



HAL
open science

La nécrolyse épidermique toxique : le suivi des séquelles sur une série de cas au CHU de Bordeaux

Bénédicte Raspaud

► **To cite this version:**

Bénédicte Raspaud. La nécrolyse épidermique toxique : le suivi des séquelles sur une série de cas au CHU de Bordeaux. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01105303

HAL Id: dumas-01105303

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01105303>

Submitted on 20 Jan 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux

U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2014

N° 89

MÉMOIRE du Diplôme d'Études Spécialisées de Pharmacie tenant lieu de

THÈSE pour l'obtention du

DIPLÔME d'ÉTAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 22 septembre 2014 à Bordeaux par

Bénédicte Raspaud

Née le 06 février 1986 à Bordeaux (33)

**LA NECROLYSE EPIDERMIQUE TOXIQUE :
LE SUIVI DES SEQUELLES SUR UNE SERIE DE CAS
AU CHU DE BORDEAUX**

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Françoise Haramburu

Médecin PH, CHU de Bordeaux

Jury :

| | | |
|--------------------------------------|------------------------------------|-----------|
| Mr le Dr Jean Grellet | Pharmacien MCU-PH, CHU de Bordeaux | Président |
| Mme le Pr Marie-Sylvie Doutre | Médecin PU-PH, CHU de Bordeaux | Juge |
| Mr le Dr Philippe Cestac | Pharmacien MCU-PH, CHU de Toulouse | Juge |
| Mme le Dr Brigitte Milpied | Médecin PH, CHU de Bordeaux | Juge |
| Mme le Dr Amélie Daveluy | Pharmacien PH, CHU de Bordeaux | Juge |

Université de Bordeaux

U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2014

N° 89

MÉMOIRE du Diplôme d'Études Spécialisées de Pharmacie tenant lieu de

THÈSE pour l'obtention du

DIPLÔME d'ÉTAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 22 septembre 2014 à Bordeaux par

Bénédicte Raspaud

Née le 06 février 1986 à Bordeaux (33)

**LA NECROLYSE EPIDERMIQUE TOXIQUE :
LE SUIVI DES SEQUELLES SUR UNE SERIE DE CAS
AU CHU DE BORDEAUX**

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Françoise Haramburu

Médecin PH, CHU de Bordeaux

Jury :

| | | |
|--------------------------------------|------------------------------------|-----------|
| Mr le Dr Jean Grellet | Pharmacien MCU-PH, CHU de Bordeaux | Président |
| Mme le Pr Marie-Sylvie Doutré | Médecin PU-PH, CHU de Bordeaux | Juge |
| Mr le Dr Philippe Cestac | Pharmacien MCU-PH, CHU de Toulouse | Juge |
| Mme le Dr Brigitte Milpied | Médecin PH, CHU de Bordeaux | Juge |
| Mme le Dr Amélie Daveluy | Pharmacien PH, CHU de Bordeaux | Juge |

Remerciements

A Monsieur le Professeur Jean Grellet,

Président du jury,

C'est un grand honneur que vous ayez accepté de présider le jury de cette thèse et je vous en remercie.

Merci également de me donner l'opportunité d'intégrer en tant qu'assistante l'unité de préparations stériles de Pellegrin.

Veillez trouver ici l'expression de mes vifs remerciements et de ma profonde considération.

A Madame le Docteur Françoise Haramburu,

Directrice de thèse,

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de diriger cette thèse. Votre disponibilité, votre savoir, ainsi que vos précieux conseils ont permis de mener à bien la réalisation de ce travail.

Veillez y trouver le témoignage de ma sincère reconnaissance et de ma respectueuse admiration.

A Madame le Docteur Brigitte Milpied,

Co-directrice de thèse,

Je vous remercie pour la confiance que vous avez bien voulu me témoigner en me proposant ce sujet de thèse. Votre enthousiasme, votre spontanéité et vos connaissances m'ont permis de mener à bien ce projet et ce fut un réel plaisir de travailler avec vous.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mes remerciements les plus sincères et de mon profond respect.

A Madame le Professeur Marie-Sylvie Doutre,

Membre du jury,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en participant à ce jury de thèse.

A Madame le Docteur Amélie Daveluy,

Membre du jury,

Tu as accepté avec spontanéité et générosité de prendre part à ce jury et j'en suis très touchée. Merci pour ton soutien, tes conseils, ta gentillesse et ta bonne humeur.

A Monsieur le Professeur Philippe Cestac,

Membre du jury,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

A Nathalie avec qui nous avons commencé ce travail pour un poster. J'ai continué avec la thèse, mais j'espère que l'on pourra finaliser ceci autour d'un beau papier.

Je remercie toute l'équipe du Centre de pharmacovigilance où ce fut très agréable de travailler et où il est toujours sympathique de vous croiser.

Betty, tu m'as été d'une très grande aide lors des multiples retours et relances. Merci mille fois !

Ghada, merci pour ton implication dans ce travail et tes nombreux encouragements.

Hélène G&T et Anne merci pour vos précieux conseils et votre soutien.

Driss, nous n'avons pas pu finalement travailler ensemble mais je tiens à te remercier pour ta franchise et tous tes nombreux conseils que j'écoute chaque fois avec attention.

Audrey, je te remercie de m'avoir appris tant de choses pendant ces 6 mois et aujourd'hui de me faire confiance en me laissant intégrer ton équipe à l'URC. Je suis ravie de pouvoir continuer à travailler et à apprendre avec toi.

Je tiens à remercier tous les assistants qui m'ont encadrée tout au long de mon internat, en particulier : Véro, Martine, Hélène, Arnaud et Anne. Merci pour toutes les connaissances et tous vos précieux conseils. Je retiens un très bon souvenir d'avoir pu travailler avec vous.

Arnaud ou Dr V., merci pour tes nombreux conseils, tes encouragements et encore bravo pour ton parcours !

Merci à Monsieur Marque et à Anne de m'avoir initiée à la stérilisation. Ce fut très agréable de travailler à vos côtés. Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté mon départ anticipé pour l'URC.

A toute l'équipe de l'URC,

Merci pour votre accueil, votre bonne humeur tout au long de ces 6 mois. Travailler avec vous est un grand plaisir. A bientôt !

A mes amies d'enfance, du collège, lycée et fac. Nous sommes aujourd'hui toutes aux quatre coins de la France ou du monde mais l'amitié reste la plus forte.

Tous mes amis internes, les toulousains et les bordelais, merci pour ces quatre belles années d'internat.

Les Réunionnais, merci pour votre accueil, votre gentillesse et votre bonne humeur. Je garde un excellent souvenir de ces 6 mois sur votre île et c'est grâce à vous.

Mes coloc et amis z'oreilles, je suis ravie de vous avoir rencontrés là-bas et de continuer à vous voir régulièrement. A très vite autour d'un rhum Charrette !

A ma famille,

A mes parents, un grand merci pour tout ce que vous faites pour nous au quotidien. Vous m'avez soutenue et encouragée lors des différents choix de parcours que j'ai pu prendre et je vous en suis infiniment reconnaissante.

Mes différents stages vous ont permis de voyager un peu plus et je n'en garde que de bons souvenirs.

Jérémy, Benjamin et Corentin, pas facile parfois de s'imposer entre vous trois mais c'est génial de vous avoir comme frères.

Bérengère, tu es la belle-sœur idéale à avoir, merci pour ton enthousiasme et ta bonne humeur sans faille.

André, je te remercie sincèrement pour ton aide, tes conseils et tes critiques qui m'ont permis d'avancer plus vite. Même si je n'en doutais pas, cela m'a rappelé que tu es le Professeur parfait !

Colombe, ma cousine, je suis très fière de toi et de ton parcours. Une qui commence et l'autre qui finit... J'espère que l'internat va autant te plaire qu'il m'a plu mais je suis sûre que tu ne seras pas déçue de cette expérience et j'espère à nouveau pouvoir travailler avec toi.

A mes grands-parents, Granny et Grampy, merci pour votre soutien, votre générosité, votre gentillesse et votre bonne humeur. Je vous embrasse fort.

Mamie et Papy, vous me manquez.

A Guillaume, je ne te remercierai jamais assez pour ta patience, ta compréhension et ton soutien qui me sont irremplaçables. Merci pour ces moments uniques et ceux à venir.

Table des matières

| | |
|--|----|
| Introduction : La nécrolyse épidermique toxique | 9 |
| État de la question | 10 |
| 1. Définition | 10 |
| 2. Épidémiologie | 12 |
| 3. Étiologie | 13 |
| 4. Physiopathologie | 15 |
| 5. Signes cliniques | 19 |
| 6. Diagnostic..... | 21 |
| 7. Prise en charge | 22 |
| 8. Pronostic | 23 |
| Objectifs de l'étude | 26 |
| 1. Objectif principal..... | 26 |
| 2. Objectifs secondaires..... | 26 |
| Méthodes | 27 |
| 1. Population de l'étude..... | 27 |
| 2. Données recueillies | 27 |
| Résultats | 29 |
| 1. Cas identifiés | 29 |
| 1.1. Données du Centre de pharmacovigilance..... | 29 |
| 1.2. Données du service de Dermatologie | 29 |
| 1.3. Données du PMSI..... | 30 |
| 2. Caractéristiques de la population | 32 |
| 3. Épidémiologie | 33 |
| 4. Prise en charge initiale | 33 |
| 4.1. Service d'admission et durée d'hospitalisation..... | 33 |
| 4.2. Traitement..... | 34 |
| 4.3. Mode de sortie | 34 |
| 5. Données cliniques à la phase aiguë | 35 |
| 6. Étiologie médicamenteuse..... | 37 |
| 7. Données sur le diagnostic..... | 38 |
| 8. Données sur le suivi au CHU de Bordeaux..... | 38 |
| 9. Données sur le suivi à long terme | 39 |
| 9.1. Statut socio-professionnel..... | 40 |
| 9.2. Différents types de séquelles et traitements..... | 40 |
| 9.3. Les consultations par des spécialistes | 45 |
| 9.4. Les hospitalisations depuis la phase aiguë | 45 |
| 9.5. Les interventions chirurgicales pour NET..... | 45 |
| 9.6. Aspect psychologique | 46 |

| | |
|---|----|
| Discussion | 47 |
| 1. Caractéristiques méthodologiques de l'étude | 47 |
| Fenêtre spatio-temporelle de l'étude | 47 |
| Identification des cas de NET d'étiologie médicamenteuse | 47 |
| Confirmation du diagnostic | 48 |
| Codage des notifications | 48 |
| Mode de suivi et retour des questionnaires | 48 |
| Échantillonnage | 49 |
| 2. Comparaison des résultats avec les données de la littérature | 49 |
| 2.1. Caractéristiques de la population | 49 |
| 2.2. Épidémiologie | 50 |
| 2.3. Données concernant la phase aiguë | 50 |
| Diagnostic / pronostic | 50 |
| Lésions | 52 |
| Prise en charge | 55 |
| 2.4. Étiologie médicamenteuse | 56 |
| 2.5. Devenir des patients | 56 |
| Suivi | 56 |
| Les différentes séquelles et leurs traitement..... | 57 |
| Conclusion | 62 |
| Références bibliographiques | 63 |
| Annexes | 70 |

Liste des abréviations

| | |
|-------|--|
| AAH | Allocation aux adultes handicapés |
| AINS | Anti-inflammatoire non-stéroïdien |
| DRESS | <i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i> |
| CHU | Centre Hospitalier Universitaire |
| EP | Erythème polymorphe |
| GVH | <i>Graft versus host</i> |
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| NET | Nécrolyse épidermique toxique |
| PEAG | Pustulose exanthématique aiguë généralisée |
| PMSI | Programme de médicalisation des systèmes d'information |
| PNDS | Protocole national de diagnostic et de soins |
| SC | Surface cutanée |
| SDRA | Syndrome de détresse respiratoire aiguë |
| SDPT | Syndrome de stress post-traumatique |
| SJS | Syndrome de Stevens-Johnson |
| SSR | Soins de suite et de réadaptation |
| SSSS | <i>Staphylococcal scalded skin syndrome</i> |
| TNF | <i>Tumor necrosis factor</i> |
| VIH | Virus de l'immunodéficience humaine |

Introduction : La nécrolyse épidermique toxique

Le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), décrit en 1922 (1) et le syndrome de Lyell, identifié en 1956 (2) sont deux formes de nécrolyse épidermique toxique (NET) qui diffèrent par la surface de décollement cutané, facteur majeur de gravité (3). La NET est considérée comme la plus grave des toxidermies, avec mise en jeu du pronostic vital à la phase aiguë. Elle est caractérisée par un décollement épidermique bulleux d'apparition et d'extension rapides. Il s'agit d'une maladie rare, avec un taux d'incidence de 2 cas par million d'habitants et par an (4), due le plus souvent à un médicament et dont l'incidence augmente avec l'âge (5). Les anticonvulsivants, les sulfamides, et les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) sont les médicaments le plus souvent en cause, mais de nombreux autres ont aussi été impliqués (6). La physiopathologie encore mal connue repose sans doute sur un phénomène de cytotoxicité lymphocytaire dirigée contre les cellules épidermiques (7).

La NET est responsable d'une morbi-mortalité élevée : le taux de mortalité global est de 22 % (8) et les séquelles à long terme sont fréquentes. La gravité de la NET impose un diagnostic et une prise en charge rapides dans une unité de soins spécialisés avec arrêt de l'agent causal.

Le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) de la NET, diffusé en 2010 par la Haute Autorité de Santé (HAS), permet une prise en charge et un suivi des malades de façon optimale. Le suivi doit inclure le dépistage et le traitement des séquelles par des spécialistes, en liaison avec le médecin traitant et le centre de référence ou de compétences. Ce suivi reste toutefois dépendant de la sévérité des séquelles et est le plus souvent pluridisciplinaire.

Après avoir rappelé les caractéristiques générales de cette affection : les données épidémiologiques, la physiopathologie, les signes cliniques, le diagnostic, la prise en charge et les complications, nous aborderons une étude des cas hospitalisés au CHU de Bordeaux entre 2007 et avril 2013, avec comme objectif principal l'évaluation des séquelles éventuelles de la NET et leurs répercussions sur la vie des malades en 2014. Enfin, nous discuterons les résultats observés par rapport aux données antérieures de la littérature.

État de la question

1. Définition

La nécrolyse épidermique toxique (NET) comprend les syndromes de Stevens-Johnson (SJS) et de Lyell, ainsi que les formes intermédiaires.

C'est une maladie dermatologique aiguë grave, plus précisément une toxidermie, c'est à dire une dermatose consécutive le plus souvent à l'administration de médicaments et caractérisée par la destruction brutale de la couche superficielle de la peau (épiderme) et des muqueuses (épithélium). La mortalité est élevée durant la phase aiguë et les séquelles à long terme sont fréquentes.

Historiquement, le syndrome de Stevens-Johnson a été identifié en 1922 par deux dermatologues américains, A.M. Stevens et F.C. Johnson. Ils ont décrit ce syndrome cutanéomuqueux aigu chez deux jeunes garçons présentant une éruption cutanée disséminée fébrile associée à une stomatite érosive et une atteinte oculaire sévère (1).

Ce syndrome est une maladie cutanéomuqueuse grave, parfois fatale, pouvant être d'étiologie médicamenteuse ; il est cliniquement distinct de l'érythème polymorphe majeur qui a, dans la plupart des cas, une origine infectieuse (3, 9-10).

Le syndrome de Lyell, en anglais *toxic epidermal necrolysis*, a été décrit plus tard, en 1956, par le dermatologue écossais A. Lyell, à partir de quatre patients à l'aspect « ébouillanté, sans histoire de brûlure » qu'il avait vus au cours des sept dernières années (2). Ces quatre patients présentaient trois affections totalement distinctes : un érythème pigmenté fixe généralisé, une épidermolyse staphylococcique d'origine « toxinique » (*staphylococcal scalded skin syndrome* ou SSSS) et ce qu'il nomma une nécrolyse épidermique toxique (ou NET) appelée ensuite, d'ailleurs à sa confusion, syndrome de Lyell. A. Lyell mit en évidence l'existence paradoxale d'une nécrose de toute l'épaisseur de l'épiderme sur des surfaces étendues et il nota qu'il n'y avait ni altération des vaisseaux du derme, ni infiltrat cellulaire.

Le terme « nécrolyse » combine l'aspect clinique d'« épidermolyse » et l'aspect histopathologique caractéristique de « nécrose ». Le terme « toxique » correspond à toxémie, c'est à dire à la circulation d'une toxine non identifiée que l'on pensait à l'époque être responsable de la nécrose et de l'épidermolyse. Il décrivit aussi une atteinte muqueuse et il

nota qu'il y avait très peu d'inflammation du derme, une caractéristique qui a été plus tard appelée « *dermal silence* » (11). Cela permet de faire le diagnostic différentiel avec d'autres maladies bulleuses, caractérisées par un infiltrat inflammatoire net, telles que l'érythème polymorphe, la dermatite herpétiforme et la pemphigoïde bulleuse. Bien que l'origine de la « toxine » n'ait pas été évidente, il est maintenant établi qu'il s'agit bien d'un effet indésirable de certains médicaments (2).

Très rapidement, les dermatologues ont cherché à connaître quelles étaient les relations entre le SJS et le syndrome de Lyell. En effet, ces deux maladies présentaient indiscutablement des points communs : un certain nombre de caractères convergents avec une atteinte cutanéomuqueuse souvent superposable, une évolution possible d'un SJS sévère vers un syndrome de Lyell par confluence des lésions initiales et une possible association chez un même malade de lésions en cocarde et d'épidermolyse proprement dite. De plus, les mêmes médicaments pouvaient être responsables de ces deux maladies dermatologiques. Ces arguments cliniques ont donc fait envisager l'existence d'un spectre de syndromes partageant la même étiologie médicamenteuse et regroupant l'érythème polymorphe, le SJS et le syndrome de Lyell (12).

Une classification clinique établie par un groupe d'experts et unanimement acceptée a permis d'individualiser cinq entités à partir de critères cliniques : l'érythème polymorphe bulleux, le SJS, le syndrome frontière SJS/Lyell, le Lyell avec macules et le Lyell sans macules (3).

