses est fréquente et synonyme de gravité : toutes les muqueuses peuvent être concernées : buccale, génitale, oculaires, anale, trachéo-bronchique, digestive. Les complications peuvent être aiguës, comme dans le cas de l'atteinte trachéo-bronchique, avec un risque de syndrome de détresse respiratoire aigu majeur, ou chroniques avec le développement à distance

de synéchies post-inflammatoires, notamment dans le cas des atteintes ophtalmologiques.

La NET est une urgence diagnostique et thérapeutique : il est essentiel d'évaluer rapidement le risque de mortalité des patients par le biais du SCORTEN (surface décollée, douleurs, fièvre, état hémodynamique).

Les principaux diagnostics différentiels de la NET comprennent entre autres, l'érythème pigmenté fixe généralisé, l'érythème polymorphe (en cas de lésion en pseudo-cocardes), les dermatoses bulleuses auto-immunes (pemphigoïde bulleuse et pemphigus vulgaire, dermatoses à IgA linéaires médicamenteuses) ou enfin la pustulose exanthématique aiguë généralisée. Le *Staphylococcal Skin Scale Syndrome* (SSSS) est généralement observé dans les populations pédiatriques. Le DRESS peut également être évoqué à un stade précoce érythémateux non bulleux devant l'altération de l'état général et la sévérité de l'atteinte. Les principales caractéristiques cliniques de la NET et de ses diagnostics différentiels sont résumés dans le [Tableau 1](#).

3. Facteurs déclenchants

Le facteur déclenchant d'une NET est par définition un médicament : l'enquête médicamenteuse doit concerner tous les médicaments pris, même occasionnellement, pendant les 8 semaines ayant précédé l'épisode [5]. Certaines nécrolyses épidermiques ont été rapportées associées à des infections, notamment *Mycoplasma pneumoniae* et Herpes simplex virus et ce, en dehors de toute prise médicamenteuse. Cependant l'existence de récurrences lors d'un nouveau contact avec l'agent bactérien suggère bien le rôle d'une réponse spécifique mémoire à l'origine de ces NET. Dans ces cas certains auteurs regroupent ces manifestations sous le terme de NE infectieuse [6,7].

L'étude EuroSCAR [4] a cherché à évaluer le risque de NET en fonction du médicament chez 379 patients. Les médicaments les plus à risque étaient les antibiotiques sulfamides (et plus particulièrement le cotrimoxazole), l'allopurinol, la carbamazépine, la phénytoïne, la lamotrigine, le phénobarbital et les AINS de type oxicams. D'autres classes d'antibiotiques (macrolides, quinolones, céphalosporines, tetracyclines), les AINS de type acide acétylsalicylique, le pantoprazole, le tramadol et la sertraline étaient associés à un risque significatif mais moindre. Les pénicillines, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les anticalciques, les diurétiques, les dérivés des sulfamides non antibiotiques, les insulines et les AINS de type acide propionique (e.g. ibuprofène) ne semblent pas être associés à un risque élevé de SJS/TEN ([Tableau 2](#)). Plus récemment un score (ALDEN) a été développé afin d'aider à déterminer l'imputabilité médicamenteuse au cours de la NET [8].

Il est également intéressant de noter que les patients infectés par le VIH semblent bien plus à risque de développer une NET que la population générale [9] : dans ce groupe à risque, les facteurs prédisposants sont probablement la dysfonction immunitaire (avec des lymphocytes T régulateurs moins efficaces), une acétylation ralentie (diminuant donc l'élimination du médicament), l'exposition plus fréquente à des médicaments à risque (cotrimoxazole, antivaux...) et des infections concomitantes [10,11]. Saïag et al. ont analysé une série 80 patients ayant

présenté une NET dont 15 dans un contexte d'infection par le VIH : bien que le risque de NET semblait nettement augmenté en cas de co-infection par le VIH, les auteurs ne rapportaient pas de variation clinique ou de sévérité accrue chez les patients porteurs du VIH comparativement aux immunocompétents [9].

