

Syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson

Auteurs : Jean-Claude Roujeau

Centre de référence maladies rares, dermatoses bulleuses immunologiques et toxiques, service de dermatologie, hôpital Henri-Mondor, Inserm U659, université Paris-XII, 94010 Créteil.

Correspondance : jean-claude.roujeau@hmm.aphp.fr

Editeur scientifique : Professeur Louis Dubertret

Date de création : Juin 2007

[Résumé](#)

[Introduction](#)

[Épidémiologie](#)

[Description clinique](#)

[Étiologie et physiopathologie](#)

[Diagnostic](#)

[Prise en charge](#)

[Pronostic](#)

[Conseil génétique](#)

[Questions non résolues, état de la recherche](#)

[Références](#)

Résumé

Les syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson, ou nécrolyse épidermique, sont des maladies dermatologiques aiguës et très graves, dues à une « allergie médicamenteuse » et caractérisées par la destruction brutale de la couche superficielle de la peau et des muqueuses. Elles sont très rares, environ 2 cas par million de personnes et par an. C'est une urgence vitale. Les bulles cutanées peuvent confluer sur une surface importante et s'accompagnent d'érosions muqueuses douloureuses. L'épiderme se détache au moindre frottement. Les complications sont fréquentes. Le diagnostic clinique doit être confirmé par une biopsie cutanée montrant une nécrose de l'épiderme. Une dizaine de médicaments « à haut risque » sont responsables de la moitié des cas. Une prise en charge symptomatique lourde est indispensable en urgence. Le pronostic est grave, 20 à 25 % de mortalité et près de 50 % de séquelles, en particulier oculaires, chez les survivants.

Introduction

Il s'agit de maladies aiguës et graves, le plus souvent provoquées par une « allergie médicamenteuse », et caractérisées par la destruction brutale de la couche superficielle de la peau (épiderme) et des muqueuses (épithélium). Le terme de nécrolyse (néologisme impliquant nécrose et détachement) traduit bien le phénomène. On utilise le nom de syndrome de Lyell (synonymes : nécrolyse épidermique, nécrolyse épidermique toxique, *toxic epidermal necrolysis* [TEN]) pour les formes les plus étendues, et celui de syndrome de Stevens-Johnson (SJS) pour les formes limitées de nécrolyse épidermique qui peuvent le rester ou progresser vers un syndrome de Lyell.¹ Il y a souvent confusion entre le syndrome de Stevens-Johnson et la forme

majeure d'érythème polymorphe, qui est une maladie distincte par ses causes infectieuses et au pronostic bien meilleur, mais qui est parfois difficile à distinguer cliniquement.

La terminologie actuelle des équipes européennes les plus impliquées est de parler de SJS-TEN ou de nécrolyse épidermique comme d'une maladie unique avec des degrés divers de sévérité. Cette conception est de plus en plus adoptée aux États-Unis et en Asie.

Épidémiologie

Dans de nombreux pays, l'incidence du syndrome de Lyell a été évaluée à environ 1 cas par million d'habitants par an. En Europe, l'incidence conjointe de la nécrolyse épidermique (SJS-TEN) est de 2 cas par million d'habitants par an.² Elle pourrait être plus élevée dans certains pays, par exemple à Taiwan, pour des raisons génétiques (forte prévalence de groupes HLA favorisant, très rares en Europe).³

Il s'agit donc d'une maladie exceptionnelle : environ 120 cas par an en France. Elle survient à tout âge. Le risque augmente au-delà de la quarantaine et est un peu plus élevé chez les femmes. Au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et plus particulièrement du sida, l'incidence de nécrolyse épidermique est 10 à 100 fois plus élevée que dans la population générale.² La nécrolyse épidermique est la manifestation cutanée la plus sévère de la réaction aiguë du greffon contre l'hôte. Les collagénoses en sont un facteur de risque, ainsi que la radiothérapie. Les raisons de ces risques accrus sont encore inconnues.

Description clinique

La maladie débute par de la fièvre, des symptômes muqueux ou une éruption cutanée, et évolue vite.