Le SJS et le syndrome de Lyell sont considérés comme deux extrémités d'un même spectre de réactions cutanées de sévérité croissante en fonction de la surface de décollement cutané (13). En effet, Bastuji-Garin *et al.* (3) ont proposé de classer les NET en trois groupes, en fonction de la surface cutanée (SC) atteinte. On utilise le nom de syndrome de Lyell pour les formes les plus étendues ($SC > 30\%$) et celui de syndrome de Stevens-Johnson pour les formes limitées ($SC < 10\%$) de nécrolyse épidermique qui peuvent le rester ou progresser vers un syndrome de Lyell (3). Entre ces deux syndromes distincts, existe un syndrome de chevauchement, encore appelé forme ou syndrome frontière, caractérisé par une atteinte cutanée de 10 à 30 % (Figure 1).

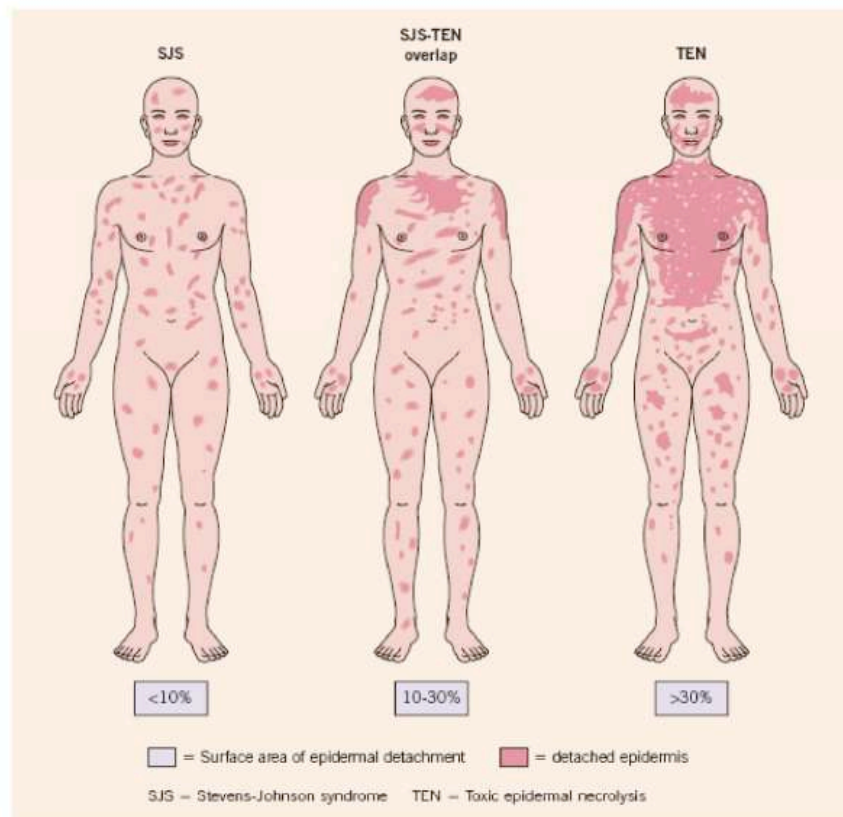


Figure 1 : Représentation du SJS, de la forme frontière SJS-Lyell et du syndrome de Lyell montrant la surface cutanée décollée (d'après Harr and French, 2010 (14))

La sévérité (pourcentage de décollement cutané) est étroitement corrélée au taux de mortalité observé, ce dernier allant de 5 à 10 % pour le SJS à plus de 30 % pour le syndrome de Lyell (15). Le taux de mortalité global a été récemment rapporté à 22 % (8).

2. Épidémiologie

La nécrolyse toxique épidermique est une maladie très rare et représente environ 2 cas par million d'habitants et par an en Europe (4). En France, elle reste exceptionnelle, avec environ 120 cas par an. En 1996, en Allemagne de l'Ouest et Berlin, le taux d'incidence de la NET a été estimé à 1,89 cas par million d'habitants et par an (16). La Grenade *et al.* rapportent des résultats similaires avec 1,9 cas par million d'habitants et par an sur la base des données de notification spontanées de la Food and Drug Administration aux États-Unis (17). Un taux d'incidence plus faible a été retrouvé par Chan *et al.* (18) à Singapour, estimé à 1,4 cas par million d'habitants et par an.

Les adultes sont plus fréquemment atteints que les enfants (19) avec une augmentation du risque au delà de la quarantaine. L'incidence est un peu plus élevée chez les femmes que chez les hommes avec un rapport de 3/2 à 2/1 suivant les auteurs (5). Enfin, le SJS est plus fréquent que le syndrome de Lyell, dans un rapport de 3/1 (19).

Les patients les plus à risque sont ceux ayant un génotype acétyleur lent, les sujets immunodéprimés (infection à VIH, lymphome) et les patients atteints de tumeurs cérébrales, sous radiothérapie (20-21).

Certaines maladies infectieuses peuvent avoir un impact sur le taux d'incidence de la NET. Cela a été montré pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), où le taux d'incidence annuelle est approximativement 100 à 1000 fois plus élevé que dans la population générale, avec environ 1 cas pour mille par an dans la population infectée par le VIH (4).

D'autres facteurs pouvant avoir un impact sur le taux d'incidence de NET ont également pu être identifiés, tels que des différences régionales en matière de prescription de médicaments, la susceptibilité génétique des patients (système HLA), la coexistence d'un cancer ou encore une radiothérapie concomitante (22-23).

La survenue de la NET chez un patient ayant une aplasie sévère après greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques a également été rapportée (24).

Le SJS et le syndrome de Lyell se manifestent plus fréquemment chez les patients traités par radiothérapie et chez ceux présentant plusieurs maladies, notamment celles activant le système immunitaire telles que les collagénoses, les néoplasies et la réaction aigüe du greffon contre l'hôte où la nécrolyse épidermique est la manifestation cutanée la plus sévère (19, 25-26).

3. Étiologie

Dans la quasi-totalité des cas, les SJS et les syndromes de Lyell ont une étiologie médicamenteuse identifiée. Le syndrome de Lyell est presque exclusivement dû à des médicaments (13).

L'origine infectieuse, pouvant être liée à un agent bactérien ou viral, a été occasionnellement mise en cause, dans la survenue de NET, particulièrement dans les cas de SJS. Les infections à *Mycoplasma pneumoniae* ont été signalées comme étiologie du SJS et restent toutefois exceptionnelles. De plus, le virus *Herpes simplex* a été mis en cause dans plusieurs cas de SJS, surtout chez les enfants (27). Quelques cas isolés décrivent le lupus érythémateux (28) ou la réactivation d'*Herpes simplex* comme des causes possibles de SJS (29).

Les autres cas restent idiopathiques, parfois peut-être par défaut d'identification d'un médicament en cause.

Ainsi, plusieurs études cas-témoins ont montré que la cause la plus fréquente de NET est médicamenteuse, bien établie dans environ 60 % des cas et plausible dans environ 30 % (15). La liste des médicaments incriminés au moins une fois est très longue, mais moins de dix médicaments rendent compte de près de la moitié des cas survenus en Europe (4).

Il s'agit dans la plupart des cas des mêmes médicaments et les plus fréquents sont des anticonvulsivants, des antibiotiques et des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) (Tableau I).

En ce qui concerne les antibiotiques, les sulfamides et en particulier le co-trimoxazole (association sulfaméthoxazole-triméthoprim) sont le plus souvent en cause. D'autres antibiotiques ont également été identifiés, tels que aminopénicillines, quinolones, céphalosporines, tétracyclines et antifongiques imidazolés. Pour les antibiotiques, le risque de développer une NET est plus élevé au cours de la première semaine de traitement alors qu'avec les anticonvulsivants aromatiques, il est maximum pendant les 2 premiers mois de traitement (13). Pour la plupart des médicaments à « haut risque » destinés à une administration à long terme, le risque de développer une NET est élevé dans les deux premiers mois de traitement (4).

L'implication du médicament est très probable lorsque l'apparition des symptômes a lieu entre 5 et 21 jours après le début du traitement.

Dès qu'il est identifié, le médicament en cause doit être arrêté immédiatement et ensuite contre-indiqué. La réexposition ultérieure au médicament peut provoquer en effet une réaction encore plus grave.

Tableau I : Médicaments à « haut risque » de nécrolyse épidermique (d'après Roujeau, 2007 (15))

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

4. Physiopathologie

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 inconnu. Il a toutefois été suggéré l'existence d'un phénomène de cytotoxicité lymphocytaire dirigée contre les cellules épidermiques, reconnues comme étrangères après fixation du médicament inducteur de la réaction sur certaines molécules HLA de classe I.

La fréquence des étiologies médicamenteuses a d'abord fait évoquer l'hypothèse d'une toxicité directe des médicaments en cause. Mais cette hypothèse a été rapidement écartée devant l'absence de relation nette avec la posologie et surtout la chronologie de l'effet indésirable. En effet, la réaction commence le plus souvent entre 5 à 21 jours après le début du traitement, alors que les cas de récurrence sont tous survenus dans les 2 à 3 jours suivant une nouvelle exposition au médicament causal. Cette réaction accélérée est incompatible avec une

toxicité directe mais très évocatrice d'un phénomène de mémoire immunologique et donc d'une réponse lymphocytaire spécifique.

Dans les années 80, des cas de NET après greffe de moelle osseuse allogénique dans le cadre d'une réaction aiguë du greffon contre l'hôte (aGVH) ont été rapportés par Merot *et al.* (30)

Quelle que soit la cause initiale, une réaction immunitaire dirigée contre les cellules épidermiques pourrait donc conduire à un aspect clinique de NET.

Dans les années 90, des techniques d'immuno-marquage de la membrane lymphocytaire sur des biopsies cutanées de NET ont été réalisées par plusieurs équipes. Les résultats ont montré qu'il existait un infiltrat lymphocytaire dans le derme et l'épiderme, plus important que ce que laissaient voir les colorations d'histologie conventionnelle. Ces lymphocytes en excès correspondaient à des lymphocytes T, en majorité CD4+ (T auxiliaires) dans le derme et surtout CD8+ (T cytotoxiques) dans l'épiderme (31-32). Ces observations suggéraient que la destruction de l'épiderme pouvait être provoquée par des lymphocytes cytotoxiques comme dans une GVH (33).

En 1996, il a été suggéré que la mort des cellules épidermiques de la NET était due à une apoptose diffuse (34). Cela a été confirmé par d'autres équipes mais le mécanisme d'action de cette apoptose a rapidement été sujet à des controverses.

Le premier médiateur incriminé a été le TNF α (*tumor necrosis factor α*) retrouvé en concentration élevée au site des lésions par immuno-marquage dans l'épiderme (35), dans le liquide de bulles (36) et dans le sang des malades (37). Un essai clinique comparatif en double insu avec le thalidomide, puissant anti-TNF α , a été mis en place à partir de cette hypothèse, mais a été prématurément arrêté devant la surmortalité significative des patients traités par thalidomide (37). L'implication possible du TNF α n'a cependant pas été complètement exclue malgré ce résultat clinique négatif.

Ensuite, l'apoptose de la NET a été attribuée à Fas (CD95), récepteur membranaire de mort programmée et à son ligand, Fas-L (CD95L). L'équipe de Lars French à Genève a en effet montré que des fragments d'épiderme nécrosé de malades atteints de NET induisaient *in vitro* l'apoptose de la lignée lymphocytaire T, très sensible à l'apoptose médiée par Fas (38). Les cellules épidermiques expriment anormalement Fas-L sur leur membrane et l'apoptose des kératinocytes est inhibée par un anticorps bloquant Fas (Figure 2). La même étude trouve des concentrations anormalement élevées de Fas-L soluble (sFas-L) dans le sérum de malades atteints de NET ; elle montre également que des kératinocytes en culture, exprimant normalement Fas, entrent en apoptose sous l'effet de Fas-L recombinant (38). Ces résultats

ont été considérés comme la preuve du rôle essentiel de Fas dans l'apoptose de la NET : l'hypothèse privilégiée était alors celle d'une apoptose contagieuse conduisant au « suicide collectif » des kératinocytes, qui expriment simultanément Fas et son ligand.

Cette hypothèse a rapidement entraîné la mise en place d'un essai clinique avec des immunoglobulines humaines qui ont une activité anti-Fas. Dix patients ont été traités par de fortes doses d'immunoglobulines humaines ; les premiers résultats ont été considérés comme positifs et très encourageants (38). Cependant, ils n'ont pas été confirmés par les études ultérieures (39-41).

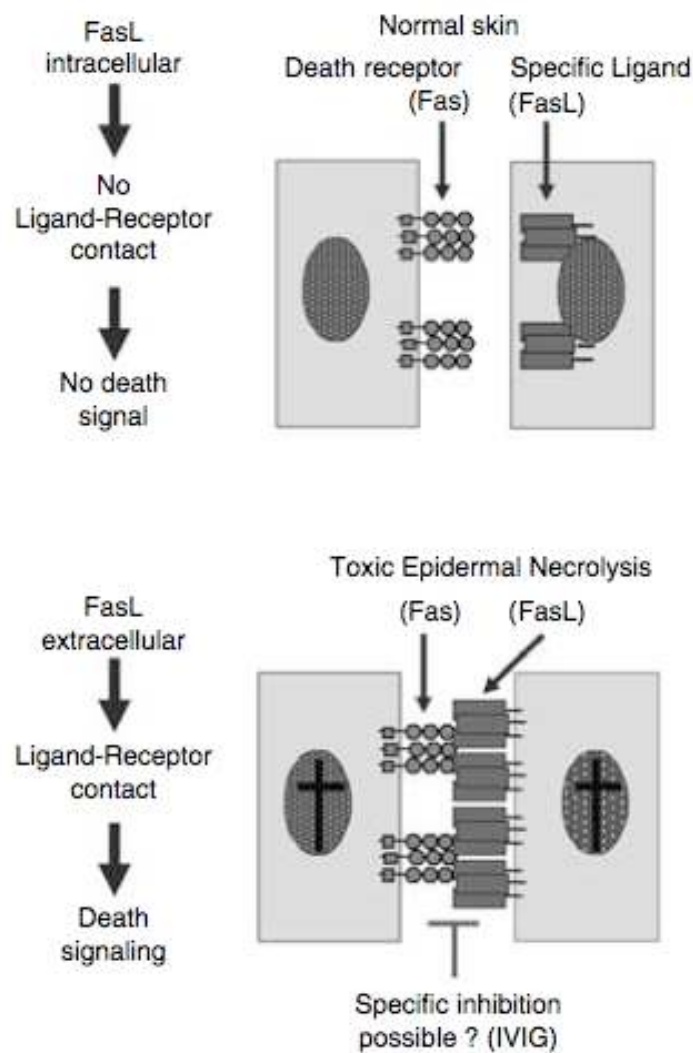


Figure 2 : Schéma du mécanisme d'apoptose des kératinocytes médiée par Fas dans les NET et du mécanisme potentiel de l'inhibition de l'apoptose par immunoglobulines IV ((13) avec la permission de l'auteur et de l'éditeur)

- Partie supérieure : épiderme normal: faible expression Fas-L et localisation intracellulaire empêchant la liaison de Fas et donc le déclenchement de l'apoptose des kératinocytes.
- Partie inférieure : NET: forte expression Fas-L par les kératinocytes, interaction avec Fas à la surface des cellules conduisant à l'apoptose des kératinocytes.

Par ailleurs, des résultats contradictoires ont été obtenus sur le rôle de Fas-Fas-L. En effet, certains auteurs ne retrouvent pas la présence de Fas-L sur les cellules épidermiques mais du sFas-L dans le sérum des malades de NET (42).

De plus, l'expression de Fas n'est pas retrouvée constamment dans l'épiderme lésionnel de NET et sa présence est le plus souvent limitée aux seules cellules basales (43).

D'autres auteurs ont suggéré que l'expression de Fas-L sur la membrane des kératinocytes était plus un mécanisme de défense contre les cellules inflammatoires qu'une source de dissémination de l'apoptose dans l'épiderme (44).

Enfin, une cytotoxicité spécifique du médicament incriminé a été mise en avant (45-46).

Cette cytotoxicité est identique à celle induite par des lymphocytes T cytotoxiques classiques : restriction par les molécules HLA de classe I et médiation par le système perforine/granzyme. Sans aucune stimulation préalable, ces lymphocytes T cytotoxiques tuent, en présence du médicament, aussi bien les kératinocytes que les lymphocytes autologues. À la différence des cellules cibles lymphocytaires, les kératinocytes ne sont sensibles à la lyse qu'après activation par l'interféron γ (IFN γ), qui permet d'augmenter significativement l'expression des molécules HLA de classe I. Au site des lésions, on retrouve donc des cellules effectrices identiques à celles d'un rejet aigu de greffe ou d'une GVH aiguë. L'originalité est celle d'une réaction spécifique du médicament et non des molécules HLA allogéniques.

Au cours de la NET, les réactions enregistrées semblent fortement liées à certaines molécules HLA de classe I, relativement rares, sans doute variables selon le médicament en cause, comme cela a été suggéré par deux publications montrant une association extrêmement forte entre la nécrolyse épidermique et HLA B15*02 pour la carbamazépine (47) et B*5801 pour l'allopurinol (48). Le médicament pourrait se fixer à ces molécules au sein de l'épiderme et déclencher alors une réaction « allogénique » à un HLA qui n'est plus reconnu comme appartenant au soi, expliquant la violence de la réponse des lymphocytes T cytotoxiques. L'IFN γ produit par ces lymphocytes T augmenterait la sensibilité à la lyse des kératinocytes devenus « étrangers », entraînant la production de TNF α par les kératinocytes et l'expression de Fas-L sur leur membrane. Il est ainsi probable que, plutôt que de participer uniquement au « suicide collectif » des cellules épidermiques, le TNF α et Fas-L pourraient contribuer à la limitation du processus en induisant l'apoptose des lymphocytes cytotoxiques. Si cela se confirmait, il pourrait être plus dangereux qu'utile de traiter la NET en cherchant à inhiber le TNF α ou Fas-L. L'approche thérapeutique de la NET s'orienterait alors plutôt vers la neutralisation fonctionnelle des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques du médicament (7).