4. Terrain génétique

Il est maintenant bien démontré que certains haplotypes HLA sont associés spécifiquement au risque de développer, pour un médicament donné, une hypersensibilité médicamenteuse et notamment une NET.

Par exemple, les NET à l'allopurinol chez les chinois Hans, les thaïlandais et les malaisiens sont associées dans 100 % des cas à la présence du HLA-B*5801 [12] contre seulement dans 55 % chez les européens [12,13]. Les NET induites par la carbamazépine ont montré une association très forte (OR > 1000) avec le HLA-B*15:02 dans les populations chinoise Han [14–16], thaïlandaise [17,18], malaisienne [19] et indienne [20] mais pas dans la population blanche/européenne [13,21,22] et japonaise [23,24]. Cette relation est d'autant plus intéressante qu'au-delà d'être spécifique d'une ethnie, elle l'est également du point de vue du phénotype car le lien existe pour la NET mais ne semble pas exister pour les autres réactions cutanées médicamenteuses, notamment l'exanthème maculo-papuleux et le DRESS [15]. Le dépistage du HLA-B*15:02 est d'ailleurs recommandé en Chine et dans ces populations à risque avant toute mise sous carbamazépine. De la même façon, la présence du HLA-B*59:01 était associé à un risque plus grand de NET à la méthazolamide chez les japonais, coréens et chinois Han [25].

La présence de l'HLA-A*31:01 était associé à un risque plus élevé d'EMP, de DRESS et de NET à la carbamazépine chez les patients caucasiens [26] et japonais [27]. Chez un patient ayant présenté une hypersensibilité à la carbamazépine et porteur du HLA-A*31:01, les auteurs ont mis en évidence la présence de lymphocytes T CD8+ HLA-A*31:01 et de lymphocytes T CD4+ HLA-DRB1*04:04 restreints, tous deux spécifiques de la carbamazépine [28].

En Europe, il n'y a en général pas lieu de faire une étude génétique avant de prescrire les médicaments sus-cités sauf dans certains cas particuliers, notamment le dépistage du HLA-B*57:01 avant la prescription d'abacavir [29].

5. Physiopathologie

Les mécanismes immunologiques de la NET ne sont que partiellement élucidés et il reste encore des zones d'ombre, notamment pour expliquer la sévérité toute particulière de cette pathologie. Le paradigme actuel repose sur une hypersensibilité retardée avec présence de lymphocytes T cytotoxiques spécifiques du médicament inducteur dans le sang et la peau des patients.

La première phase de la réaction est dite de sensibilisation. Durant cette phase qui nécessite 7 à 10 jours, le médicament est reconnu comme un antigène par le système immunitaire ce qui entraîne l'activation, la production et la prolifération de lymphocytes T CD4+ et CD8+ spécifiques. Ces derniers sont pourvus

Tableau 1

Diagnostics différentiels de la nécrolyse épidermique toxique.

Erythème pigmenté fixe bulleux généralisé	La différence avec la NET se fait généralement sur l'absence de signes généraux, une disposition souvent asymétrique des plaques et une atteinte muqueuse généralement unipolaire
Dermatoses bulleuses auto-immunes (pemphigoïde bulleuse, pemphigus vulgaire, dermatose à IgA linéaire)	Le pemphigus vulgaire, notamment pour les lésions muqueuses et la présence d'un signe de Nikolsky, peut être confondu avec une NET. En cas de doute, une immunofluorescence directe sera réalisée. La dermatose à IgA linéaire étendue peut revêtir un aspect de NET. La présence de bulles tendues sur un fond érythémateux limité ET l'absence de lésions muqueuses oriente le diagnostic. L'aspect en rosette caractéristique de la forme auto-immune est généralement absent dans les formes médicamenteuses.
Pustulose exanthémiforme aiguë généralisée (PEAG)	La PEAG sévère peut donner lieu à des décollements cutanés importants issus de la coalescence des pustules. La différence se fera essentiellement à l'interrogatoire avec début des lésions de PEAG typiquement dans les plis et sur la présence des pustules non vues dans les NET. De plus, les bêta-lactamines, qui sont fréquemment associées à la PEAG, le sont beaucoup moins à la NET.
Staphylococcal Scaled Skin Syndrome (SSSS)	La différence entre SSSS et NET est parfois compliquée notamment chez l'enfant. L'apparition dans les grands plis et les régions péri-orificielles dans les suites d'une infection, le respect des muqueuses, la conservation de l'état général dans la forme de sujet sain non immunodéprimé et la survenue des symptômes en quelques heures permet généralement de faire la différence avec une NET.
DRESS syndrome	L'altération de l'état général et la fièvre associés à un exanthème à la phase initiale d'un DRESS doivent faire évoquer une NET. L'existence d'un œdème du visage, d'un exanthème morbilliforme diffus, d'adénopathies multiples orientera le diagnostic. De même l'existence d'une prise médicamenteuse pendant une durée longue (4–6 semaines) orientera vers un DRESS.