Les aspects très précoces ressemblent à une éruption virale. Un diagnostic de varicelle est souvent le premier suspecté, mais il y a trop d'érosions muqueuses, trop de douleurs et trop de fièvre pour qu'il s'agisse d'un tableau banal. La succession rapide de nouveaux symptômes ou signes a une valeur d'alerte majeure.



Figure 1 Aspect précoce de nécrolyse épidermique. Bulles à toit nécrotique (couleur ardoisée).

L'éruption débute au visage et à la partie supérieure du tronc. Elle s'étend rapidement à l'ensemble du tégument, avec une prédominance sur le tronc et la partie proximale des membres, se recouvrant de vésicules plus ou moins confluentes (*fig. 1*).

À la phase d'état, la nécrolyse épidermique réalise typiquement dans les régions atteintes un décollement épidermique en « linge mouillé » (*fig. 2*). Tout traumatisme « arrache » des lambeaux d'épiderme (signe de

Nikolsky) et fait place à un derme rouge suintant. La totalité du tégument peut être atteinte.

L'évaluation de la surface cutanée érodée (décollée) ou sur laquelle persiste un épiderme nécrosé (décollable) est un élément important du pronostic et de la surveillance de l'évolution.⁴

Elle s'exprime en pourcentage de la surface cutanée totale. Cette évaluation est difficile et sujette à caution. Les valeurs calculées par des observateurs peu expérimentés sont toujours surestimées, parfois de plus du double de l'évaluation par des experts.



Figure 2 Aspect caractéristique de décollement de l'épiderme nécrosé.

Une atteinte muqueuse est habituelle (présente chez 85 à 95 % des patients), précédant les lésions cutanées de 1 à 3 jours dans environ un tiers des cas. Les localisations sont par ordre de fréquence l'oropharynx (*fig. 3*), les yeux, les organes génitaux et l'anus. Ces érosions sont douloureuses et responsables d'une hypersialorrhée, de difficultés d'alimentation, de photophobie et de brûlures mictionnelles. Une atteinte systémique avec fièvre élevée est habituelle. Asthénie, douleur cutanée et anxiété sont extrêmes. Une hépatite franche est présente dans environ 10 % des cas.

Même si elle ne fait que confirmer un diagnostic clinique en général évident, la biopsie est indispensable pour prouver un diagnostic qui peut avoir un impact légal ou réglementaire majeur. À l'examen histologique, on observe typiquement une nécrose de la totalité de l'épiderme, se détachant d'un derme peu altéré.

Les complications immédiates de la nécrolyse épidermique sont identiques à celles observées dans les brûlures étendues : pertes liquidiennes importantes conduisant à une hypovolémie sévère avec risque d'insuffisance rénale organique et de défaillance cardiaque, infections systémiques graves, troubles de la thermorégulation, augmentation de la consommation énergétique, et anomalies de la réponse immune.

La régénération d'un épiderme normal est rapide, 15 à 21 jours. Mais en attendant, l'étendue des décollements met en jeu le pronostic vital, surtout en cas d'atteinte muqueuse diffuse touchant la trachée et les bronches, ce qui survient dans environ 20 % des cas et se manifeste par une polypnée.

La radiographie de thorax est initialement normale dans la plupart des cas, les radiographies successives montrant le développement rapide d'un syndrome interstitiel évocateur d'oedème pulmonaire de mauvais pronostic.



Figure 3 Érosions muqueuses.

La nécrose de l'épithélium peut également atteindre le tube digestif. L'endoscopie montre une muqueuse érythémateuse et congestive, des érosions et ulcérations muqueuses ou parfois un aspect de colite pseudo-membraneuse avec fausses membranes. Cette atteinte digestive spécifique, de

mauvais pronostic, est heureusement rare.

L'évolution peut être mortelle dans un tableau de défaillance multiviscérale, avec en particulier un syndrome de dépression respiratoire aiguë dans lequel on a du mal à faire la part du sepsis et de l'atteinte pulmonaire spécifique (les deux étant souvent intriqués).