5. Signes cliniques

La phase aiguë du SJS et du syndrome de Lyell d'origine médicamenteuse survient habituellement 1 à 3 semaines après le début du traitement. Il y a généralement des prodromes non spécifiques, avec fièvre et symptômes pseudo-grippaux, un à trois jours avant l'apparition des lésions cutanéomuqueuses.

Les aspects très précoces ressemblent à une éruption virale ; d'ailleurs, un diagnostic de varicelle est parfois le premier suspecté mais les érosions des muqueuses, les douleurs et la fièvre sont des éléments montrant qu'il ne s'agit pas d'un tableau banal. Ainsi, la succession rapide de nouveaux symptômes et/ou signes a une valeur d'alerte majeure.

Une éruption maculeuse ou morbilliforme apparaît tout d'abord, parfois sur le scalp, le cou et le thorax puis sur les extrémités. Elle s'étend rapidement à l'ensemble du tégument, avec une prédominance sur le tronc et la partie proximale des membres. Les lésions sont souvent douloureuses à la palpation et peuvent être accompagnées d'un signe de Nikolsky, correspondant à un décollement cutané provoqué par le frottement appuyé de la peau saine. Ce dernier est donc présent si une pression sur l'épiderme induit un décollement, mais n'est en aucun cas spécifique de la NET. En effet, ce signe peut être retrouvé lors de maladies cutanées bulleuses auto-immunes. Rapidement, les lésions s'étendent et continuent de progresser pendant 4 à 5 jours. Elles sont souvent confluentes, plus fréquemment dans le syndrome de Lyell que dans le SJS. De grandes bulles flasques se forment, se rompent et deviennent nécrotiques.

Une atteinte des muqueuses est habituelle, présente dans plus de 90 % des cas et peut survenir avant ou simultanément à l'éruption. Dans environ un tiers des cas, elle précède les lésions cutanées d'un à trois jours. Les localisations sont, par ordre de fréquence décroissante, l'oropharynx, les yeux, les organes génitaux et l'anus. Douleurs, sensation de brûlure ainsi qu'érythème et œdème en sont les signes annonciateurs. Ensuite, apparaissent des bulles qui se rompent et forment des érosions hémorragiques couvertes d'une pseudo-membrane. Ces érosions douloureuses sont responsables d'hypersialorrhée et de dysphagie.

L'atteinte oculaire à la phase aiguë est fréquente et peut se compliquer de chémosis, conjonctivite purulente, photophobie, érosion de la cornée, lésions cicatrisantes, formation de pseudo-membranes, symblépharon, ulcères cornéens et uvéite antérieure (49-50). En général, si l'atteinte oculaire à la phase aiguë est très sévère, le risque de développer des séquelles est important.

Les lésions génito-urinaires peuvent entraîner infection, brûlures mictionnelles, rétention urinaire, phimosis chez les hommes et synéchies vaginales chez les femmes qui nécessiteront parfois un traitement chirurgical (19).

L'extension viscérale est plus fréquente dans le syndrome de Lyell que dans le SJS et touche souvent les voies respiratoires et l'appareil digestif (51-52).

Au niveau pulmonaire, les signes retrouvés sont toux persistante, obstruction bronchique, pneumonie, pneumothorax et syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).

Au niveau digestif et hépatique, les complications sont diarrhée, douleurs abdominales, perforation et hépatite. Une hépatite est présente dans environ 10 % des cas (52-53) et peut être le résultat d'une atteinte hépatique due au médicament, d'un sepsis ou d'un choc.

Une atteinte systémique avec fièvre élevée est habituelle. Asthénie, douleur cutanée et anxiété sont importantes.

A la phase d'état, la nécrolyse épidermique réalise typiquement dans les régions atteintes un décollement épidermique en « linge mouillé ». Tout traumatisme « arrache » des lambeaux d'épiderme (signe de Nikolsky) et fait place à un derme rouge suintant. L'épiderme est à nu sur le visage et aux points de pression, laissant des lésions érosives rouges et suintantes. La totalité du corps 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 surveillance. Seule la peau nécrosée, déjà décollée (bulles, érosions) ou décollable (signe de Nikolsky), devrait être incluse dans l'évaluation des lésions cutanées (54). Elle s'exprime en pourcentage de la surface cutanée totale et est difficile à mesurer. Les valeurs calculées par des observateurs peu expérimentés sont toujours surestimées, parfois de plus du double de l'évaluation par des experts.

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

La régénération d'un épiderme normal est rapide, de 15 à 21 jours. Mais, en attendant cette

régénération, 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 du thorax est initialement normale dans la plupart des cas et les radiographies ultérieures peuvent montrer le développement rapide d'un syndrome interstitiel évocateur d'œdème pulmonaire qui est de mauvais pronostic.

La nécrose de l'épithélium peut également atteindre le tube digestif. L'endoscopie montre alors une muqueuse érythémateuse et congestive, des érosions et ulcérations des muqueuses ou parfois un aspect de colite pseudomembraneuse. Cette atteinte digestive spécifique, de mauvais pronostic, est heureusement rare.

L'évolution peut être mortelle devant un tableau de défaillance multiviscérale, avec en particulier un SDRA dans lequel on a du mal à faire la part de l'infection et de l'atteinte pulmonaire spécifique, les deux étant souvent intriquées. La septicémie est une cause fréquente de mortalité et peut survenir précocement ou tardivement durant l'évolution de la maladie.

6. Diagnostic

Le diagnostic est en premier lieu clinique et confirmé par l'examen anatomo-pathologique de la biopsie cutanée. En effet, 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.

L'examen clinique retrouve des signes typiques tels que des zones de macules érythémateuses et livides sur la peau, sur laquelle un signe de Nikolsky peut être induit par une pression mécanique, suivi de l'apparition d'un décollement de l'épiderme caractérisé par le développement de bulles. Pour distinguer le SJS, la forme frontière ou intermédiaire et le syndrome de Lyell, la surface cutanée de décollement est le principal facteur discriminant. L'atteinte des muqueuses est également très importante pour le diagnostic.

Les signes cliniques les plus couramment rencontrés sont :

- éruption diffuse de macules centrées par des bulles,
- érosion des muqueuses touchant au moins deux sites,
- décollements cutanés superficiels en lambeaux, présence du signe de Nikolsky.

L'examen histologique montre un clivage dermo-épidermique par nécrose de la totalité de l'épiderme avec un derme peu altéré et une infiltration modérée de cellules mononucléées sans altération vasculaire.

Il n'y a pas d'anomalie biologique spécifique retrouvée ni de critère diagnostique validé.

La rareté de la maladie explique qu'elle soit peu connue et qu'il y ait parfois un retard au diagnostic. Les diagnostics différentiels sont nombreux et incluent une variété de réactions cutanées telles que : l'épidermolyse staphylococcique, la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), les brûlures, l'érythème polymorphe, la pemphigoïde paranéoplasique mais aussi la pemphigoïde bulleuse ou vulgaris et la dermatose bulleuse à IgA linéaires. Dans tous ces cas, les lésions des muqueuses sont absentes ou discrètes, ce qui ne doit pas faire exclure le diagnostic de NET mais doit le faire remettre en question.

L'examen histologique, y compris l'analyse en immunofluorescence directe de la biopsie de la peau, est également important afin d'éliminer les diagnostics différentiels tels que les maladies auto-immunes bulleuses, l'érythème pigmenté fixe, la PEAG et, en raison de sa rareté chez les adultes, l'épidermolyse staphylococcique.

7. Prise en charge

La prise en charge consiste tout d'abord à faire un diagnostic précoce, à identifier et arrêter l'agent causal. L'évaluation de la surface cutanée atteinte est également importante. Les patients doivent être transférés d'urgence en unités spécialisées (services des brûlés, soins intensifs, service spécialisé de dermatologie) en prenant garde à l'état cutané. En effet, le SJS et le syndrome de Lyell pouvant mettre en jeu le pronostic vital, le traitement symptomatique est donc un élément primordial. Une étude multicentrique menée aux États-Unis dans 15 unités régionales des brûlés et ayant inclus 199 patients hospitalisés, a montré que le taux de survie était significativement plus élevé chez les patients hospitalisés dans une unité pour les brûlés dans les 7 jours suivant le début des signes de la NET par rapport aux patients admis après 7 jours (taux de mortalité : 29,8 *versus* 51,4 % ($p < 0,05$)) (55). Ces résultats ont été confirmés par d'autres études (56-57).

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 service spécialisé, la mise en œuvre d'un traitement symptomatique adapté, avec remplissage

vasculaire par solution d'électrolytes, antiseptie cutanée, pansements non adhésifs, apport nutritionnel et maintien de la température ambiante, permet d'attendre, dans les meilleures conditions, le temps nécessaire à la cicatrisation spontanée.

Actuellement, il n'existe pas de traitement de fond dont l'efficacité ait été démontrée. De nombreux médicaments différents ont été utilisés, avec des résultats variables. 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 (37) et les bénéfices de fortes doses d'immunoglobulines intraveineuses n'ont pas été confirmés (58).

Ainsi, le meilleur traitement de la NET, actuellement, reste l'arrêt précoce du médicament présumé responsable qui doit être définitivement contre-indiqué.

8. 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 SJS et à plus de 30 % en cas de syndrome de Lyell. Les causes de décès les plus fréquentes sont une septicémie et une défaillance multi-viscérale ; les autres causes de décès sont une embolie pulmonaire, un SDRA, une insuffisance cardiaque et rénale.

Afin d'estimer le pronostic avec le plus de précision possible, une évaluation par l'échelle SCORTEN a été proposée par Bastuji-Garin *et al* (54). Cette échelle permet d'établir un score de sévérité spécifique de la maladie et est un indicateur relativement précis de la mortalité. Elle comporte 7 items qui évaluent des facteurs de risque indépendants et comportent à la fois des paramètres clinico-biologiques et des facteurs pronostiques connus tels que l'âge et la surface corporelle atteinte (Tableau II). Chacun des items apporte un point au score s'il est positif, zéro s'il est négatif. Un score inférieur à 2 indique un pronostic favorable et au-dessus de 4, il y a un risque vital majeur (54).

Tableau II : Échelle de sévérité SCORTEN

| Paramètres inclus dans le SCORTEN : | |
|---|--|
| - Âge > 40 ans | - Tumeur maligne |
| - Tachycardie (> 120/min) | - Pourcentage de la surface corporelle décollée > 10 % |
| - Urée sérique > 10mmol/L | - Glucose sérique > 14mmol/L |
| - Bicarbonates < 20mmol/L | |
| Échelle SCORTEN (somme des scores individuels) | Mortalité prédite (%) |
| 0 - 1 | 3,2 |
| 2 | 12,1 |
| 3 | 35,8 |
| 4 | 58,3 |
| ≥ 5 | 90,0 |

Outre les facteurs identifiés dans l'échelle SCORTEN, un retard dans l'arrêt du médicament responsable et un retard dans le transfert vers une unité spécialisée pour brûlés ont également été considérés comme d'importants facteurs prédictifs de mortalité (59).

Environ la moitié des survivants a des séquelles de gravité variable.

Selon l'étude de Magina *et al.* (60), les plus fréquentes sont des anomalies de la pigmentation cutanée : hyper- et hypo-pigmentation de la peau (62,5 %), qui s'atténuent avec le temps mais peuvent rester marquées pendant plusieurs années, suivies des onychodystrophies (37,5 %) et des complications oculaires. Les séquelles cutanées comprennent également prurit, hyperhidrose et sécheresse cutanée. De plus, une perte de cheveux réversible peut aussi être observée. Les cicatrices hypertrophiques ne sont vues que dans très peu de cas (61).

D'après Yip *et al.* (62), 50 % des patients atteints de NET ont des complications oculaires, avec, par ordre décroissant de fréquence, sécheresse oculaire (46 % des cas), trichiasis (16 %), symbléphonon (14 %), cécité (5 %), entropion (5 %) et ulcération cornéenne (2 %).

Les séquelles oculaires sont les plus graves et sont dues à des anomalies du film lacrymal qui protège la surface de l'œil. Les lésions qui en découlent, sécheresse, douleurs, photophobie, kératite, sont souvent évolutives et peuvent altérer gravement la fonction visuelle.

Les séquelles génitales ont des conséquences importantes surtout chez les femmes : synéchies, sécheresse, érosions persistantes pouvant conduire à une dyspareunie sévère.

Des manifestations psychologiques évocatrices d'un syndrome de stress post-traumatique (SDPT) ne sont pas rares, 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 gênent souvent la reprise d'une vie professionnelle et sociale normale.

En raison de l'atteinte souvent combinée de la peau, des yeux et des muqueuses (buccale, intestinale, pulmonaire, génitales, ainsi que des voies urinaires), le suivi et le traitement des séquelles doivent être pluridisciplinaire. Une attention particulière doit être accordée à la prévention des complications oculaires. Une orientation précoce vers un ophtalmologiste est indispensable pour l'évaluation de l'ampleur de l'atteinte oculaire et pour un traitement rapide avec des corticoïdes locaux.

Le PNDS pour les NET a été élaboré, en juin 2010, par le centre de référence et les centres de compétences labellisés, avec l'aide méthodologique de la HAS, en application des dispositions du plan national des maladies rares 2005 - 2008. La HAS, dans le cadre de sa mission relative aux affections de longue durée a validé le PNDS (63).

Ce protocole préconise un suivi, débutant dès la fin de la phase aiguë, organisé par le centre de référence et les centres de compétences en collaboration avec le médecin traitant (Annexe 1).

Le Dr Milpied est le dermatologue référent du centre de compétence de Bordeaux et a également participé à l'inclusion de ces malades au niveau de Regiscar, le registre international des réactions cutanées sévères aux médicaments.

Objectifs de l'étude

1. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer les séquelles de la NET et leurs répercussions sur la vie des malades en 2014.

2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont de décrire la phase aiguë (signes cliniques, gravité, pronostic, *etc.*) et la prise en charge initiale de la NET (type de service, consultations, traitements, durée d'hospitalisation, *etc.*).

Méthodes

1. Population de l'étude

La population de l'étude comprend les patients hospitalisés, à la phase aiguë, pour NET d'étiologie médicamenteuse de janvier 2007 à avril 2013 dans les services des Brûlés et/ou de Dermatologie au CHU de Bordeaux.

Les cas ont été identifiés à partir de ceux notifiés au Centre de pharmacovigilance de Bordeaux et des données du service de Dermatologie (Dr Brigitte Milpied, centre de Compétences de la région Sud-ouest, site de Bordeaux). Dans le service de Dermatologie, les cas ont notamment été identifiés à partir de ceux signalés au registre Regiscar.

Une recherche a ensuite été faite à partir des données du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information) pour vérifier l'exhaustivité des données.

2. Données recueillies

Les données ont été recueillies sur une fiche standardisée (élaborée à partir de la fiche Regiscar et du PNDS) à partir du dossier médical, des données de consultation pour tous les malades ayant été revus au CHU de Bordeaux et, pour tous les patients inclus, d'un questionnaire envoyé début 2014 aux patients et à leurs médecins traitants (Annexes 2, 3 et 4).

Pour chaque patient ont été recueillis :

- A la phase aiguë : à partir du dossier médical
 - les données démographiques : sexe, âge au diagnostic, services d'hospitalisation, date de décès le cas échéant,
 - le pourcentage de décollement cutané,
 - les médicaments suspects,
 - les signes cliniques au moment du diagnostic,
 - les résultats de la biopsie cutanée,
 - le traitement initial,
 - la durée totale d'hospitalisation,

- le score pronostique SCORTEN noté dans le dossier ou estimé dans les 3 jours après l'admission du malade lorsque les données étaient disponibles,

- le mode de sortie.

- A la phase de suivi : à partir des comptes-rendus des consultations dans le dossier médical

- la date de consultation,

- les résultats des tests cutanés,

- les différents types de séquelles.

- En 2014, à l'aide des questionnaires envoyés au patient et à son médecin traitant :

- le statut socio-professionnel,

- la présence de séquelles,

- la prise en charge des séquelles,

- le suivi par un spécialiste (dermatologue, ophtalmologiste, gynécologue, psychiatre, *etc.*) ou un psychologue,

- le nombre d'hospitalisations et leurs motifs,

- le nombre d'interventions chirurgicales,

- la notion de stress post-traumatique.

Résultats

1. Cas identifiés

1.1. Données du Centre de pharmacovigilance

Trente-neuf cas de NET ont été retrouvés parmi les notifications spontanées au Centre de pharmacovigilance de Bordeaux.

Seize cas correspondaient aux critères d'inclusion et ont été inclus dans l'analyse ; 23 cas n'ont pas été inclus dans l'étude. Parmi ces 23 cas exclus de l'étude, ont été retrouvés : 17 cas non hospitalisés au CHU de Bordeaux (14 cas hospitalisés dans un département d'Outre-mer et 3 cas en Aquitaine hors de Bordeaux), un cas où le médicament suspect était en essai clinique et 5 cas de diagnostic autre qu'une NET (2 SSSS, dont un diagnostiqué après relecture de la lame de biopsie, une GVH, une allergie aux β -lactamines et une autre toxidermie). Le Tableau III résume les cas exclus de l'étude.

Tableau III : Cas exclus des données du Centre de pharmacovigilance et motifs d'exclusion

| Cas exclus (n=23) | Motif d'exclusion |
|-------------------|--|
| 17 | Hospitalisation hors CHU de Bordeaux |
| 5 | Autre diagnostic après réévaluation du cas |
| 1 | Médicament suspect en essai clinique |

En ce qui concerne le codage de l'évolution de la NET des notifications déclarées au Centre de pharmacovigilance, on retrouvait :

- 7 cas codés « amélioration en cours »,
- 5 cas codés « sujet non encore rétabli »,
- 4 cas codés « guérison sans séquelle ».

1.2. Données du service de Dermatologie

Vingt cas de NET ont été retrouvés dans les données du service de Dermatologie via le registre Regiscar. Parmi ces cas, 15 ont été inclus dans notre étude.