d'un récepteur TCR unique, spécifique du complexe médicament $\pm$ (peptide)-HLA apprêté par les cellules présentatrices d'antigènes.

La phase de déclenchement vient ensuite lors de la ré-exposition au médicament ou si la prise du médicament est poursuivie une fois le patient sensibilisé. Les lymphocytes T spécifiques diffusent dans tous les tissus et plus particulièrement dans la peau, entraînant la réaction cutanée médicamenteuse retardée. Dans la NET, les lymphocytes cytotoxiques et en particulier les LT CD8+ jouent un rôle majeur [30] : ils induisent l'apoptose kératinocytaire soit par le biais de protéines cytotoxiques (granzyme B, perforine, granulysine, Trail, Tweak), soit par l'expression membranaire de la molécule FasL ou encore par la production de tumor necrosis factor- α (TNF α). Il a d'ailleurs été montré que la quantité de perforine et de granzyme B sécrétée par les lymphocytes cytotoxiques était corrélée avec l'intensité de la NET [31]. Egalement le blocage in vitro de la sécrétion de perforine/granzyme B par des LTc recueillis sur du liquide de bulle de NET inhibe leurs capacités cytotoxiques in vitro sur des kératinocytes [32]. D'autres populations de lymphocytes cytotoxiques peuvent être impliquées dans le développement des lésions : LT CD4+, Natural-Killer (NK) CD56+ [33,34].

Afin de mieux comprendre la réaction cytotoxique au cours de la NET, Wen Hung Chung et al. ont dosé les différentes molécules cytotoxiques directement dans les liquides de bulles de patients présentant une NET à la phase aiguë : la concentration de la granulysine était 2 à 4 fois supérieure à celles du granzyme B, de la perforine ou de FAS-ligand soluble, avec une corrélation entre la sévérité clinique et le niveau de concentration de granulysine dans le liquide de bulle. De même, l'injection de granulysine dans la peau de souris nude induisait

la formation d'une bulle analogue à celles rencontrées au cours d'une NET. L'analyse histologique de ces lésions montrait une nécrose extensive du derme et de l'épiderme avec un infiltrat inflammatoire[34].

Plus récemment, chez des patients ayant présenté une NET à la carbamazépine ou à l'allopurinol, la présence de lymphocytes T CD8+ spécifiques sécrétant de la granulysine en présence du médicament inducteur (dans le cas de l'allopurinol en présence de son métabolite l'oxypurinol) a été mise en évidence, avec pour certains patients un biais de répertoire TCR suggérant une amplification oligoclonale au cours de la NET [35,36].

6. Prise en charge thérapeutique

Comme précédemment expliqué, la NET est une urgence diagnostique et thérapeutique ultime : la prise en charge doit être globale avec évaluation et prise en charge de l'état hémodynamique du patient mais aussi des douleurs associées. Idéalement la prise en charge à la phase aiguë doit se faire dans un centre de dermatologie spécialisé ou dans un service spécialisé dans la prise en charge des grands brûlés. Il est fortement conseillé de demander un avis auprès du centre de référence/compétence le plus proche notamment pour aider dans l'enquête médicamenteuse, la prévention des complications et planifier le suivi au long cours des patients.