Étiologie et physiopathologie

Des études d'observation cas-témoins ont établi que la cause la plus fréquente de ces réactions est une « allergie » médicamenteuse, bien établie dans environ 60 % des cas, plausible dans

Les médicaments à « haut risque » de nécrolyse épidermique

Sulfamides anti-infectieux
■ Sulfaméthoxazole-triméthoprim
■ Sulfadiazine
■ Sulfasalazine
■ Sulfafurazole
■ Sulfadoxine
Anticomitiaux
■ Lamotrigine
■ Carbamazépine
■ Phénytoïne
■ Phénobarbital
Anti-inflammatoires non stéroïdiens
■ Phénylbutazone
■ Piroxicam
■ Ténoxicam
■ Méloxicam
Antiviraux
■ Névirapine
Hypo-uricémiant
■ Allopurinol

Tableau 1

environ 30 %. La liste des médicaments impliqués au moins une fois est très longue, mais moins de dix produits rendent compte de près de la moitié des cas survenant en Europe.² Ces médicaments à « haut risque » (*tableau 1*) sont l'allopurinol, les sulfamides anti-infectieux, la névirapine, la carbamazépine, la lamotrigine, le phénobarbital, la phénytoïne, les anti-inflammatoires non stéroïdiens dérivés de l'oxicam.

Parfois, aucun médicament suspect n'est identifié, aucune exposition médicamenteuse n'est retrouvée. Quelques uns de ces cas d'apparence idiopathique ont été expliqués par des infections, en particulier des pneumopathies atypiques à *Mycoplasma pneumoniae*.

Le mécanisme conduisant à la mort par apoptose brutale et disséminée des cellules de l'épithélium de la peau et des muqueuses a longtemps été un mystère. Un phénomène de cytotoxicité lymphocytaire contre des cellules épidermiques reconnues comme étrangères après fixation du médicament inducteur de la réaction sur certaines molécules HLA de classe I est évoqué. Les médiateurs chimiques semblant impliqués dans l'amplification violente et diffuse de l'apoptose restent à mieux caractériser : *tumour necrosis factor* (TNF), FasL, perforine...⁵⁻⁹

Diagnostic

Le diagnostic est clinique, confirmé par l'examen anatomopathologique d'une biopsie cutanée. Il n'y a pas d'anomalie biologique spécifique. Il n'y a pas de critères diagnostiques validés. Les plus couramment utilisés sont :

- éruption diffuse de macules centrées par des bulles ;
- érosions muqueuses touchant au moins deux sites ;
- décollements cutanés superficiels en lambeaux, positivité du signe de Nikolsky ;
- épiderme « nécrosé » sur toute son épaisseur en histologie, immunofluorescence directe négative. L'absence d'un de ces critères diminue fortement (sans l'exclure totalement) la probabilité du diagnostic.

La rareté de la maladie explique qu'elle soit peu connue et qu'il y ait souvent un retard au diagnostic. Il existe des maladies cutanées qui peuvent ressembler à la nécrolyse épidermique.

Avec un début aigu, il faut écarter une épidermolyse staphylococcique du nourrisson, une pustulose exanthématique aiguë généralisée, des brûlures, un érythème bulleux généralisé. Dans tous ces cas, les lésions muqueuses sont absentes ou discrètes, ce qui n'exclut pas le diagnostic de nécrolyse épidermique mais doit le faire mettre en question.

Les dermatoses bulleuses autoimmunes de l'adulte associent parfois des érosions muqueuses étendues (en particulier au cours du pemphigus), mais leur évolution n'est pas aussi aiguë que celle de la nécrolyse épidermique, l'immunofluorescence directe est positive sur la biopsie cutanée.

La nécessité d'une prise en charge rapide et adaptée justifie de demander un avis spécialisé, qui peut être facilement obtenu en urgence par transmission d'images numériques.