Les 5 autres cas n'étaient pas éligibles pour différentes raisons, résumées dans le Tableau IV. Trois d'entre eux n'étaient pas une NET : les diagnostics ont été réévalués et correspondaient à un érythème pigmenté fixe, un DRESS bulleux et un SSSS. Un de ces 5 cas était suivi en consultation dans le service de Dermatologie au CHU de Bordeaux mais n'avait pas été hospitalisé à la phase aiguë au CHU de Bordeaux. Un patient n'a pas été retrouvé dans les dossiers informatiques du CHU de Bordeaux.

Tableau IV : Cas exclus des données du service de Dermatologie et motifs d'exclusion

| Cas exclus (n=5) | Motif d'exclusion |
|------------------|---|
| 3 | Autre diagnostic de NET après réévaluation du cas |
| 1 | Hospitalisation hors CHU de Bordeaux |
| 1 | Dossier introuvable |

1.3. Données du PMSI

La recherche dans les données du PMSI a détecté 64 cas codés syndrome de Lyell ou de Stevens-Johnson pendant la période d'étude.

Vingt cas correspondaient aux critères d'inclusion. Parmi les 44 cas non inclus dans l'étude, il y avait 19 cas qui ne correspondaient pas à une NET, 10 cas où le malade n'avait pas été hospitalisé au CHU de Bordeaux, 8 cas où la NET était un antécédent ne correspondant pas à la période d'inclusion, 4 cas d'épidermolyse bulleuse dont l'étiologie n'était pas médicamenteuse, 2 cas où le diagnostic est resté incertain et un cas où le médicament suspect était en essai clinique (Tableau V).

Parmi les 19 cas ne correspondant pas à une NET ont été retrouvés :

- 4 DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*),
- 4 PEAG (pustulose exanthématique aiguë généralisée),
- 2 EP (érythème polymorphe),
- 2 GVH (réaction du greffon contre l'hôte),
- 3 autres toxidermies,
- un lupus,
- une dermatose pluri-orificielle,
- une dermohypodermite,

- une allergie probable aux β -lactamines.

Quatre épidermolyses bulleuses dont l'étiologie n'était pas médicamenteuse ont été retrouvées et n'étaient pas, de ce fait éligibles, à notre étude. Il s'agissait pour deux cas d'épidermolyse infectieuse dont un SSSS, un cas d'épidermolyse acquise et une épidermolyse génétique.

Deux patients, décédés lors de la phase aiguë et dont le diagnostic est resté incertain, n'ont pas été inclus dans l'étude devant le manque de critères diagnostiques (biopsie, photographies, signes cliniques, *etc.*).

Tableau V : Cas exclus des données du PMSI et motifs d'exclusion

| Nombre de cas exclus (n=44) | Motif d'exclusion |
|-----------------------------|--|
| 19 | Diagnostic différent de NET |
| 10 | Hospitalisation hors CHU de Bordeaux |
| 8 | Antécédent de NET hors période d'inclusion |
| 4 | Étiologie non médicamenteuse |
| 2 | Diagnostic incertain |
| 1 | Médicament suspect en essai clinique |

Le croisement des deux premières sources de données (Centre de pharmacovigilance et service de Dermatologie) a permis d'identifier 20 cas de NET d'étiologie médicamenteuse dans la période d'inclusion.

Ce croisement a également montré l'existence de :

- 11 cas communs aux deux sources,
- 5 cas du Centre de pharmacovigilance non retrouvés dans le listing concernant la NET du service de Dermatologie,
- 4 cas du service de Dermatologie dont 3 non déclarés au Centre de pharmacovigilance et donc déclarés *a posteriori* et un retrouvé secondairement.

Parmi les 64 cas du PMSI, nous retrouvons 19 de ces 20 cas, un n'étant pas codé NET alors que ce diagnostic a bien été posé. Un autre cas retrouvé par le PMSI est éligible à notre étude et a été *a posteriori* enregistré au Centre de pharmacovigilance.

Au total, notre étude comprend 21 cas hospitalisés au CHU de Bordeaux entre janvier 2007 et avril 2013 pour NET d'étiologie médicamenteuse.

Le Tableau VI résume le nombre de cas retrouvés par chaque source de données.

Tableau VI : Résumé des cas retrouvés selon les 3 sources de données

| | Centre de pharmacovigilance | Service de Dermatologie | PMSI |
|-------------------|-----------------------------|-------------------------|------|
| Total | 39 | 20 | 64 |
| Cas éligibles | 16 | 15 | 20 |
| Cas non éligibles | 23 | 5 | 44 |

Les données individuelles des cas sont présentées en Annexe 5.

2. Caractéristiques de la population

Parmi les 21 cas, il y avait 18 femmes et 3 hommes.

Douze malades résidaient en Aquitaine et 9 hors d'Aquitaine.

L'âge moyen était de 41,4 ans (extrêmes : 3 - 83 ans).

Il y avait 12 cas de syndrome de Lyell, 6 cas de SJS et 3 formes intermédiaires.

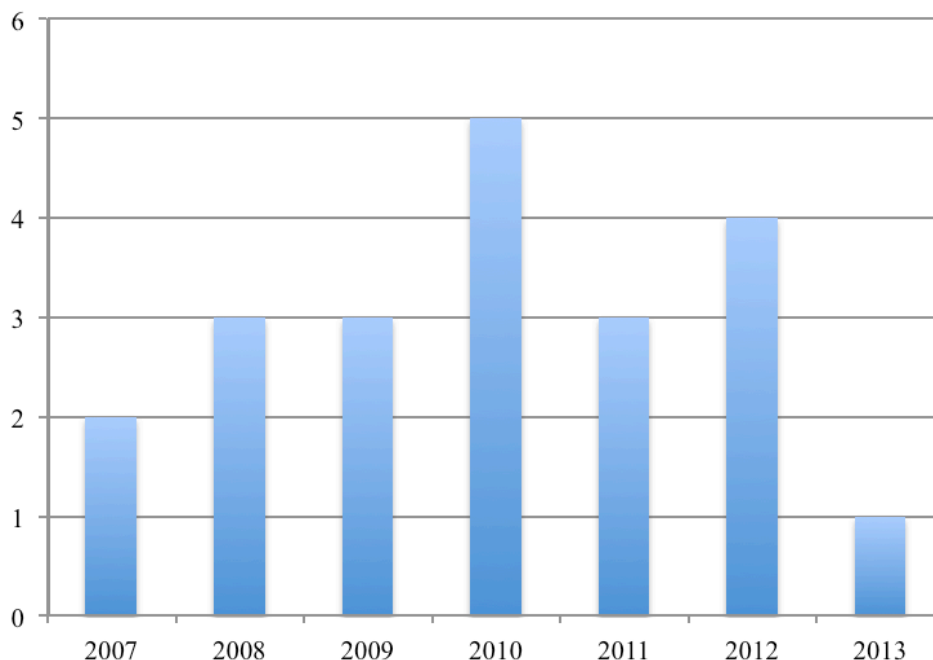
Quatre décès sont survenus, dont deux attribuables à la NET : une patiente décédée de complications post-opératoires et infectieuses 9 mois après les premiers signes et une autre probablement décédée de complications bronchiques 6 ans après la NET (surinfection bronchique chronique sur dilatation des bronches pré-existante). Les deux autres patientes sont décédées d'une embolie pulmonaire pour l'une et d'un cancer du sein métastasé pour l'autre.

Quatre malades présentaient des facteurs de risque :

- 3 avaient un cancer : tumeur cérébrale, hépatocarcinome et cancer du sein,
- 1 malade était séropositive au VIH.

3. Épidémiologie

Le nombre de cas de NET variait de un à cinq par an et la moyenne était de 3,2 cas par an. La répartition des cas par année de survenue est présentée sur la Figure 3.



(Année 2013 : jusqu'à avril)

Figure 3 : Nombre de cas par année

4. Prise en charge initiale

4.1. Service d'admission et durée d'hospitalisation

Les malades, à la phase aiguë, ont été hospitalisés au CHU de Bordeaux dans le service des Brûlés, dans le service de Dermatologie ou dans ces deux services. Quatorze avaient déjà été hospitalisés ailleurs pendant 1 et 8 jours sans que nous ayons obtenu des informations sur l'état des malades lors de ces séjours. Pour 3 d'entre eux, nous ne connaissons pas la durée de séjour. Les 7 autres malades ont été hospitalisés directement au CHU de Bordeaux.

Dix-sept malades ont été hospitalisés dans le service des Brûlés : 12 syndromes de Lyell, 3 formes frontières et 2 SJS. La durée totale de séjour dans ce service a été en moyenne de 23,2 jours (extrêmes : 7 - 63). Parmi ces 17 patients, 9 ont été ensuite hospitalisés dans le service de Dermatologie. Dans ce cas là, la durée totale de séjour dans ces deux services a été en moyenne de 28,2 jours (extrêmes : 9 - 80).

Les quatre autres patients ont été hospitalisés dans le service de Dermatologie : il s'agissait de syndromes de Stevens-Johnson. La durée totale d'hospitalisation dans ce service a été en moyenne de 11,7 jours (extrêmes : 5 - 23).

La durée moyenne totale de séjour au CHU de Bordeaux a été de 24,4 jours (extrêmes : 5 – 80).

Le délai moyen entre l'apparition des premiers signes et l'hospitalisation au CHU de Bordeaux a été de 3,8 jours (extrêmes : 0 - 12).

4.2. Traitement

Tous les patients ont eu un traitement symptomatique comprenant des soins particuliers comme pour un malade brûlé tel que des pansements changés tous les deux jours parfois sous anesthésie générale, des bains de bouche, des applications locales de dermocorticoïdes, des collyres, un traitement antalgique et une hydratation. Des sondes urinaire et gastrique ont été également nécessaires. Une antibiothérapie adaptée a été mise en place dans les cas d'infection. Une kinésithérapie respiratoire avec oxygène a également été faite et une intubation a été nécessaire dans 8 cas. Un drain pleural a été posé chez 2 malades.

Trois malades ont eu de la ciclosporine et 2 autres une corticothérapie.

4.3. Mode de sortie

A la sortie, 14 malades ont pu rentrer directement à domicile, 3 ont été transférés dans un établissement plus proche de leurs domiciles (2 dans un centre hospitalier et un dans une clinique), 2 autres dans un service d'Oncologie d'un CHU pour traitement d'un cancer connu, un malade a été transféré en Soins de suite et de réadaptation (SSR) et un malade a été transféré dans un centre hospitalier pour sevrage ventilatoire.

5. Données cliniques à la phase aiguë

Pendant la phase aiguë, tous les patients ont eu un décollement cutané et une atteinte des muqueuses. Le pourcentage de décollement cutané variait de 10 à 100 % avec une moyenne de 47,4 % (Figure 4).

Pour 6 malades, le pourcentage n'était pas mentionné dans le dossier médical.

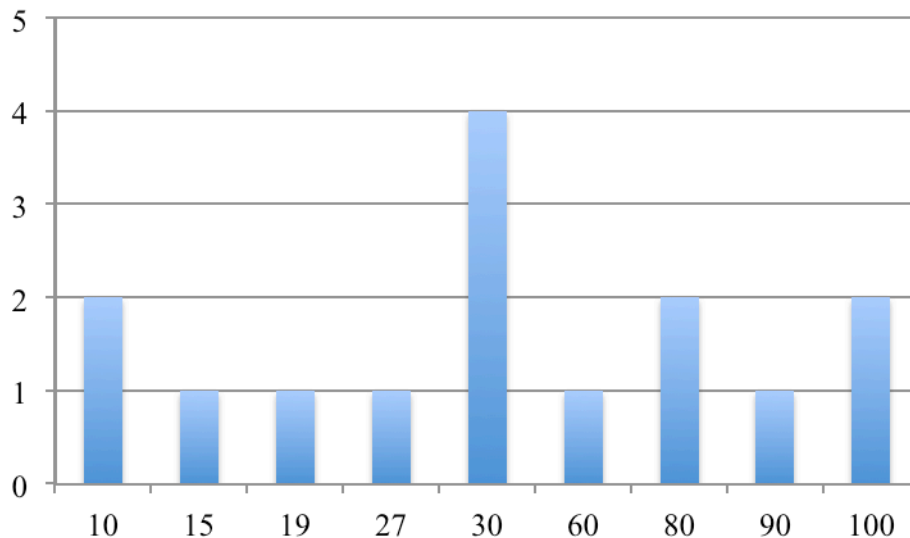


Figure 4 : Répartition des cas en fonction du pourcentage de décollement cutané

Les muqueuses de la sphère orale étaient atteintes chez tous les malades (100 %), avec des signes tels que chéilite, hémorragies buccales, dysphagie, odynophagie ou aphagie, ulcérations endo-buccales, érosions des lèvres, stomatite, glossite, gingivite, syndrome sec, atteinte palatine et labiale, œdème labial et bulles péri-buccales.

La muqueuse oculaire était atteinte chez 20 malades (95 %), avec des signes tels que conjonctivite, kératite ponctuée superficielle, hyperhémie conjonctivale, ulcère cornéen, photophobie, sécheresse oculaire, symblépharon, entropion, larmoiement, baisse de l'acuité visuelle, flou visuel, cécité transitoire.

Les muqueuses génitales étaient atteintes chez 15 malades (71 %), exclusivement des femmes, avec des signes tels que ulcérations vaginales, prurit, érosion vulvaire et brûlures mictionnelles.

Une atteinte respiratoire a été observée chez 10 malades (48 %) avec toux, dyspnée, encombrement bronchique et gêne respiratoire. Une détresse respiratoire nécessitant une intubation est survenue dans 8 cas.

Les systèmes digestif et hépato-biliaire étaient atteints chez 6 malades (29 %) : 3 cas d'hépatite aiguë avec cytolyse et cholestase ictérique pour l'un, anictérique pour le second et associée à un prurit pour le troisième, un cas de brûlures épigastriques, un cas de diarrhée et un cas d'œsophagite.

Dans trois cas, il y eut une atteinte hématologique avec leucopénie et thrombopénie chez 2 malades et leuconéutropénie et anémie chez le troisième.

Une atteinte rénale a été observée chez trois malades (14 %) : une insuffisance rénale sur défaillance hémodynamique, une insuffisance rénale oligo-anurique et une anurie avec globe vésical où la pose d'un cathéter sus-pubien a été nécessaire. L'ablation du cysto-cathéter a été faite deux mois après la survenue de la NET avec relais par une sonde vésicale enlevée un mois plus tard.

Chez un patient, anxiété et insomnie d'endormissement étaient notés dans le dossier. Le souhait de consulter un psychologue était mentionné dans le dossier d'une autre malade.

Dans 11 cas, il y a eu des complications infectieuses (52 %) : trois cas de choc septique, 2 infections pulmonaires, une septicémie à *Staphylococcus aureus* sur cathéter veineux central, une bactériémie à *Enterobacter*, une infection à *Staphylococcus aureus* méti-S, une endométrite infectieuse du post-partum et deux surinfections cutanées dont un cas avec *Staphylococcus epidermis* local. Chez un des deux malades ayant une infection pulmonaire, il y a eu en plus une infection urinaire.

Dans un cas, des complications de décubitus ont été retrouvées (escarres talonnières).

Aucun décès n'est survenu pendant la phase aiguë parmi les malades inclus.

6. Étiologie médicamenteuse

Pour neuf patients, un seul médicament a été suspecté comme responsable de la NET, pour 4 patients deux médicaments ont été suspectés et pour 7 patients au moins trois médicaments ont été suspectés. Chez une patiente avec retard psychomoteur, aucun médicament n'a pu être imputé. En effet, la malade prenait des médicaments anticonvulsivants depuis plus d'un an et il y a eu un fort doute sur un échange possible de médicaments avec sa voisine de chambre traitée également pour épilepsie sans plus de précisions.

La répartition des médicaments suspects chez plus d'un patient est présentée dans la Figure 5. Parmi les autres médicaments mis en cause, on retrouve des anti-infectieux (pristinamycine, ciprofloxacine et fluconazole), des antirétroviraux (association lamivudine-zidovudine, névirapine), un AINS (kétoprofène), un anticonvulsivant (primidone), des anticancéreux (gemcitabine, oxaliplatine, sorafénib), des statines (rovusastatine, atorvastatine), des antihypertenseurs (ramipril, amlodipine), des anti-ulcéreux (ésoméprazole, lansoprazole) et un antalgique-antipyrétique (paracétamol).

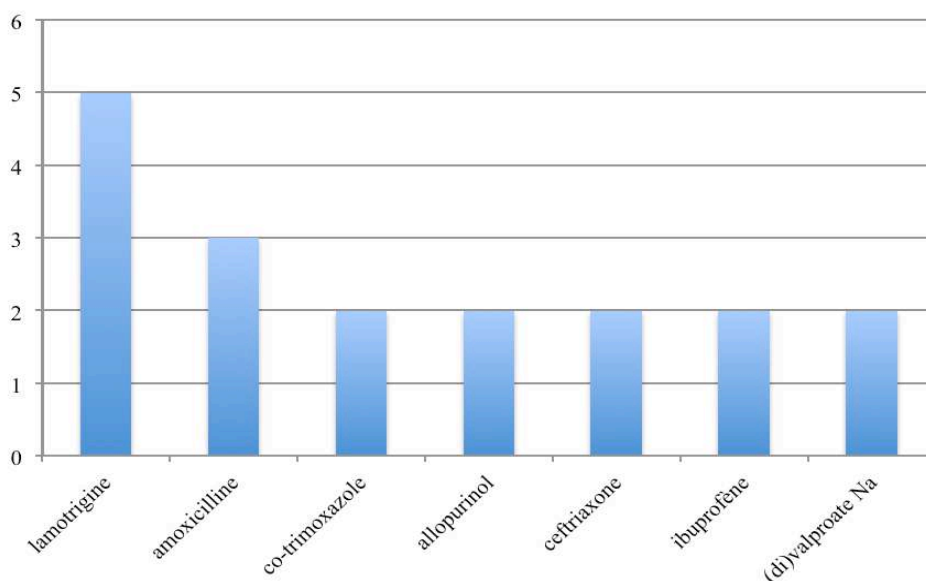


Figure 5 : Médicaments suspectés chez plus d'un patient

7. Données sur le diagnostic

Une biopsie cutanée a été faite chez 17 patients confirmant le diagnostic de NET dans tous ces cas.