6.1. Traitement symptomatique

En pratique, l'arrêt de tout médicament suspect d'avoir pu induire la NET est bien sûr la première et la plus importante des mesures à prendre. Néanmoins, les lésions cutanées peuvent parfois continuer à apparaître jusqu'à 4 semaines après

Tableau 2

Médicaments et risque de NET (liste non exhaustive, tirée de l'étude EuroSCAR [4]).

Médicaments	RR (IC 95 %)
Cotrimoxazole	102 (14–754) ^a
Sulfonamides autres	53 (7,0–410) ^a
Allopurinol	18 (11–32) ^b
Carbamazépine	72 (23–225) ^b
Phénytoïne	17 (4,1–68) ^b
Phénobarbital	16 (5,0–50) ^b
Macrolides	6,8 (2,6–18) ^b
Quinolones	6,9 (1,8–27) ^b
Céphalosporines	7,3 (2,4–22) ^b
Tétracyclines	6,3 (1,6–25) ^b
Aminopénicillines	2,4 (1,0–5,9) ^a

RR : risque relatif ; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %.

^a Analyse univariée.

^b Analyse multivariée.

l'interruption du médicament inducteur selon sa demi-vie avec un risque de mortalité augmenté en cas de demi-vie longue [37]. Le pronostic de survie au cours d'un épisode de NET peut être déterminé via un score clinique, le SCORTEN [38] (Tableau 3) calculé le 1^{er} et le 3^e jour de la réaction. Des valeurs croissantes indiquent une mortalité élevée [38,39]. Il n'existe actuellement pas de bio-marqueur de sévérité validé. Dans tous les cas, la prise en charge dans un centre des brûlés est recommandée [40], et ce même en cas de forme initialement peu sévère car l'évolution peut être très rapide. Le traitement d'une NET à la phase aiguë repose avant tout sur la gestion des complications, notamment hémodynamiques : une hydratation intraveineuse avec compensation des pertes hydroélectrolytique, un matelas à air électrique, une alimentation et la prise médicamenteuse si possible par sonde nasogastrique sont souvent recommandés [41]. Une étude récente a cherché à évaluer rétrospectivement sur 40 patients les caractéristiques cliniques ayant conduit à une intubation/trachéotomie précoce : la présence d'une atteinte de la muqueuse orale était notamment présente dans 100 % des patients ayant nécessité une intubation. Les autres facteurs associés étaient une atteinte cutanée initiale ≥ 70 % de la surface corporelle ; une progression de l'atteinte cutanée entre j1 et j3 de l'hospitalisation ≥ 15 % ; une atteinte neurologique de la sphère ORL ; une atteinte des voies aériennes respiratoires visualisée au laryngoscope [42]. Les auteurs suggèrent donc l'indication suivante pour une intubation et/ou trachéotomie précoce dans le SJS/TEN : présence d'une atteinte de la muqueuse orale, associée à l'un au moins des autres facteurs (atteinte cutanée ≥ 70 %, progression j1–j3 ≥ 15 %, atteinte neurologique ORL, atteinte respiratoire).

La prise en charge des lésions cutanéomuqueuses est assez variable selon les centres : certains recommandent un débridement [43] mais qui pourrait être responsable de cicatrices [44]. D'autres centres recommandent de laisser l'épiderme nécrotique en place, ce dernier faisant alors office de « pansement naturel » [45]. Certains recommandent des pansements argentiques non adhérents ou des pansements biosynthétiques (hydrocellulaires) fonctionnant comme un substitut de peau. La prophylaxie

Tableau 3

Score pronostique SCORTEN (Severity of illness score for toxic epidermal necrolysis).

Paramètres	Points
Âge ≥ 40 ans	1
Maladie néoplasique maligne (tumeur solide ou hémopathie maligne)	1
Epidermolyse ≥ 10 % de la surface corporelle lors de l'évaluation initiale	1
Tachycardie > 120 battements/min	1
Urée ≥ 10 mmol/L	1
Glycémie sanguine > 14 mmol/L	1
Bicarbonate < 20 mmol/L	1

antibiotique n'est pas recommandée en systématique mais doit être adaptée au cas par cas [46].