Prise en charge

Les patients doivent être transférés d'urgence en unités spécialisées en prenant garde à l'état cutané (gants et draps stériles, éviction d'électrodes adhésives...), en commençant un remplissage vasculaire par solution d'électrolytes. La surveillance de la fréquence respiratoire et de la saturation en oxygène doit être l'une des toutes premières mesures prises aux urgences ou pendant le transport médicalisé. En cas de polypnée franche, il faut réaliser une gazométrie artérielle, car, même si la saturation est presque normale, il peut y avoir déjà une hypoxémie et surtout une hypocapnie qui, dans ce contexte, signent l'atteinte broncho-pulmonaire spécifique. Dans le centre spécialisé, la mise en œuvre d'une thérapeutique symptomatique adaptée (remplissage vasculaire, antiseptie cutanée, pansements non adhésifs) permet seule d'attendre dans les meilleures conditions le temps nécessaire à la cicatrisation spontanée.

Il n'existe pas actuellement de traitement de fond de validité démontrée. La corticothérapie générale reste controversée, divers traitements immunosuppresseurs (cyclophosphamide, ciclosporine, anti-TNF) ont été essayés dans quelques cas, sans preuve convaincante de leur efficacité. Le thalidomide s'est avéré nocif,¹⁰ et les bénéfices des fortes doses d'immunoglobulines intraveineuses, affirmés depuis 1985 n'ont pas été confirmés.¹¹

Le médicament présumé responsable et ses analogues doivent être définitivement contre-indiqués chez le patient atteint. Le cas doit être notifié à la pharmacovigilance. Il faut éviter de favoriser un comportement phobique à l'encontre des médicaments en général. Il n'a jamais été observé de récurrence en dehors de la réintroduction d'un médicament impliqué lors du premier épisode.

Pronostic

Il s'agit d'une maladie très grave, avec un pronostic vital mis en jeu à la phase aiguë. Les séquelles invalidantes sont fréquentes. Globalement, la mortalité est de 20 à 25 % pendant l'hospitalisation. Elle varie de 5 à 10 % en cas de syndrome de Stevens-Johnson à plus de 30 % en cas de nécrolyse épidermique toxique.

Un score prédictif du pronostic a été validé (SCORTEN) [tableau 2]. Il comporte 7 items dont chacun apporte 1 point au score. Ni l'infection par le VIH ni le sida ne sont des facteurs de mauvais pronostic. Un score inférieur à 2 indique un pronostic favorable. Au-dessus de 4, il y a un risque vital majeur.⁴

Le SCORTEN

1 point par item
■ Âge > 40 ans
■ Cancer, hémopathie
■ Détachement > 10 %
■ Pouls > 120 batt/min
■ Bicarbonate < 20 mmol/L
■ Urée > 10 mmol/L
■ Glycémie > 14 mmol/L

Tableau 2 D'après la réf. 4.

Environ la moitié des survivants ont des séquelles de gravité variable. Les plus fréquentes sont des anomalies de la pigmentation cutanée qui s'atténuent avec le temps mais peuvent rester marquées pendant plusieurs années. Les plus graves sont des séquelles oculaires dues à des anomalies du film lacrymal qui protège la surface de l'oeil. Les lésions qui en découlent, sécheresse, douleurs, photophobie, kératite, sont souvent évolutives et peuvent altérer gravement la fonction visuelle. Les séquelles génitales sont surtout redoutables chez les femmes : synéchies, sécheresse, érosions persistantes pouvant conduire à une dyspareunie sévère.

Des manifestations psychologiques évocatrices d'un syndrome de stress post-traumatique ne sont pas rares, mais n'ont jamais été évaluées de façon systématique, ainsi que des anomalies du goût, de la sudation, des ongles et des cheveux. Une phobie des médicaments est fréquente.

Ces multiples séquelles retentissent parfois lourdement sur la qualité de vie et souvent interdisent la reprise d'une vie professionnelle et sociale normale.