Huit patients ont eu un bilan allergologique dans le service de Dermatologie du CHU de Bordeaux : 5 d'entre eux étaient positifs aux médicaments suspects (lamotrigine, cotrimoxazole, amoxicilline, ceftriaxone et ramipril), 2 négatifs aux médicaments suspects (primidone et allopurinol) et un cas douteux à l'ibuprofène.

Deux autres malades ont répondu sur le questionnaire avoir eu un test allergologique à l'amoxicilline pour l'un, à l'ibuprofène et à la lamotrigine pour le second mais les résultats n'étaient pas mentionnés dans le questionnaire.

Le SCORTEN, élément important du pronostic, a été retrouvé dans un seul dossier médical et était de 1. Nous l'avons calculé sur l'échelle qui comporte 7 items chez 17 malades pour les 3 jours suivant l'admission avec les données disponibles des dossiers médicaux. Le SCORTEN retrouvé dans le dossier médical était différent de celui que nous avons calculé (1 *versus* 2). Trois malades avaient un score calculé de 0 et de 1, 4 malades un score de 2, 5 malades un score de 3, un malade un score de 5 et un malade un score de 6 (extrêmes : 0 – 6).

8. Données sur le suivi au CHU de Bordeaux

Quinze patients (71,4 %) ont eu une consultation de suivi dans le service de Dermatologie du CHU de Bordeaux dans les 3 mois suivant la phase aiguë sauf pour une malade où la consultation a eu lieu 5 mois après la phase aiguë ; 12 ont eu une deuxième consultation avec un bilan allergologique pour 8 d'entre eux et 6 ont eu une troisième consultation. Pour les 6 autres malades, il n'y a pas eu de suivi au CHU de Bordeaux.

Deux malades ayant des complications oculaires sévères ont été suivies régulièrement dans le service d'Ophthalmologie et ont eu plusieurs greffes de cornée. Dans le dossier médical de l'une d'elles, il était noté une répercussion sur sa vie socioprofessionnelle et personnelle, une restriction des activités, une réduction partielle de l'activité quotidienne ainsi qu'une gêne esthétique.

Une malade est suivie régulièrement dans le service de Dermatologie pour un lupus discoïde systémique depuis 1980 et une autre malade est suivie dans un service de maladies infectieuses pour infection à VIH.

9. Données sur le suivi à long terme

Le devenir à distance de 20 patients a pu être évalué grâce au retour d'au moins un des deux questionnaires. Nous avons recueilli 15 « questionnaires patient », dont un mentionnant uniquement la date du décès de la malade et 17 « questionnaires médecin traitant », dont deux mentionnant uniquement « décédée à l'hôpital » et « ne suit plus cette malade ». Un retour par téléphone du médecin traitant, nous informant du motif de décès et de l'existence de séquelles oculaires importantes, a été également comptabilisé dans le suivi des malades.

Au final, il y a une malade perdue de vue et 4 décès, dont un sans élément de suivi.

Le temps de suivi des malades inclus est présenté sur la Figure 6.

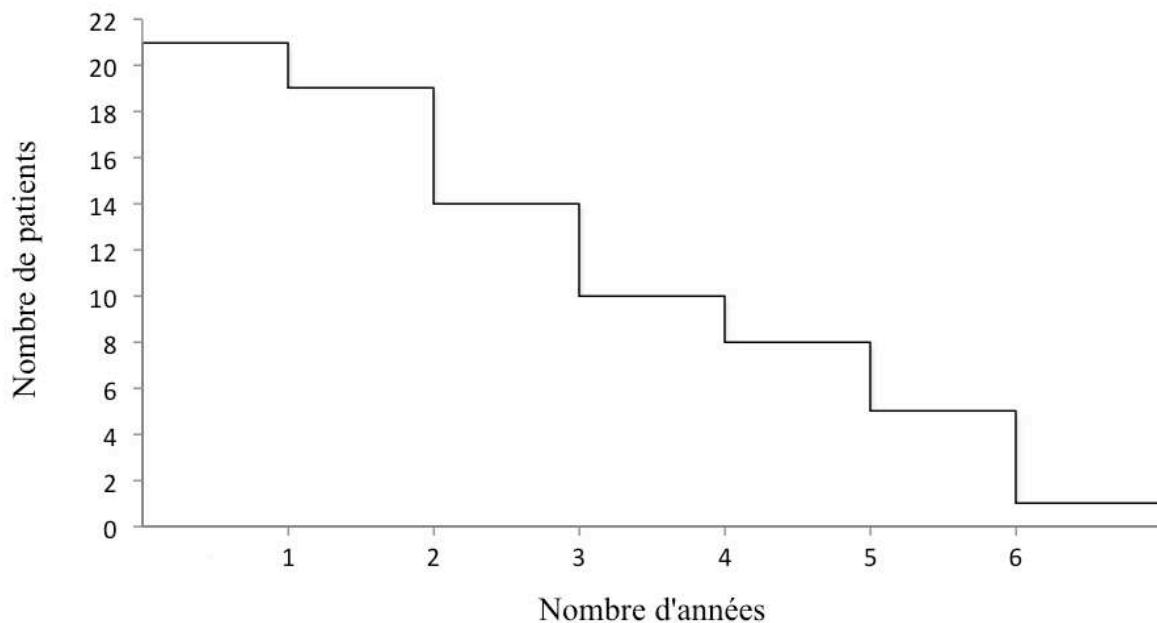


Figure 6 : Temps de suivi des patients

Le nombre d'années de suivi des patients allait de 1 à 6. Dix-neuf malades ont été suivis au moins 1 an, 5 patients ont été suivis 5 ans et une patiente a eu un suivi de 6 ans.

9.1. Statut socio-professionnel

Quatre malades avaient une allocation aux adultes handicapés (AAH) et 3 malades une prestation de compensation du handicap (tierce personne). Deux de ces patients avaient à la fois l'AAH et la tierce personne.

Parmi les 4 patients ayant une AAH, un vivait en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes, une poursuivait son activité professionnelle, une était en invalidité et une était décédée mais antérieurement en invalidité également. Les 2 malades étant ou ayant été en invalidité correspondaient aux 2 malades ayant à la fois l'AAH et la tierce personne. La troisième malade ayant la prestation de compensation du handicap poursuivait son activité professionnelle.

Vingt-cinq personnes (14 malades et 11 médecins traitants) ont répondu à l'item concernant le statut professionnel. Neuf malades ont continué leur activité professionnelle après la NET, dont 4 étudiants et un enfant d'âge scolaire ; 2 patients étaient déjà à la retraite avant la NET, un patient était sans emploi et l'était toujours et une malade était sans emploi depuis la NET.

9.2. Différents types de séquelles et traitements

De nombreuses séquelles étaient présentes, les séquelles cutanées étant les plus fréquentes (Figure 7).

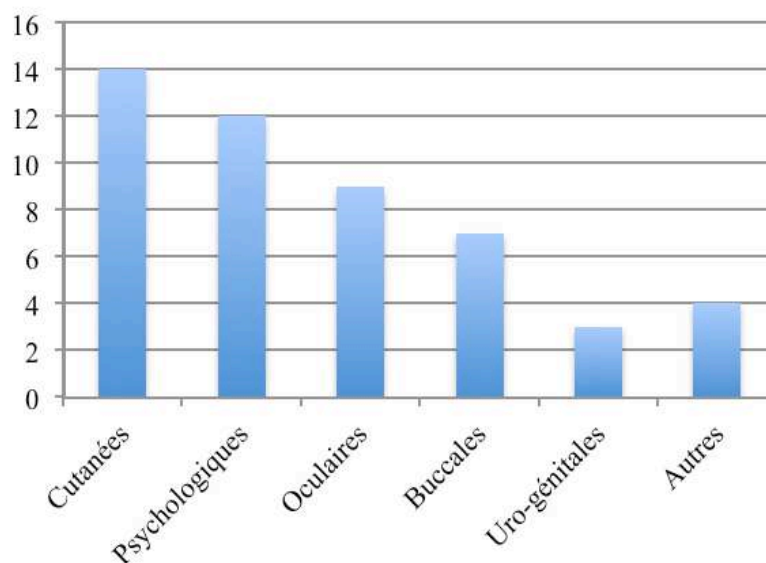


Figure 7 : Séquelles identifiées à partir du questionnaire de suivi 2014 (n=20)

- Séquelles cutanées

D'après les 20 retours des questionnaires, 14 patients présentaient des séquelles cutanées (Figure 8) : par ordre décroissant, on retrouvait des troubles de la pigmentation (hyper- et hypo-pigmentation) (n=8), des cicatrices (n=7), une sécheresse cutanée (n=6), un prurit (n=5), une onychodystrophie (n=4), une atteinte des cheveux et/ou des poils (n=3) et enfin une sudation (n=1).

Une de ces malades utilisait une crème émolliente et une malade a eu une injection de toxine botulique au niveau axillaire pour une hyperhidrose secondaire à la NET.

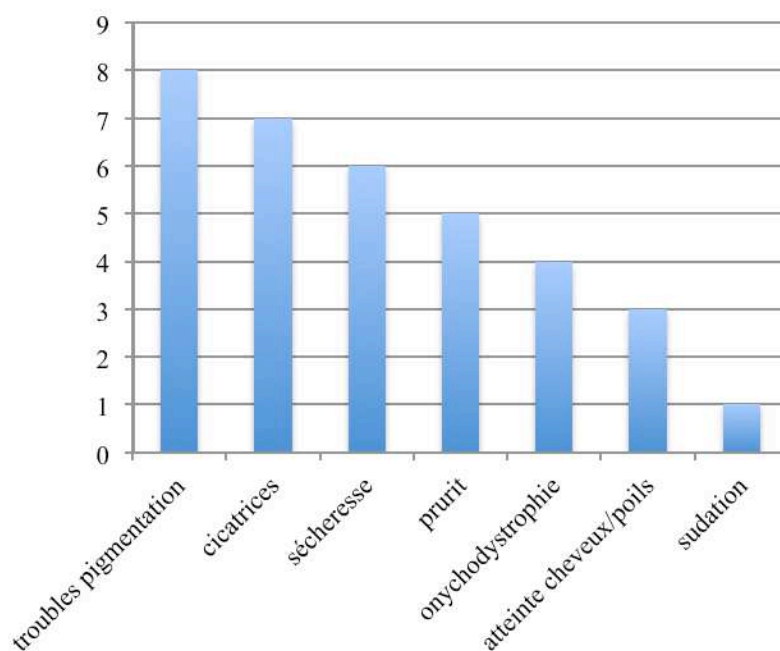


Figure 8 : Différents types de séquelles cutanées (n=14)

- Séquelles psychologiques

Des séquelles psychologiques étaient présentes chez 12 malades (dépression, anxiété, irritabilité, *etc.*), nécessitant un traitement médicamenteux pour 8 d'entre eux (Figure 9).

On retrouvait particulièrement de l'anxiété chez 9 malades, dépression chez 7 malades, irritabilité et insomnie chez 6 malades et troubles du sommeil (cauchemars) chez 3 malades.

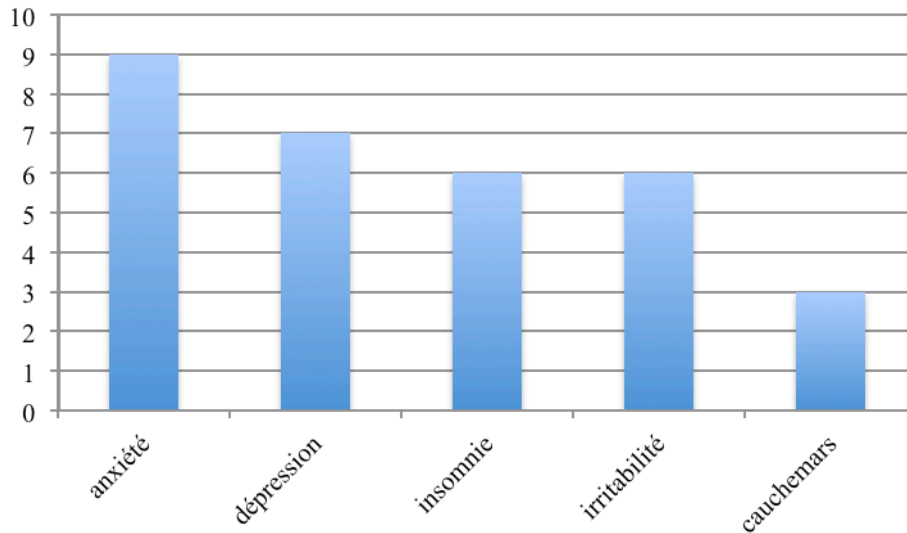


Figure 9 : Différentes séquelles psychologiques (n=12)

- Séquelles oculaires

Neuf malades présentaient des séquelles oculaires telles que, par ordre décroissant, un œil sec (n=6), un trouble de la vision (n=5), une synéchie (n=4), des larmoiements (n=3), des lésions cornéennes (n=3), une photophobie (n=2). Une malade se plaignait également de prurit oculaire (Figure 10).

Les séquelles ophtalmologiques peuvent être particulièrement invalidantes : trois patientes ont eu plusieurs greffes de cornée avec énucléation d'un œil pour l'une d'entre elle ; et une autre un trouble de la vision dû à une kératite très importante.

Parmi ces 9 patients, 5 avaient un traitement : 4 utilisaient des larmes artificielles, une avait en plus des vitamines en collyre et chez une malade, nous n'avons pas eu de précision sur son traitement.

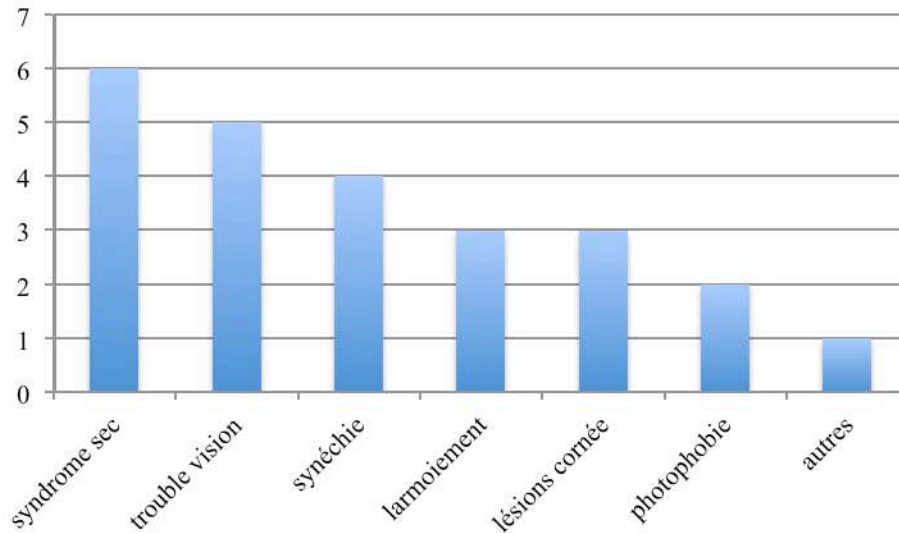


Figure 10 : Différents types de séquelles oculaires (n=9)

- Séquelles buccales

Les séquelles buccales étaient présentes chez 7 patients, avec sécheresse buccale chez 5 d'entre eux (Figure 11). Une des patientes présentait à la fois une douleur buccale, des croûtes hémorragiques, une synéchie et un déchaussement dentaire. Deux autres présentaient une dysgueusie et, pour l'une d'entre elle, une atteinte dentaire sans autre précision. Enfin, une des patientes se plaignait d'un aspect hétérogène des lèvres avec coloration beige bien limitée des lèvres supérieure et inférieure, correspondant à la visualisation très nette des grains de Fordyce. Cette patiente a, de ce fait, demandé à recourir à la chirurgie esthétique.

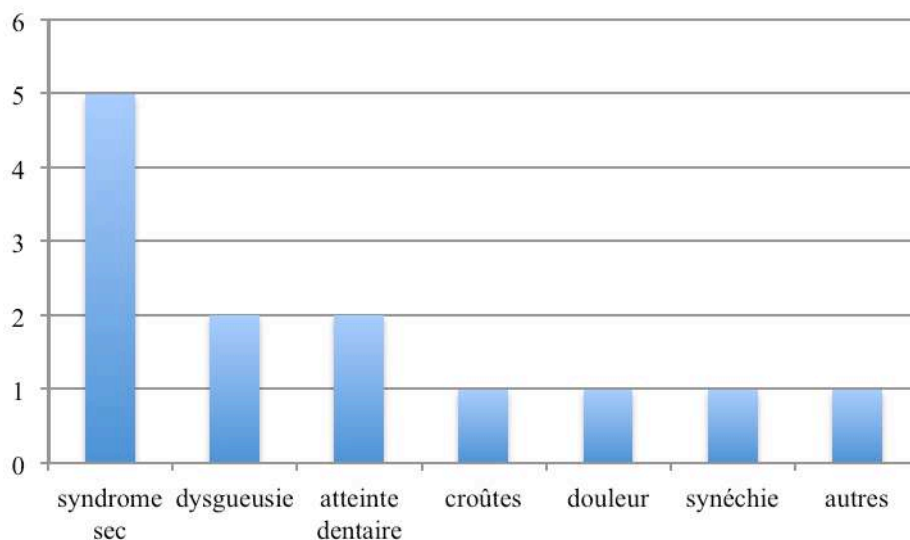


Figure 11 : Différentes séquelles buccales (n=7)

- Séquelles génitales

Au niveau génital, des séquelles telles que sécheresse et dyspareunie ont également été rapportées chez 3 patientes (Figure 12). Les 3 patientes avaient une dyspareunie, 2 avaient une sécheresse vaginale et une seule patiente présentait une douleur vaginale. Aucune ne suivait de traitement. Aucune lésion génitale n'a été mentionnée chez les 3 hommes inclus dans l'étude.