6.2. Prévention des complications

La prévention des séquelles, notamment des muqueuses est essentielle : tout patient présentant une NET doit être évalué par un ophtalmologue avec pose si nécessaire d'un conformateur oculaire. De nouvelles options thérapeutiques, comme la mise en place de membranes amniotiques et d'anneaux de syblépharon, peuvent limiter les séquelles en cas d'atteinte sévère avec une prise en charge rapide [47,48]. L'utilisation de verres scléraux permet aussi d'améliorer les signes à distance de la phase aiguë. En cas d'atteinte génitale féminine, la mise en place d'un conformateur pourra également aider à limiter les synéchies post-inflammatoires.

Dans tous les cas, la prévention et/ou le traitement des infections concomitantes, notamment virales, est essentielle.

6.3. Traitement immunosuppresseur

La question d'un traitement immunosuppresseur à instaurer dès la phase aiguë reste également très débattue et aucun traitement n'a fait la preuve à ce jour de son efficacité. La corticothérapie systémique n'a pas fait preuve de son efficacité sur le taux de mortalité à la phase aiguë comparativement à un traitement de soutien seul [49]. Elle pourrait également retarder la cicatrisation post-inflammatoire. Sur la base de quelques séries de cas récentes ayant montré une possible baisse de la mortalité sans retard de la ré-épithélialisation, une corticothérapie à hautes doses (méthylprednisolone 100–500 mg/jour pendant trois à maximum sept jours ou dexaméthasone 100 mg/jour pendant trois jours) peut être discutée dès les premiers symptômes cutanés [50]. La méthylprednisolone en thérapie pulsée a également été testée chez 8 patients avec des résultats encourageants mais sans patients contrôles [51].

Quelques études de petite taille ont montré une diminution de la mortalité et un arrêt de l'épidermolyse après deux à trois jours d'immunoglobulines intraveineuses (Ig IV) à hautes doses (2–3 g/kg administrés sur trois à quatre jours) débutées en moyenne sept jours après les premiers symptômes [52,53]. Néanmoins une étude ayant porté sur l'analyse rétrospective de 64 patients ayant été traités par Ig IV n'a montré aucun bénéfice

sur la mortalité à la phase aiguë comparativement à celle attendue calculée par le SCORTEN [54]. La ciclosporine était ensuite le recours préférentiel. Une étude récente de phase II a pu démontrer une tendance vers une baisse de la mortalité sous traitement de ciclosporine (3 mg/kg/jour pendant dix jours) chez 26 patients avec un SJS, une TEN ou la forme de transition SJS/TEN [55]. Une analyse rétrospective a également montré une tendance de la supériorité de la ciclosporine comparativement aux Ig IV [56].

Des rapports et séries de cas ont également rapporté une efficacité des anti-TNF-alpha (infliximab [57] et étanercept [58]), du cyclophosphamide et de la plasmaphérèse [59]. Le G-CSF est également utilisé dans les traitements de la NET de façon à accélérer la régénération cutanée [60].

7. 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.

Les séquelles oculaires sont les plus fréquentes et sont potentiellement très invalidantes. Elles sont multiples, à type de kératite ponctuée superficielle, xérophtalmie, entropion, symblépharon, trichiasse, ulcérations de la cornée et apparaissent parfois plusieurs années après la NET avec pour conséquence d'augmenter le risque d'infections oculaires à répétition [61]. Une consultation annuelle ophtalmologique pour dépister et prévenir ces complications est dans tous les cas recommandée.