Conseil génétique

Le lien entre nécrolyse épidermique et facteurs génétiques prédisposants est en cours d'investigation. Un lien extrêmement fort a été observé entre des phénotypes HLA et la survenue de nécrolyse épidermique à l'allopurinol (HLA*B5801)¹² ou à la carbamazépine (HLA*B1502).³ Le risque varie avec l'origine ethnique.¹³ La rareté de l'accident contribue à une mauvaise valeur prédictive de la présence du HLA « à risque » même dans les pays où l'association est la plus forte. Il s'agit donc de « gènes de prédisposition » dont la présence n'est ni indispensable ni suffisante au développement de la réaction.

En pratique, les cas familiaux sont rarissimes, et les liens génétiques observés sont spécifiques au médicament. Les conseils aux membres de la famille qui semblent adaptés aux connaissances actuelles sont donc :

- aucun test génétique n'est nécessaire dans la famille;
- les sujets apparentés n'ont pas de risque accru de faire le même accident s'ils évitent le médicament incriminé chez leur parent;
- même avec ce médicament précis, le risque est extrêmement faible et pourrait être pris si le médicament était indispensable.

Questions non résolues, état de la recherche

La recherche a progressé rapidement ces dernières années, principalement en Asie (Taiwan, Japon) et en Europe (réseau RegiSCAR en Allemagne, Autriche, France, Israël, Italie et Pays-Bas).

La recherche de laboratoire a porté sur les mécanismes immunologiques et une possible prédisposition génétique. Des progrès très importants ont été accomplis, qui ouvrent des perspectives de traitement, et à plus long terme de prévention (sélection de médicaments à réactivité plus faible, dépistage des personnes à risque).

La recherche clinique a établi la fréquence de la nécrolyse épidermique, évalué le poids de ses causes médicamenteuses, établi les facteurs de pronostic, apprécié la fréquence et la gravité des séquelles, évalué l'impact des traitements utilisés jusqu'à présent en Europe. Le réseau Regiscar a collecté des centaines de prélèvements biologiques.

Les priorités sont aujourd'hui de :

- réduire l'incidence de ces réactions par une utilisation restreinte des médicaments « à haut risque »;
- diminuer la gravité à la phase aiguë et le poids des séquelles par une amélioration de la prise en charge symptomatique, l'évaluation d'un traitement de fond efficace;
- confirmer les progrès qui semblent se dessiner de façon spectaculaire dans le traitement des séquelles oculaires avec l'utilisation de verres scléreaux;
- permettre aux victimes de ces accidents de bénéficier pleinement de la loi sur l'aléa thérapeutique et, en particulier, de la prise en charge des verres scléreaux, très coûteux.

Références

1. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, *et al.* Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993;129:92-6.
2. 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.
3. Chung WH, Hung SI, Hong HS, *et al.* A marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004;428:86.
4. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, *et al.* SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000;115:149-53.
5. Viard I, Wehrli P, Bullani R, *et al.* Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998;282:490-3.
6. Nassif A, Bensussan A, Boumsell L, *et al.* Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1209-15.
7. Nassif A, Moslehi H, Le Gouvello S, *et al.* Evaluation of the potential role of cytokines in toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2004;123:850-5.
8. Azukizawa H, Kosaka H, Sano S, *et al.* Induction of T-cell-mediated skin disease specific for antigen transgenically expressed in keratinocytes. *Eur J Immunol* 2003;33:1879-88.
9. Roujeau JC, Gelard K, Bensussan A. Nécrolyse épidermique, mécanismes de l'apoptose des kératinocytes. *Med Sci (Paris)* 2006;22:188-91.
10. Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, *et al.* Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998;352:1586-9.
11. Faye O, Roujeau JC. Treatment of epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins (IVIg): clinical experience to date. *Drugs* 2005;65:2085-90.
12. Hung SL, Chung WH, Liou LB, *et al.* HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *PNAS* 2005;102:4134-9.
13. Lonjou C, Thomas L, Borot N, *et al.* A marker for Stevens-Johnson syndrome... ethnicity matters. *Pharmacogenomics J* 2006;6:265-8.

Rev Prat 2007 ; 57 : 1165-70