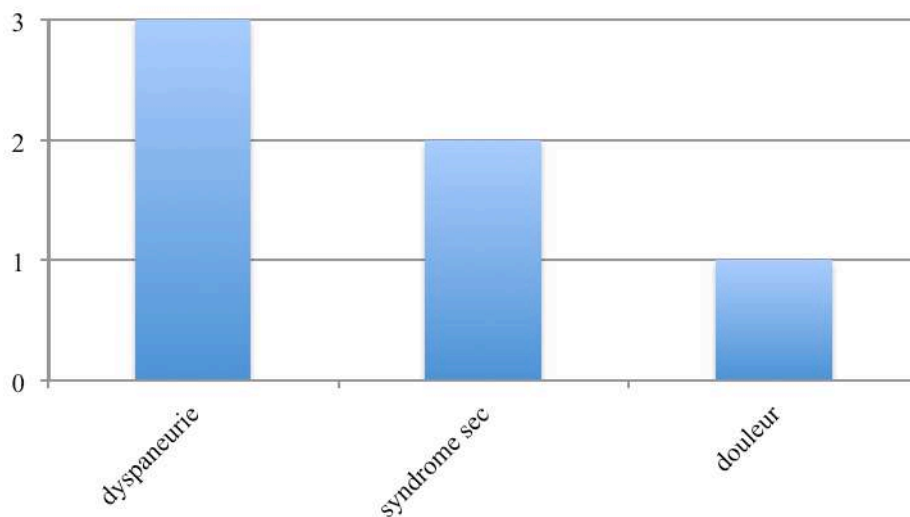


Figure 12 : Différentes séquelles uro-génitales (n=3)

- Autres séquelles

Une malade qui est décédée des suites du syndrome de Lyell, a eu des infections respiratoires et des complications après de multiples greffes de cornée nécessitant une admission au service de Réanimation.

Dans un cas, le bilan hépatique fluctuait et n'était pas normalisé depuis la NET compliquée d'une hépatite aiguë. Une origine probablement lupique de cette hépatite a été mentionnée dans un compte-rendu de cette malade, suivie régulièrement au CHU de Bordeaux pour un lupus.

Chez une malade, aux antécédents de dilatation des bronches après coqueluche dans l'enfance, peu symptomatique, la NET s'est compliquée d'une infection respiratoire chronique à Staphylocoque et pyocyanique. Ces complications ont abouti à une insuffisance respiratoire chronique sévère nécessitant une oxygénation permanente, des aérosols, une antibiothérapie et de la kinésithérapie respiratoire. Cette malade est décédée en 2013, probablement en raison de ces problèmes respiratoires.

Une autre malade a depuis la NET de l'asthme, de survenue inexplicée par le pneumologue.

9.3. Les consultations par des spécialistes

Neuf patients étaient suivis par un ou des spécialiste(s) : 4 étaient suivis par un dermatologue, 5 par un ophtalmologiste, 3 par un gynécologue, deux par un psychologue ou un psychiatre et 2 par un pneumologue.

9.4. Les hospitalisations depuis la phase aiguë

Huit malades ont été hospitalisés depuis la phase aiguë de la NET : deux dans un service de Dermatologie, une dans un service d'Ophtalmologie, une dans un service de Psychiatrie, une a été hospitalisée en Ophtalmologie et 4 fois en Réanimation pour détresse respiratoire, une en hôpital de jour de Dermatologie pour injection de toxine botulique, une plusieurs fois en Réanimation pour complications de multiples greffes de cornée et infections respiratoires et un dans un service d'Urologie pour ablation d'une sonde vésicale mise en place à la phase aiguë.

9.5. Les interventions chirurgicales pour NET

Trois patientes ont eu plusieurs interventions chirurgicales pour séquelles oculaires :

- Une malade a d'abord eu une greffe de membrane amniotique après perforation d'un ulcère cornéen au niveau de l'œil gauche et devant un défaut d'étanchéité, une première greffe bouchon a été réalisée sur cet œil. Elle a eu ensuite une deuxième greffe bouchon du fait d'un défaut de cicatrisation avec début de lyse du greffon. Un recouvrement conjonctival a été fait en vue d'une cicatrisation du greffon et pour garder l'intégrité anatomique de l'œil. Une énucléation de l'œil avec pose d'une prothèse a été finalement réalisée devant les complications oculaires de cette malade.

- Une malade a été opérée 4 mois après la phase aiguë pour entropion de l'œil gauche, puis 8 mois plus tard de l'œil droit. Un an plus tard, l'atteinte était toujours sévère avec présence d'un symblépharon majeur, avec insuffisance limbique responsable d'une conjonctivalisation de la cornée et d'une sécheresse majeure non résolue par des larmes artificielles. Une intervention à visée antalgique a été réalisée par la suite avec greffe de la muqueuse buccale au niveau de l'œil droit et libération du symblépharon au niveau de l'œil gauche. Au niveau de son œil droit, un traitement par laser d'un néo-vaisseau a été fait. Son acuité visuelle était de 3/10^{èmes}.

- La troisième malade a eu des complications après de multiples greffes de cornée nécessitant à chaque fois une hospitalisation en Réanimation.

9.6. Aspect psychologique

- *Syndrome de stress post-traumatique (SDPT)*

Tableau VII : Réponses aux questions sur les séquelles psychologiques

| | Médecins (n=17*) | Patients (n=15) |
|----------------------|---------------------|--------------------|
| Peur des médicaments | 11 | 7 |
| SDPT évoqué | 8 | 4 |
| Diagnostic de SDPT | 5 | NA |

* le retour par téléphone n'est pas pris en compte

- *Impression globale sur l'état général*

Sur 12 réponses des patients à cette question (sur un total de 15 retours), la note moyenne est de 7,6 sur 10 (extrêmes : 5 – 10).

Sur les 14 réponses des médecins à cette question (sur un total de 17 retours), la note moyenne est de 7,5 sur 10 (extrêmes : 2 - 10).

Un malade a mis une note de 5 mais a précisé que ce n'était pas lié à la NET ; son médecin a également mentionné cette précision et a noté son impression à 7 sur 10.

Une malade et l'entourage de deux malades ont joint un courrier avec des questions auxquelles il a été répondu individuellement.

Discussion

Nous discuterons dans un premier temps des caractéristiques méthodologique de notre étude. Puis, dans un second temps, nous comparerons nos résultats avec les données de la littérature.

1. Caractéristiques méthodologiques de l'étude

Fenêtre spatio-temporelle de l'étude

La période d'inclusion de janvier 2007 à fin avril 2013 a été choisie car l'année 2007 correspondait au début de l'informatisation des dossiers médicaux au CHU de Bordeaux et à l'arrivée au CHU de Bordeaux du Dr Milpied, médecin référent du Centre de compétences des NET. Fin avril a été choisi afin d'avoir un recul d'au moins un an pour les derniers cas inclus. La durée de suivi de l'étude, 6 ans et demi, est intermédiaire par rapport aux autres études retrouvées dans la littérature (extrêmes : 4 - 21 ans) (52, 55-56, 60-61, 64-67).

Nous avons inclus uniquement les patients hospitalisés au CHU de Bordeaux afin de pouvoir évaluer et analyser les cas de NET de façon homogène, en consultant les dossiers médicaux, manuscrits et/ou informatisés.

Identification des cas de NET d'étiologie médicamenteuse

Les trois sources de données utilisées (Centre de pharmacovigilance, service de Dermatologie et PMSI) ont permis une identification exhaustive des cas de NET d'étiologie médicamenteuse.

Les données du Centre de pharmacovigilance et du service de Dermatologie étaient complémentaires. En effet, la moitié des cas (n=11) étaient commune aux deux sources de données et chacune d'elle a permis d'identifier respectivement 5 et 4 cas de plus.

La recherche dans les données du PMSI a permis de mettre en évidence :

- une quasi exhaustivité de la combinaison des deux premières sources de données (Centre de pharmacovigilance et service de Dermatologie) : un seul cas supplémentaire a été retrouvé par le PMSI,

- une erreur par défaut : un cas déclaré au Centre de pharmacovigilance et connu du service de Dermatologie n'avait pas été codé NET et n'a donc pas été retrouvé dans le PMSI,
- des erreurs par excès : plusieurs cas avaient été codés NET alors que le diagnostic était autre. On peut penser que le codage a été fait trop tôt c'est à dire avant le diagnostic final.

Confirmation du diagnostic

Le diagnostic de NET étant assez difficile, du fait principalement d'un grand nombre de diagnostics différentiels, chaque dossier a donc été revu et réévalué avec le dermatologue référent. Les cas de NET d'étiologie non médicamenteuse, même ceux ayant été déclarés au centre de pharmacovigilance, ont été écartés ; une demande de relecture de lame de biopsie cutanée a été faite pour un cas estimé douteux ; les photographies disponibles des malades à la phase aiguë ont été revues.

La série des 21 cas inclus correspond donc bien à des NET d'étiologie médicamenteuse.

Codage des notifications

Dans plusieurs cas notifiés au Centre de pharmacovigilance, l'évolution de l'effet indésirable avait été codée à tort « guérison sans séquelles » ou « amélioration en cours ». En effet, les effets indésirables sont le plus souvent notifiés dès le diagnostic, avec parfois un manque de données sur l'évolution ultérieure. Cette étude a donc aussi permis de mettre à jour l'évolution des cas ainsi que le codage de l'évolution des cas enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance.

Mode de suivi et retour des questionnaires

L'envoi d'un courrier et d'un questionnaire aux malades et aux médecins traitants a été réalisé afin d'avoir le plus de réponses possibles. Ce mode de suivi des séquelles *via* un questionnaire envoyé aux patients a déjà été utilisé dans d'autres études (56).

Nous aurions préféré revoir chaque malade en consultation, notamment pour mieux appréhender les aspects psychologiques et socio-professionnels, deux *items* peu renseignés dans les questionnaires. Mais cela paraissait difficile étant donné que peu de malades habitaient la région bordelaise. De plus, lors de diverses relances auprès des malades, une patiente m'a fait part d'une incompréhension à propos de certains *items* du questionnaire et l'a

finalement rempli avec son médecin traitant. Le fait de ne pas avoir vus les patients en consultation pour leur poser directement les questions constitue une limite de notre étude.

A la phase aiguë, les 21 dossiers médicaux ont été analysés et le devenir de 20 malades a pu être évalué en tenant compte des retours d'au moins un des deux questionnaires. Le nombre de retours recueillis est suffisant pour analyser au mieux les séquelles des malades.

Les retours du questionnaire des malades et des médecins traitants montrent que parfois, les médecins traitants ne connaissent pas toutes les séquelles de leur patient ; un médecin traitant ne savait pas que sa patiente, qu'il a connue certes après la NET, avait fait cet effet indésirable. Cela peut s'expliquer par le fait que certains patients ont changé de médecin traitant après la NET.

Échantillonnage

Le nombre limité de cas de notre étude s'explique principalement par le fait que la NET reste un effet indésirable rare voire exceptionnel, soit moins de deux cas par million d'habitant et par an en Europe.

L'échantillon de l'étude est limité mais de l'ordre de grandeur de la plupart des autres études monocentriques (56, 60, 65, 67).

Les études portant sur un grand nombre de cas sont multicentriques vu la rareté de cet effet indésirable médicamenteux (55, 64, 68).

Il s'agit donc ici d'une série bordelaise non négligeable où le diagnostic a été revu, avec une analyse des cas et réévaluation au moment de l'inclusion des malades dans l'étude.

2. Comparaison des résultats avec les données de la littérature

2.1. Caractéristiques de la population

Une forte prédominance féminine dans notre population a été observée: 18 femmes et 3 hommes. Cette répartition est similaire aux données de la littérature : la NET touche plus fréquemment les femmes que les hommes avec une variation du *sex ratio* allant de 3/2 à 2/1 selon les études (5). Fritsch *et al.* (19) trouvaient deux fois plus de femmes que d'hommes. Dans notre étude, les femmes sont 6 fois plus atteintes que les hommes, mais le nombre de cas est trop petit pour pouvoir conclure.

D'après ces mêmes auteurs (19), le SJS est plus fréquent que le syndrome de Lyell, alors que nos résultats sont contraires : 12 syndromes de Lyell contre 6 SJS. Cela pourrait s'expliquer par le recrutement au niveau du CHU de Bordeaux, les cas de syndrome de Lyell, étant plus graves, ont probablement plus de chances d'être hospitalisés dans un hôpital universitaire avec un centre de compétence pour la NET.

La NET peut survenir à tout âge mais elle est plus souvent rencontrée chez les personnes âgées, chez qui sont prescrits plus de médicaments par rapport à une population jeune (5). Ainsi, selon Roujeau *et al.* (15), le risque augmente au delà de la quarantaine. Dans notre étude, l'âge médian est de 41,4 ans.

Un certain nombre de facteurs de risque de NET a été identifié, tels que l'immunodépression, le génotype acétyleur lent, les malades atteints de tumeurs cérébrales sous radiothérapie (20) (21). Nos résultats confirment la présence de certains de ces facteurs de risque car ils ont été retrouvés chez 4 malades : 3 malades atteintes d'un cancer et une vivant avec le VIH.

2.2. Épidémiologie

Une étude allemande a estimé le taux d'incidence de la NET à 1,17 - 1,89 par million d'habitant et par an entre 1990 et 1992 (69). Des études épidémiologiques menées en France et en Allemagne de 1981 à 1985 trouvent un taux d'incidence proche : 0,93 à 1,3 cas par million d'habitant et par an (70).

Nous retrouvons en moyenne 3,2 cas par an dans notre étude. Rapporté à la population d'Aquitaine (environ 3 millions d'habitants), cela aboutit à des chiffres similaires à ceux trouvés dans la littérature, soit environ 1 cas par million d'habitant et par an.

2.3. Données concernant la phase aiguë

Diagnostic / pronostic

La biopsie cutanée est indispensable pour confirmer le diagnostic de NET. Cependant, dans 4 cas, elle n'a pas été faite ; la clinique était peut-être suffisante pour poser le diagnostic de NET ou bien la biopsie était impossible ou refusée par le patient.

Le pourcentage de décollement cutané est le facteur qui distingue les différents syndromes de NET. Or, il n'a pas été retrouvé dans le dossier médical de 6 cas. Cela peut s'expliquer par le fait que l'évaluation de l'atteinte cutanée est difficilement interprétable.

Le bilan allergologique est utile pour confirmer le médicament en cause de la NET, mais il n'a pas été réalisé dans 11 cas, soit 52 %. Les malades et/ou leur médecin peuvent avoir une certaine crainte et appréhension de ces tests allergologiques du fait d'une réintroduction du médicament potentiellement en cause. Les tests allergologiques se réalisent dans un centre spécialisé et ne permettent pas toujours, en cas de négativité, d'identifier le médicament en cause. Le consentement, l'éloignement et/ou la méconnaissance des patients par rapport aux centres de dermato-allergologie expliquent peut-être ce faible nombre de consultations allergologiques.

Le SCORTEN a été proposé par un groupe d'experts et correspond à un score fondé sur 7 variables indépendantes qui sont des facteurs de risques de mortalité à l'hôpital pendant la phase aiguë d'une NET (54). Cependant, il est peu utilisé à Bordeaux. En effet, le SCORTEN a été retrouvé dans un seul cas et ne correspondait pas à celui que nous avons calculé d'après les données de ce dossier. La plupart des SCORTEN calculés était inférieur ou égal à 3, ce qui correspond bien au taux de survie observé des patients de l'étude. Parmi les deux décès attribuables à la NET, un seul SCORTEN a pu être calculé et était de 3 ce qui n'est pas le plus élevé des scores calculés. Les 2 malades ayant un SCORTEN égal ou supérieur à 5 sont toujours en vie en 2014. Finalement, ceci ne conforte pas l'idée que le SCORTEN soit un bon prédicteur de mortalité dans notre étude, du fait sans doute de la façon de le calculer et du faible effectif de notre échantillon.

De plus, nos résultats sont assez différents de ceux de l'étude de Bastuji-Garin *et al.* (54), où le nombre de cas était beaucoup plus important (n=165) (Tableau VIII).

Tableau VIII : Proportion de cas en fonction du SCORTEN

| SCORTEN | Nombre de cas (%) | |
|---------|---|-----------------|
| | Bastuji-Garin <i>et al.</i> (54) (n=165) | Bordeaux (n=17) |
| 0 – 1 | 18,8 | 35,3 |
| 2 | 40 | 23,5 |
| 3 | 20,6 | 29,4 |
| 4 | 14,5 | 0 |
| ≥ 5 | 6 | 11,8 |

D'après les auteurs du SCORTEN, il devrait être calculé dans les 24 premières heures suivant l'admission (54). Il a été démontré que ce score était performant lorsqu'il était évalué dans les 5 premiers jours suivant l'admission et meilleur au 3^{ème} jour de l'admission (71).

Étant donné que la plupart des malades n'ont pas été hospitalisés en premier lieu au CHU de Bordeaux, nous n'avons donc pas pu le calculer selon ce critère et nous avons choisi de l'évaluer dans les 3 premiers jours d'admission au CHU de Bordeaux, en étant bien conscients du biais introduit par rapport aux études antérieures.

Ainsi, le SCORTEN que nous avons calculé pour les 17 cas est difficilement interprétable et comparable vu qu'il n'a pas été calculé de façon homogène et que les 7 items n'étaient pas à chaque fois disponibles le même jour dans les dossiers médicaux.

Nous observons une amélioration concernant la mortalité par rapport aux années antérieures, ceci étant sans doute dû à une meilleure prise en charge et des soins mieux codifiés. En effet, dans une étude de 17 cas menée sur la période 1980 - 1985 dans le service des Brûlés au CHU de Bordeaux (72), 8 décès étaient survenus pendant la phase aiguë.

Lésions

- Répartition des lésions

Les signes cliniques à la phase aiguë sont similaires à ceux de Magina *et al.* (60) qui retrouvent dans 100 % des cas une atteinte de la muqueuse orale et dans 87,5 % des cas une atteinte des muqueuses oculaire et génitale.