La cicatrisation post-NET est fréquemment associée à des complications. La peau reste souvent inflammatoire avec une hyperesthésie pendant plusieurs mois. Des hypo- et/ou hyperpigmentations sont fréquentes mais pourront disparaître avec le temps. Certains patients rapportent également un prurit, une éruption de nævi, un vitiligo, une hyperhydrose, une xérose cutanée, des alopecies transitoires ou des onychopathies (onychodystrophies, onycholyse). Les séquelles les plus sévères concernent l'atteinte des muqueuses et doivent systématiquement être recherchées et prévenues : des synéchies ou adhérences de la muqueuse orale, vaginale, oesophagienne, urétrale et/ou anale peuvent être à l'origine de troubles fonctionnels majeurs. Une dysgueusie liée à la destruction des papilles gustatives peut également s'observer [50].

Des séquelles dentaires (perte précoce de dents, déchaussements) ont aussi été rapportées, probablement liées à une altération du ligament alvéolo-dentaire. Une atteinte pulmonaire chronique, le plus souvent obstructive mais aussi restrictive (dilatation des bronches), peut également s'observer avec le développement d'une dyspnée à l'effort ou d'insuffisance respiratoire chronique et d'infections pulmonaires à répétitions.

8. Conclusion

La NET est une entité rare se caractérisant par une nécrose de l'épiderme d'évolution parfois extrêmement rapide et pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Le paradigme actuel repose sur une réaction d'hypersensibilité retardée médicamenteuse impliquant notamment des lymphocytes cytotoxiques dont la production de granulysine, perforine et granzyme B pourrait

expliquer au moins en partie la sévérité de ces réactions. Le traitement optimal de la phase aiguë reste à définir, seuls les soins intensifs de *nursing* sont actuellement consensuels. Le développement d'un biomarqueur de sévérité pourrait également aider à la prise en charge de ces patients.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Centre international de recherche en infectiologie (CIRI), Inserm, CNRS, ANR, Société française d'allergologie.

Références

- [1] Rzany B, Mockenhaupt M, Baur S, Schroder W, Stocker U, Mueller J, et al. Epidemiology of erythema exsudativum multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis in Germany (1990–1992) : structure and results of a population-based registry. *J Clin Epidemiol* 1996;49:769–73.
- [2] Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:39.
- [3] Letko E, Papaliodis DN, Papaliodis GN, Daoud YJ, Ahmed AR, Foster CS. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:419–36 [quiz 36–8].
- [4] Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, 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.
- [5] Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995;333:1600–7.
- [6] Mulvey JM, Padowitz A, Lindley-Jones M, Nickels R. Mycoplasma pneumoniae associated with Stevens Johnson syndrome. *Anaesth Intensive Care* 2007;35:414–7.
- [7] Forman R, Koren G, Shear NH. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of 10 years' experience. *Drug Saf* 2002;25:965–72.
- [8] Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, Dunant A, Liss Y, Bork K, et al. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88:60–8.
- [9] Saiag P, Caumes E, Chosidow O, Revuz J, Roujeau JC. Drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome) in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:567–74.
- [10] Dietrich A, Kawakubo Y, Rzany B, Mockenhaupt M, Simon JC, Schopf E. Low N-acetylating capacity in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Exp Dermatol* 1995;4:313–6.
- [11] Slatore CG, Tilles SA. Sulfonamide hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:477–90.
- [12] Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, 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.
- [13] Lonjou C, Borot N, Sekula P, Ledger N, Thomas L, Halevy S, 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.
- [14] Chung WH, Hung SI, Hong HS, Hsieh MS, Yang LC, Ho HC, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004;428:486.
- [15] Hung SI, Chung WH, Jee SH, Chen WC, Chang YT, Lee WR, et al. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics* 2006;16:297–306.