Dans notre étude, tous les patients ont également une atteinte de la muqueuse orale, 95 % et 76 % une atteinte des muqueuses oculaire et génitale respectivement.

Revuz *et al.* (52), étudiant les NET sur un échantillon plus important, ont décrit des lésions érosives des muqueuses dans 97 % des cas. Les muqueuses les plus communément atteintes sont orales (93 %), oculaires (78 %) et génitales (63 %).

Nos résultats sont donc cohérents avec les différentes études et similaires concernant l'ordre de fréquence.

La muqueuse anale peut elle aussi être atteinte mais n'a pas été retrouvée dans notre étude.

Une comparaison de la répartition des lésions à la phase aiguë dans diverses études est présentée dans le Tableau IX.

Tableau IX. Comparaison des lésions de diverses études

| | Nombre de cas | Nombre de lésions (%) | | |
|---------------------------------------|---------------|-----------------------|-----------|-----------|
| | | Orales | Oculaires | Génitales |
| Bordeaux | 21 | 100 | 95 | 71 |
| Magina <i>et al.</i> (60) | 18 | 100 | 87,5 | 87,5 |
| Revuz <i>et al.</i> (52) | 87 | 93 | 78 | 63 |
| Chang <i>et al.</i> ¹ (49) | 147 | NA | 77 | NA |

¹. résultats rapportés aux seules NET

- Lésions cutanées

Dans une étude multicentrique réalisée aux États-Unis dans 15 centres de Brûlés dans les années 90 (55), la surface cutanée atteinte était en moyenne de 60 % alors qu'elle est de 47 % en moyenne dans notre série de cas. Cette différence peut s'expliquer par le fait que notre échantillon est beaucoup plus petit que celui de l'étude de Palmieri *et al.* (55), que la surface de l'atteinte cutanée est difficile à interpréter et qu'elle évolue en peu de temps.

- Lésions buccales

La muqueuse buccale est connue pour être une des muqueuses la plus souvent atteinte à la phase aiguë. Notre série de cas confirme cette constatation, tous les malades ayant une atteinte buccale.

- Lésions oculaires

Dans l'étude de Chang *et al.* (49) correspondant à une population asiatique (Taïwan), l'atteinte oculaire a été rapportée dans presque 80 % des cas de NET. La proportion d'atteinte oculaire était plus fréquente dans les cas de SJS (81 %) que dans ceux de syndrome de Lyell (67 %). Dans les trois quarts des cas de NET (75 %), la sévérité de l'atteinte était minime (conjonctivite aiguë, érythème, œdème, croûtes), dans 19 % des cas elle était modérée (érosion cornéenne, membrane ou pseudo-membrane conjonctivale) et dans 5 % des cas majeure (symblépharon, ulcère cornéen).

Dans notre étude, les lésions oculaires, rencontrées dans 95 % des cas, étaient donc plus fréquentes que dans l'étude de Chang *et al.* (49), bien que la majorité des cas de l'étude correspondait à des syndromes de Lyell. Le faible nombre de cas de notre échantillon et des populations différentes pourraient expliquer cette divergence.

- Lésions génitales

De nombreux cas concernant les lésions génitales chez les femmes atteintes de NET sont répertoriés dans la littérature (73-76).

Une étude concernant 40 femmes rapporte des lésions génitales pendant la phase aiguë de NET chez 70 % des patientes : érosions, ulcérations et synéchies vaginales. Dans 89 % des cas, les lésions affectaient seulement la vulve et dans 11 % des cas la partie vulvo-vaginale. Les lésions de la muqueuse génitale pouvaient persister plusieurs mois et jusqu'à une année après la phase aiguë de NET (77).

Dans notre série de cas, des lésions génitales à la phase aiguë étaient présentes chez 15 femmes (n=18) (83 %) mais pas chez les hommes. Ce pourcentage de 83 % est proche de celui de l'étude de Meneux *et al.* (77), où les lésions génitales étaient retrouvées chez 70 % des femmes à la phase aiguë. Nous ne pouvons pas chiffrer la proportion des lésions en fonction de la localisation (vulvaire et/ou vaginale) car aucune consultation gynécologique, à la phase aiguë, n'a été mentionnée dans les dossiers médicaux.

- Lésions pulmonaires

Une atteinte des voies respiratoires n'est pas rare lors de la phase aiguë d'une NET et a été observée chez 48 % des malades de notre étude. Une intubation avec ventilation a été nécessaire dans 38 % des cas. Dans l'étude de Lebargy *et al.* (51), une atteinte des voies respiratoires est survenue chez 27 % des patients, avec chez 10 à 20 % des patients recours à une ventilation mécanique due à une détérioration des fonctions respiratoires à la phase aiguë.

- Troubles psychologiques

Même si l'aspect psychologique est très peu souvent mentionné dans les dossiers médicaux à la phase aiguë, les réponses aux questionnaires permettent de penser que la plupart des patients présentaient des troubles psychologiques. De fait, un passage dans un service comme les Brûlés constitue un stress certain pour tout malade et devrait être pris en charge le plus tôt possible.

Prise en charge

- Services

La majorité des patients (17/21) a été admise dans le service des Brûlés.

Les 4 malades n'ayant pas été hospitalisés dans le service des Brûlés mais en Dermatologie avaient un SJS et le pourcentage de décollement cutané n'a pas été retrouvé dans leur dossier médical. On sait que la surface cutanée atteinte est un élément primordial dans un service de Brûlés. Parallèlement, moins la forme de NET est sévère, moins l'étendue du décollement cutané est évaluée. Cela peut s'expliquer par le fait que la surface atteinte, évaluée comme chez les brûlés en pourcentage de surface cutanée totale, est difficile à déterminer car elle laisse des intervalles de peau saine et qu'elle évolue dans le temps.

Ellis *et al.* (78) ont proposé un arbre de décision (Annexe 6) pour décider du transfert du malade atteint d'une NET vers une unité spécialisée, la mortalité étant réduite lorsque les malades étaient hospitalisés dans un service des Brûlés, mieux équipé pour traiter la dénudation cutanée.

L'aspect clinique de la NET s'apparente à une brûlure du second degré profonde, avec perte de fluide, perte de chaleur par évaporation et des douleurs. Cela explique que la plupart des malades de notre série aient été hospitalisés dans une unité spécialisée des Brûlés. L'hospitalisation dans un service des Brûlés permet d'assurer le dépistage et le traitement de l'ensemble des complications ainsi qu'une prise en charge optimale des soins locaux.

- Traitement

Peu de malades ont été traités par un traitement de fond tel que la ciclosporine ou les immunoglobulines intraveineuses, mais tous ont eu un traitement symptomatique. Cela peut s'expliquer par le fait qu'il n'y a pas, à ce jour, de traitement de fond d'efficacité démontrée : la corticothérapie générale reste controversée, divers immunosuppresseurs ont été essayés sans preuve convaincante et les bénéfices de fortes doses d'immunoglobulines intraveineuses n'ont pas été confirmés (58).

- Sortie

En ce qui concerne le mode de sortie, les résultats sont similaires à ceux de l'étude de Palmieri *et al.* (55), où 66 % des malades sont rentrés directement à domicile après la phase aiguë. Dans notre étude, 66 % des malades sont également rentrés à domicile, les autres allant dans différentes structures d'hospitalisation (clinique, centre hospitalier, SSR, *etc.*).

2.4. Étiologie médicamenteuse

On trouve dans la littérature une liste de médicaments rendant compte de près de la moitié des cas survenant en Europe (4). Dans notre étude, 10 malades, c'est à dire la moitié, avaient un médicament appartenant à cette liste de médicaments à « haut risque », ce qui est conforme aux résultats de Roujeau *et al.* (4). Pour les 11 autres malades de notre étude, les médicaments en cause dans la NET ne faisaient pas partie de cette liste de médicaments à « haut risque », bien évidemment non exhaustive. Les antibiotiques de la famille des β -lactamines sont retrouvés comme médicaments suspects dans au moins 3 cas et il en est de même pour les AINS. Également, des anti-sécrétoires de la famille des prazoles et des statines ont été suspectés, respectivement dans 2 cas chacun. La liste des médicaments à « haut risque » devrait être réévaluée plus souvent afin de mieux informer sur cet effet indésirable. De même, P. Paquet suggère un répertoire régulièrement mis à jour des médicaments responsables de NET (6).

2.5. Devenir des patients

Suivi

Notre période d'inclusion allait de janvier 2007 à avril 2013, soit 6 ans et 4 mois. Un suivi de 6 ans n'a pu être obtenu que pour une seule malade (décédée en 2013 des suites de la NET) ; une 2^{ème} malade avait été également incluse en 2007 mais est décédée en 2008.

Le but principal de notre étude était d'évaluer les séquelles de NET en se référant au PNDS des NET. Selon ce dernier, le rythme du suivi dépend de la nature et de la sévérité des séquelles. Ce suivi doit inclure le dépistage systématique des séquelles, sous la responsabilité du médecin traitant et leur prise en charge par des spécialistes, en liaison avec le médecin traitant et le centre de compétences ou de référence. Le PNDS propose un suivi systématique dans le mois suivant la fin de l'hospitalisation, puis à 6 mois et 1 an.

Dans notre étude, 71 % des patients ont eu une consultation de suivi dans le service de Dermatologie du CHU de Bordeaux dans les 3 mois suivant la phase aiguë, 57 % ont eu deux consultations et 28 % ont eu trois consultations. Les recommandations du PNDS des NET concernant le rythme des consultations ne sont donc pas entièrement respectées, probablement car la moitié des patients n'habitaient pas en Aquitaine et ont pu être suivis dans un autre CHU plus proche de leur domicile.

Les différentes séquelles et leurs traitements

- Répartition des séquelles

Dans plusieurs études, les séquelles les plus fréquemment rencontrées sont cutanées et oculaires (52, 60-61, 67).

Dans notre étude, nous retrouvons par ordre de fréquence les séquelles cutanées (70 %), puis psychologiques (60 %) et enfin les séquelles oculaires (45 %).

Les séquelles psychologiques, en 2^{ème} position dans notre étude, ont rarement été recherchées dans les autres études.

Une comparaison de la fréquence des différents types de séquelles est présentée dans le Tableau X.

Tableau X : Comparaison des proportions des séquelles de NET de diverses études

| | Nombre de cas suivis | Séquelles (%) | | |
|----------------------------|----------------------|---------------|-----------|----------------|
| | | Cutanées | Oculaires | Psychologiques |
| Bordeaux | 20 | 70 | 45 | 60 |
| Magina <i>et al.</i> (60) | 8 | 75 | 75 | NA |
| Oplatek <i>et al.</i> (56) | 26 | 81 | 54 | NA |
| Chang <i>et al.</i> (49) | 113 | NA | 20 | NA |

- Séquelles cutanées

Quatorze malades sur les 20 suivis (70 %) de notre série avaient des séquelles cutanées, à comparer à des taux de 69 % à 100 % rapportés dans diverses études (60-61,67).

Dans l'étude de Magina *et al.* (60) la fréquence des séquelles cutanées était de 75 % et correspondait aux patients ayant eu l'atteinte cutanée la plus importante à la phase aiguë. Dans notre étude, si la fréquence de ces séquelles était identique, il n'y avait pas de relation claire entre la gravité de la phase aiguë et les séquelles. En effet, 3 cas de syndrome de Lyell n'avaient pas de séquelles cutanées alors que les 3 formes frontières et presque tous les cas de SJS en avaient.

La plus fréquente des séquelles cutanées retrouvées dans 40 % des cas de notre étude est un trouble de la pigmentation, comprenant hypo- ou hyper- pigmentation.

Ce taux est proche des 54 % de l'étude de Oplatek *et al.* (56), où 26 patients ont été suivis à distance de la phase aiguë.

Dans l'étude de Sheridan *et al.* (61) concernant des enfants, une pigmentation cutanée a été observée dans 100 % des cas. La seule enfant de notre étude avait elle aussi un trouble de la pigmentation, très léger selon sa mère. Les troubles de la pigmentation sont fréquents après une NET et une amélioration de l'état cutané peut prendre des années (79).

En termes de fréquence, le 2^{ème} type de séquelles cutanées est représenté par les cicatrices, retrouvées chez 35 % de nos malades, résultat similaire aux 38 % décrits par Oplatek *et al.* (56).

Un prurit observé chez 25 % de nos cas est également du même ordre de grandeur que dans d'autres études : 27 % dans l'étude d'Oplatek *et al.* (56) et légèrement inférieur aux 33 % rapportés par Haber *et al.* (67).

Les lésions cutanées s'estompent au fil du temps, mais peuvent persister des années et doivent donc être surveillées de près par le médecin traitant et un spécialiste.

D'autres séquelles cutanées sont également décrites telles que onycholyse et onychodystrophie, qui se résolvent habituellement après plusieurs mois, perte des ongles des doigts de mains, amincissement diffus des cheveux, du cuir chevelu et prurit (67, 79-80).

Une déformation des ongles a été fréquente dans l'échantillon de l'étude de Sheridan *et al.* (61). En effet, 4 enfants sur 11 (soit 36 %) ont eu une déformation des ongles des doigts et des orteils. Les enfants ont perdu leurs ongles vers la fin de l'hospitalisation ou après. Les ongles qui ont par la suite repoussé étaient déformés. Une repousse anormale des ongles avec dystrophie (37,5 %) a été observée 2 ans après la NET chez deux patients de l'étude de Magina *et al.* (60) et un autre malade reste sans ongles 2 ans après le décollement aigu de l'ongle. De toutes les complications cutanées de l'étude de Magina *et al.* (60) l'onychodystrophie a été la complication la plus inconfortable pour les malades.

Dans notre étude, 20 % des malades ont eu une onychodystrophie. Il manque malheureusement des données sur une possible atteinte unguéale à la phase aiguë. Cette atteinte est sans doute considérée comme secondaire par rapport à la peau ou aux muqueuses et donc non mentionnée dans le dossier. Il s'agit d'une limite de notre étude, qui ne permet pas la comparaison avec d'autres études.

Pour les séquelles cutanées, parmi les 10 cas où le questionnaire a été rempli à la fois par le malade et par le médecin traitant, 40 % des réponses étaient divergentes : dans 3 cas sur 4, le médecin estimait que le patient n'avait aucune séquelle cutanée.

- Séquelles oculaires

Les lésions oculaires sont une des complications les plus fréquentes de NET et sont observées chez 20 % à 79 % (60, 67, 80-81) des malades ; il peut s'agir de syndrome sec, photophobie, symblépharon, sensation de sable dans les yeux, lésions cornéennes, néo-vascularisation cornéenne, xérosis cornéenne, trichiasis, trouble de l'acuité visuel, hémorragie et fibrose sub-conjonctivale (52, 79, 82-83).

Dans notre étude, les séquelles oculaires ont été rencontrées dans 45 % des cas, chiffre intermédiaire par rapport aux autres études.

Dans l'étude de Chang *et al.* (49), des séquelles oculaires sont rencontrées chez 20 % des malades. Cependant, aucun cas n'a nécessité un traitement chirurgical, contrairement à notre étude où 3 malades au moins ont eu plusieurs greffes de cornée. Cela pourrait s'expliquer par le fait que la majorité des cas (75 %) de l'étude taïwanaise avaient une atteinte oculaire minime. La fréquence des séquelles oculaires était très élevée dans l'étude de Magina *et al.* (60), 75 %, mais aucun malade n'a dû avoir recours à une chirurgie oculaire.

Le syndrome sec est la plus fréquente des complications oculaires et peut apparaître même en l'absence de signe oculaire à la phase aiguë (84-86). Dans notre étude, un syndrome sec était effectivement la complication oculaire la plus fréquente, mais a toujours été précédé d'une atteinte oculaire à la phase aiguë.

Contrairement aux séquelles cutanées, les séquelles oculaires semblent permanentes et nécessitent, chez tous les malades, un suivi par un ophtalmologiste, à la phase aiguë comme à long terme. Dans notre étude, seulement 4 malades avaient consulté ou consultent un ophtalmologiste dans le cadre du suivi de la NET.

A l'exception d'un cas, les réponses des médecins et des malades au questionnaire étaient convergentes. Les médecins traitants semblent plus sensibilisés à ces séquelles qu'aux séquelles cutanées, probablement en raison de leur gravité et de l'incapacité qu'elles peuvent entraîner.

- Séquelles uro-génitales

Des séquelles à long terme surviennent chez 18 % des 70 % de femmes (n = 28) ayant eu des lésions génitales à la phase aiguë, d'après Meneux *et al.* (77).

Les complications à long terme comprennent sténose et adhérences vaginales et endométrioses retrouvées jusqu'à 28 % des patientes atteintes de NET dans d'autres études

(75). Les principales plaintes sont sécheresse vaginale, sensation de brûlure, dyspareunie, saignement après des rapports sexuels, prurit, douleur et pertes vaginales purulentes (77).

Dans notre série, 3 des 15 femmes ayant eu une atteinte génitale à la phase aiguë, soit 20 %, ont eu des séquelles génitales telles que dyspareunie, sécheresse et douleur, ce qui correspond aux données d'autres études avec une fréquence de 18 à 28 % (75,77) .

Les médecins traitants de ces 3 malades ont répondu qu'elles n'avaient pas de séquelles gynécologiques.

D'autres atteintes telles que cystites récurrentes, endométrioses et obstruction des voies urinaires ont été décrites dans la littérature, mais n'ont pas été retrouvées dans notre série (75) (76). Les adhérences et sténoses vaginales sont les conséquences des lésions vaginales. La sténose peut conduire à une dyspareunie ou une incapacité à une activité sexuelle. Meneux *et al.* (77) suggèrent qu'un rapport sexuel immédiatement après la phase aiguë de NET pourrait réduire le risque de sténose vaginale. Une étude a montré que les synéchies vaginales ne sont souvent pas identifiées des mois après la NET, ce qui est en faveur d'un examen gynécologique systématique et précoce chez toutes les femmes (77) et une lyse des adhérences si nécessaire. Dans notre étude, trois malades seulement avaient eu une consultation gynécologique, mais aucun cas de synéchie ou d'érosion vaginale n'a été observé.