- [16] Man CB, Kwan P, Baum L, Yu E, Lau KM, Cheng AS, et al. Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia* 2007;48:1015–8.
- [17] Locharekul C, Loplumert J, Limotai C, Korkij W, Desudchit T, Tongkobpetch S, et al. Carbamazepine and phenytoin induced Stevens-Johnson syndrome is associated with HLA-B*1502 allele in Thai population. *Epilepsia* 2008;49:2087–91.
- [18] Tassaneeyakul W, Tiamkao S, Jantararungton T, Chen P, Lin SY, Chen WH, et al. Association between HLA-B*1502 and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions in a Thai population. *Epilepsia* 2010;51:926–30.
- [19] Ding WY, Lee CK, Choon SE. Cutaneous adverse drug reactions seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *Int J Dermatol* 2010;49:834–41.
- [20] Mehta TY, Prajapati LM, Mittal B, Joshi CG, Sheth JJ, Patel DB, et al. Association of HLA-B*1502 allele and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome among Indians. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009;75:579–82.
- [21] Lonjou C, Thomas L, Borot N, Ledger N, de Toma C, LeLouet H, et al. A marker for Stevens-Johnson syndrome: ethnicity matters. *Pharmacogenomics J* 2006;6:265–8.
- [22] Alfirevic A, Jorgensen AL, Williamson PR, Chadwick DW, Park BK, Pirmohamed M. HLA-B locus in caucasian patients with carbamazepine hypersensitivity. *Pharmacogenomics* 2006;7:813–8.
- [23] Ikeda H, Takahashi Y, Yamazaki E, Fujiwara T, Kaniwa N, Saito Y, et al. HLA class I markers in Japanese patients with carbamazepine-induced cutaneous adverse reactions. *Epilepsia* 2010;51:297–300.
- [24] Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, Matsunaga K, Tohkin M, Kurose K, et al. HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Pharmacogenomics* 2008;9:1617–22.
- [25] Yang F, Xuan J, Chen J, Zhong H, Luo H, Zhou P, et al. HLA-B*59:01: a marker for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis caused by methazolamide in Han Chinese. *Pharmacogenomics J* 2016;16:83–7.
- [26] McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, Farrell JJ, Kasperaviciute D, Carrington M, et al. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med* 2011;364:1134–43.
- [27] Ozeki T, Mushiroda T, Yowang A, Takahashi A, Kubo M, Shirakata Y, et al. Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Hum Mol Genet* 2011;20:1034–41.
- [28] Lichtenfels M, Farrell J, Ogese MO, Bell CC, Eckle S, McCluskey J, et al. HLA restriction of carbamazepine-specific T-Cell clones from an HLA-A*31:01-positive hypersensitive patient. *Chem Res Toxicol* 2014;27:175–7.
- [29] H.A.S. Détection de l'allèle HLA B*5701 préalable à la prescription d'Abacavir; 2009 [www.has-sante.fr].
- [30] Le Cleach L, Delaire S, Boumsell L, Bagot M, Bourgault-Villada I, Bensussan A, et al. Blisters fluid T lymphocytes during toxic epidermal necrolysis are functional cytotoxic cells which express human natural killer (NK) inhibitory receptors. *Clin Exp Immunol* 2000;119:225–30.
- [31] Nassif A, Bensussan A, Dorothee G, Mami-Chouaib F, Bachot N, Bagot M, et al. Drug specific cytotoxic T-cells in the skin lesions of a patient with toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2002;118:728–33.
- [32] Nassif A, Bensussan A, Boumsell L, Deniaud A, Moslehi H, Wolkenstein P, et al. Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1209–15.
- [33] Su SC, Chung WH. Cytotoxic proteins and therapeutic targets in severe cutaneous adverse reactions. *Toxins* 2014;6:194–210.
- [34] Chung WH, Hung SI, Yang JY, Su SC, Huang SP, Wei CY, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med* 2008;14:1343–50.
- [35] Ko TM, Chung WH, Wei CY, Shih HY, Chen JK, Lin CH, et al. Shared and restricted T-cell receptor use is crucial for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1266e11–76e11.
- [36] Chung WH, Pan RY, Chu MT, Chin SW, Huang YL, Wang WC, et al. Clonotypes and express granulysin in allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions. *J Invest Dermatol* 2015;135:2237–48.
- [37] Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol* 2000;136:323–7.
- [38] Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000;115:149–53.
- [39] Guegan S, Bastuji-Garin S, Poszepczynska-Guigne E, Roujeau JC, Revuz J. Performance of the SCORTEN during the first five days of hospitalization to predict the prognosis of epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2006;126:272–6.
- [40] Palmieri TL, Greenhalgh DG, Saffle JR, Spence RJ, Peck MD, Jeng JC, et al. A multicenter review of toxic epidermal necrolysis treated in U.S. burn centers at the end of the twentieth century. *J Burn Care Rehabil* 2002;23:87–96.
- [41] Roujeau JC, Chosidow O, Saiag P, Guillaume JC. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). *J Am Acad Dermatol* 1990;23:1039–58.
- [42] Williams R, Hodge J, Ingram W. Indications for intubation and early tracheostomy in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Am J Surg* 2016;211:684e1–80e.
- [43] Spies M, Sanford AP, Aili Low JF, Wolf SE, Herndon DN. Treatment of extensive toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics* 2001;108:1162–8.
- [44] Struck MF, Hilbert P, Mockenhaupt M, Reichelt B, Steen M. Severe cutaneous adverse reactions: emergency approach to non-burn epidermolysis syndromes. *Intensive Care Med* 2010;36:22–32.
- [45] Dorafshar AH, Dickie SR, Cohn AB, Aycock JK, O'Connor A, Tung A, et al. Antishear therapy for toxic epidermal necrolysis: an alternative treatment approach. *Plast Reconstr Surg* 2008;122:154–60.
- [46] Schulz JT, Sheridan RL, Ryan CM, MacKool B, Tompkins RG. A 10-year experience with toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil* 2000;21:199–204.
- [47] Shammas MC, Lai EC, Sarkar JS, Yang J, Starr CE, Sippel KC. Management of acute Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis utilizing amniotic membrane and topical corticosteroids. *Am J Ophthalmol* 2010;149:203e2–1300e.
- [48] Sharma N, Thenarasun SA, Kaur M, Pushker N, Khanna N, Agarwal T, et al. Adjuvant role of amniotic membrane transplantation in acute ocular stevens-johnson syndrome: a randomized control trial. *Ophthalmology* 2016;123:484–91.
- [49] Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR study. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:33–40.
- [50] Mockenhaupt M. The current understanding of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Expert Rev Clin Immunol* 2011;7:803–13 [quiz 14–5].
- [51] Hirahara K, Kano Y, Sato Y, Horie C, Okazaki A, Ishida T, et al. Methylprednisolone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: clinical evaluation and analysis of biomarkers. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:496–8.
- [52] Prins C, Kerdel FA, Padilla RS, Hunziker T, Chimenti S, Viard I, et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. *Arch Dermatol* 2003;139:26–32.
- [53] French LE, Trent JT, Kerdel FA. Use of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: our current understanding. *Int Immunopharmacol* 2006;6:543–9.
- [54] Lee HY, Lim YL, Thirumoorthy T, Pang SM. The role of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis: a retrospective analysis of 64 patients managed in a specialized centre. *Br J Dermatol* 2013;169:1304–9.
- [55] Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Brochard L, Ortonne N, Maitre B, Revuz J, et al. Open trial of ciclosporin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 2010;163:847–53.
- [56] Kirchhof MG, Miliszewski MA, Sikora S, Papp A, Dutz JP. Retrospective review of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treatment comparing intravenous immunoglobulin with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:941–7.

- [57] Zarate-Correa LC, Carrillo-Gomez DC, Ramirez-Escobar AF, Serrano-Reyes C. Toxic epidermal necrolysis successfully treated with infliximab. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013;23:61–3.
- [58] Paradisi A, Abeni D, Bergamo F, Ricci F, Didona D, Didona B. Etanercept therapy for toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:278–83.
- [59] Hinc-Kasprzyk J, Polak-Krzeminska A, Glowacka M, Ozog-Zabolska I. The use of plasmapheresis in a 4-year-old boy with toxic epidermal necrosis. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2015;47:210–3.
- [60] Mahajan R, Kanwar AJ. Use of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of toxic epidermal necrolysis – experience with 3 patients. *Skinmed* 2013;11:269–71.
- [61] Yip LW, Thong BY, Lim J, Tan AW, Wong HB, Handa S, et al. Ocular manifestations and complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an Asian series. *Allergy* 2007;62: 527–31.