Chez les hommes, une balanite et des érosions urétrales peuvent être observés ce qui incite également à une consultation urologique précoce ; un phimosis est également fréquent chez l'homme (52, 87). Cependant, aucun des trois hommes inclus dans notre étude n'a mentionné de séquelle uro-génitale.

- Séquelles respiratoires

Des séquelles broncho-pulmonaires, incluant bronchite chronique, bronchiectasie, bronchiolite oblitérante, pneumonie et obstruction des voies respiratoires sont décrites dans la littérature (88).

Dans notre série, un décès est probablement dû aux complications respiratoires de la NET, avec surinfection chronique sur dilatation des bronches préexistante.

Par ailleurs, la mère d'une des patientes, asthmatique depuis la NET, nous a questionnées sur un lien possible entre asthme et NET.

- Séquelles bucco-dentaires

Les complications bucco-dentaires des NET comprennent inconfort oral, xérostomie, diminution du flux salivaire moyen, augmentation de l'acidité salivaire, inflammation gingivale et synéchies. Une étude chez 16 malades a retrouvé chez tous un syndrome sec et des anomalies dentaires permanentes, suggérant ainsi la nécessité d'une hygiène et des soins dentaires dans le suivi à long terme de la NET (89).

Dans notre étude, parmi les 35 % de malades avec séquelles bucco-dentaires, 71 % avaient un syndrome sec, mais seulement deux une atteinte dentaire (29 %). La sécheresse buccale est donc bien la complication la plus fréquente parmi ce type de séquelle.

- Autres séquelles

Des complications moins communes ont été également décrites, mais non retrouvées chez nos malades : sténose de l'œsophage, synéchie du septum nasal et fibrose buccale entraînant des difficultés pour manger et parler (79, 90).

- Séquelles psychologiques

La NET est un effet indésirable sans doute traumatisant, en raison de sa gravité et de sa brutalité ; l'ensemble des séquelles, graves et invalidantes, jouent probablement un rôle dans la survenue de séquelles psychologiques. En effet, elles ont été retrouvées chez plus de la moitié des malades de notre étude et étaient, dans tous les cas, connues du médecin traitant. Roujeau *et al.* (68) ont mené une étude multicentrique afin d'évaluer la prévalence du syndrome de stress post-traumatique (SDPT) et d'autres séquelles psychologiques après une NET. La prévalence de SDPT était de 74 %, celle de la dépression, du risque suicidaire et d'une phobie sociale étaient respectivement de 80, 40 et 47 %.

Dans notre étude, peu de médecins traitants ont évoqué un SDPT et encore moins de malades ont entendu parler de ce syndrome. La prévalence du SDPT est donc difficilement interprétable mais devrait être recherchée de façon systématique. Ces résultats doivent inciter à mettre en place une prise en charge psychologique le plus précocement possible et de façon prolongée.

Conclusion

Cette étude a permis de réaliser une analyse et une évaluation du suivi des cas de NET depuis la phase aiguë. En effet, les séquelles, tant physiques que psychologiques et la situation socioprofessionnelle ont été évaluées et soulignent la gravité de cette maladie.

Toutes les données de la littérature portant sur les séquelles à long terme de la NET décrivent des séquelles cutanées, oculaires et génitales, également retrouvées dans notre étude. Les séquelles oculaires semblent les plus graves et les plus invalidantes. Les séquelles psychologiques sont une part importante des complications de la NET et sont peut être sous-estimées.

Les résultats de notre étude montrent que les séquelles peuvent avoir des conséquences lourdes sur la vie quotidienne des malades, tant sur le plan socio-professionnel que personnel. Ces séquelles soulignent l'importance d'un suivi régulier et pluridisciplinaire, par des spécialistes expérimentés, pour leur dépistage précoce et leur prise en charge optimale.

Des améliorations pour une meilleure prise en charge de la NET peuvent être proposées au niveau du CHU de Bordeaux, à la fois pour la phase aiguë (mention systématique dans le dossier médical de paramètres importants tels que SCORTEN, surface cutanée atteinte, évaluation systématique de tous les organes pouvant être touchés, codage PMSI, *etc.*) et pour le suivi (rythme des consultations, surveillance pluridisciplinaire, prise en charge psychologique plus systématique, *etc.*).

Les questionnaires ont permis de comparer les réponses des malades et de leurs médecins traitants : il y a parfois méconnaissance de certaines séquelles par les médecins. Le médecin traitant étant le pivot du suivi à long terme des malades, notre étude peut être un point de départ à la mise en place d'outils de formation sur la NET pour les généralistes suivant ces malades.

Notre étude a également permis de mettre à jour d'autres améliorations possibles, avec nécessité de sensibiliser les pharmaciens au codage des effets indésirables et de leur évolution.

Références bibliographiques

1. Stevens A, Johnson F. A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia : report of two cases in children. *Am J Dis Child.* 1922 ; 24 : 526–33.
2. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol.* 1956 ; 68 : 355–61.
3. 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. 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.
5. Roujeau JC, Chosidow O, Saiag P, Guillaume JC. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). *J Am Acad Dermatol.* 1990 ; 23 : 1039–58.
6. Paquet P. [Drugs involved in toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome)]. *Thérapie.* 1993 ; 48 : 133–9.
7. Roujeau J-C, Gélard K, Bensussan A. [Epidermal necrolysis: mechanisms of keratinocyte apoptosis]. *Médecine Sci MS.* 2006 ; 22 : 188–91.
8. 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.
9. Assier H, Bastuji-Garin S, Revuz J, Roujeau JC. Erythema multiforme with mucous membrane involvement and Stevens-Johnson syndrome are clinically different disorders with distinct causes. *Arch Dermatol.* 1995 ; 131 : 539–43.
10. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schröder W, Roujeau J-C, et al. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol.* 2002 ; 138 : 1019–24.
11. Achten G, Ledoux-Corbusier M. [Lyell's toxic epidermal necrolysis: histologic aspects]. *Arch Belg Dermatol Syphiligr.* 1970 ; 26 : 97–114.
12. Lyell A. Drug-induced toxic epidermal necrolysis. I. An overview. *Clin Dermatol.* 1993 ; 11 : 491–2.
13. French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current understanding. *Allergol Int Off J Jpn Soc Allergol.* 2006 ; 55 : 9–16.

14. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2010 ; 5: 39.
15. Roujeau J-C. [Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome]. *Rev Prat.* 2007 ; 57 : 1165–70.
16. Rzany B, Correia O, Kelly JP, Naldi L, Auquier A, Stern R. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. Study Group of the International Case Control Study on Severe Cutaneous Adverse Reactions. *Lancet.* 1999 ; 353 : 2190–4.
17. La Grenade L, Lee L, Weaver J, Bonnel R, Karwoski C, Governale L, et al. Comparison of reporting of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in association with selective COX-2 inhibitors. *Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp.* 2005 ; 28 : 917–24.
18. Chan HL. Toxic epidermal necrolysis in Singapore, 1989 through 1993: incidence and antecedent drug exposure. *Arch Dermatol.* 1995 ; 131 : 1212–3.
19. Fritsch P, Maldonado R. Erythema Multiforme, Stevens-Johnson Syndrome, and Toxic Epidermal Necrolysis. 6th edition. New-York: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine; 2003.pp 543-57.
20. Rzany B, Mockenhaupt M, Stocker U, Hamouda O, Schöpf E. Incidence of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome in Germany. *Arch Dermatol.* 1993 ; 129: 1059.
21. Duncan KO, Tigelaar RE, Bologna JL. Stevens-Johnson syndrome limited to multiple sites of radiation therapy in a patient receiving phenobarbital. *J Am Acad Dermatol.* 1999 ; 40 : 493–6.
22. Aguiar D, Pazo R, Durán I, Terrasa J, Arrivi A, Manzano H, et al. Toxic epidermal necrolysis in patients receiving anticonvulsants and cranial irradiation: a risk to consider. *J Neurooncol.* 2004 ; 66 : 345–50.
23. Aydin F, Cokluk C, Senturk N, Aydin K, Canturk MT, Turanli AY. Stevens-Johnson syndrome in two patients treated with cranial irradiation and phenytoin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006 ; 20 : 588–90.
24. Zakrzewski JL, Lentini G, Such U, Duerr A, Tran V, Guenzelmann S, et al. Toxic epidermal necrolysis: differential diagnosis of an epidermolytic dermatopathy in a hematopoietic stem cell transplant recipient. *Bone Marrow Transplant.* 2002 ; 30 : 331–3.
25. Weston W. Erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. London: Mosby; 2003. p. 313–20.
26. French L, Prins C. Toxic epidermal necrolysis. London: Mosby; 2003. p. 323–31.

27. 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 Int J Med Toxicol Drug Exp.* 2002 ; 25 : 965–72.
28. Mandelcorn R, Shear NH. Lupus-associated toxic epidermal necrolysis: a novel manifestation of lupus? *J Am Acad Dermatol.* 2003 ; 48 : 525–9.
29. Aihara Y, Ito S, Kobayashi Y, Aihara M. Stevens-Johnson syndrome associated with azithromycin followed by transient reactivation of herpes simplex virus infection. *Allergy.* 2004 ; 59 : 118.
30. Merot Y, Saurat JH. Clues to pathogenesis of toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol.* 1985 ; 24 : 165–8.
31. Miyauchi H, Hosokawa H, Akaeda T, Iba H, Asada Y. T-cell subsets in drug-induced toxic epidermal necrolysis. Possible pathogenic mechanism induced by CD8-positive T cells. *Arch Dermatol.* 1991 ; 127 : 851–5.
32. Villada G, Roujeau JC, Clérici T, Bourgault I, Revuz J. Immunopathology of toxic epidermal necrolysis. Keratinocytes, HLA-DR expression, Langerhans cells, and mononuclear cells: an immunopathologic study of five cases. *Arch Dermatol.* 1992 ; 128 : 50–3.
33. Correia O, Delgado L, Ramos JP, Resende C, Torrinha JA. Cutaneous T-cell recruitment in toxic epidermal necrolysis. Further evidence of CD8+ lymphocyte involvement. *Arch Dermatol.* 1993 ; 129 : 466–8.
34. Paul C, Wolkenstein P, Adle H, Wechsler J, Garchon HJ, Revuz J, et al. Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol.* 1996 ; 134 : 710–4.
35. Paquet P, Nikkels A, Arrese JE, Vanderkelen A, Piérard GE. Macrophages and tumor necrosis factor alpha in toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol.* 1994 ; 130 : 605–8.
36. Paquet P, Piérard GE. Soluble fractions of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6 and of their receptors in toxic epidermal necrolysis: a comparison with second-degree burns. *Int J Mol Med.* 1998 ; 1 : 459–62.
37. Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, Duguet C, Boudeau S, Vaillant L, et al. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet.* 1998 ; 352 : 1586–9.
38. Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomon D, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science.* 1998 ; 282 : 490–3.
39. Bachot N, Revuz J, Roujeau J-C. Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a prospective noncomparative study showing no benefit on mortality or progression. *Arch Dermatol.* 2003 ; 139 : 33–6.

40. Brown KM, Silver GM, Halerz M, Walaszek P, Sandroni A, Gamelli RL. Toxic epidermal necrolysis: does immunoglobulin make a difference? *J Burn Care Rehabil.* 2004 ; 25 : 81–8.
41. Shortt R, Gomez M, Mittman N, Cartotto R. Intravenous immunoglobulin does not improve outcome in toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil.* 2004 ; 25 : 246–55.
42. Abe R, Shimizu T, Shibaki A, Nakamura H, Watanabe H, Shimizu H. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand. *Am J Pathol.* 2003 ; 162 : 1515–20.
43. Paquet P, Piérard GE. Keratinocyte injury in drug-induced toxic epidermal necrolysis: Simultaneous but distinct topographic expression of CD95R and calprotectin. *Int J Mol Med.* 2002 ; 10 : 145–7.
44. Berthou C, Michel L, Soulié A, Jean-Louis F, Flageul B, Dubertret L, et al. Acquisition of granzyme B and Fas ligand proteins by human keratinocytes contributes to epidermal cell defense. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1997 ; 159 : 5293–300.
45. Nassif A, Bensussan A, Dorothée 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.
46. 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.
47. Chung W-H, Hung S-I, Hong H-S, Hsieh M-S, Yang L-C, Ho H-C, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature.* 2004 ; 428 : 486.
48. Hung S-I, Chung W-H, Liou L-B, Chu C-C, Lin M, Huang H-P, 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.
49. Chang Y-S, Huang F-C, Tseng S-H, Hsu C-K, Ho C-L, Sheu H-M. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: acute ocular manifestations, causes, and management. *Cornea.* 2007 ; 26 : 123–9.
50. Sotozono C, Ueta M, Koizumi N, Inatomi T, Shirakata Y, Ikezawa Z, et al. Diagnosis and treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with ocular complications. *Ophthalmology.* 2009 ; 116 : 685–90.
51. Lebargy F, Wolkenstein P, Gisselbrecht M, Lange F, Fleury-Feith J, Delclaux C, et al. Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: a prospective clinical study. *Intensive Care Med.* 1997 ; 23 : 1237–44.
52. Revuz J, Penso D, Roujeau JC, Guillaume JC, Payne CR, Wechsler J, et al. Toxic epidermal necrolysis. Clinical findings and prognosis factors in 87 patients. *Arch Dermatol.* 1987 ; 123 : 1160–5.

53. Klein SM, Khan MA. Hepatitis, toxic epidermal necrolysis and pancreatitis in association with sulindac therapy. *J Rheumatol*. 1983 ; 10 : 512–3.
54. 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.
55. 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.
56. Oplatek A, Brown K, Sen S, Halerz M, Supple K, Gamelli RL. Long-term follow-up of patients treated for toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Res Off Publ Am Burn Assoc*. 2006 ; 27 : 26–33.
57. McGee T, Munster A. Toxic epidermal necrolysis syndrome: mortality rate reduced with early referral to regional burn center. *Plast Reconstr Surg*. 1998 ; 102 : 1018–22.
58. Faye O, Roujeau J-C. Treatment of epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins (IV Ig): clinical experience to date. *Drugs*. 2005 ; 65 : 2085–90.
59. Mukasa Y, Craven N. Management of toxic epidermal necrolysis and related syndromes. *Postgrad Med J*. 2008 ; 84 : 60–5.
60. Magina S, Lisboa C, Leal V, Palmares J, Mesquita-Guimarães J. Dermatological and ophthalmological sequels in toxic epidermal necrolysis. *Dermatol Basel Switz*. 2003 ; 207 : 33–6.
61. Sheridan RL, Schulz JT, Ryan CM, Schnitzer JJ, Lawlor D, Driscoll DN, et al. Long-term consequences of toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics*. 2002 ; 109 : 74–8.
62. 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.
63. Haute Autorité de Santé. 2010. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/ald_31_pnds_sjs_lyell_web.pdf
64. Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Bouwes Bavinck JN, Halevy S, 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.
65. Khoo AK, Foo CL. Toxic epidermal necrolysis in a burns centre: a 6-year review. *Burns J Int Soc Burn Inj*. 1996 ; 22 : 275–8.
66. Fellahi A, Zouhair K, Amraoui A, Benchikhi H. [Stevens-Johnson and Lyell syndromes: mucocutaneous and ocular sequels in 43 cases]. *Ann Dermatol Venereol*. 2011 ; 138 : 88–92.

67. Haber J, Hopman W, Gomez M, Cartotto R. Late outcomes in adult survivors of toxic epidermal necrolysis after treatment in a burn center. *J Burn Care Rehabil.* 2005 ; 26 : 33–41.
68. Romano H, Valeyrie-Allanore L, Bastuji-Garin S, Bellivier F, Wolkenstein P, Roujeau J. Evaluation du retentissement psychologique de la NET: étude rétrospective de 51 patients. *Ann Dermatol Venereol.* 2011 ; 09 : 115
69. Rzany B, Mockenhaupt M, Baur S, Schröder 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.
70. Roujeau JC, Guillaume JC, Fabre JP, Penso D, Fléchet ML, Girre JP. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). Incidence and drug etiology in France, 1981-1985. *Arch Dermatol.* 1990 ; 126 : 37–42.
71. Guégan S, Bastuji-Garin S, Poszepczynska-Guigné E, Roujeau J-C, 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.
72. Roux A-C. Syndrome de Lyell : à propos de 17 cas étudiés de 1980 à 1985 dans le service des brûlés de Bordeaux [Th Med]. Université Bordeaux II; 1987.
73. De Jesus LE, Dekermacher S, Manhães CR, Faria LM, Barros ML. Acquired labial sinechiae and hydrocolpos secondary to Stevens-Johnson syndrome. *Urology.* 2012 ; 80 : 919–21.
74. Hart R, Minto C, Creighton S. Vaginal adhesions caused by Stevens-Johnson syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2002 ; 15 : 151–2.
75. Niemeijer IC, van Praag MCG, van Gemund N. Relevance and consequences of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in gynecology. *Arch Gynecol Obstet.* 2009 ; 280 : 851–4.
76. Wilson EE, Malinak LR. Vulvovaginal sequelae of Stevens-Johnson syndrome and their management. *Obstet Gynecol.* 1988 ; 71 : 478–80.
77. Meneux E, Wolkenstein P, Haddad B, Roujeau JC, Revuz J, Paniel BJ. Vulvovaginal involvement in toxic epidermal necrolysis: a retrospective study of 40 cases. *Obstet Gynecol.* 1998 ; 91 : 283–7.
78. Ellis MW, Oster CN, Turiansky GW, Blanchard JR. A case report and a proposed algorithm for the transfer of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis to a burn center. *Mil Med.* 2002 ; 167 : 701–4.
79. Kim KJ, Lee DP, Suh HS, Lee MW, Choi JH, Moon KC, et al. Toxic epidermal necrolysis: analysis of clinical course and SCORTEN-based comparison of mortality rate and treatment modalities in Korean patients. *Acta Derm Venereol.* 2005 ; 85 : 497–502.

80. Ruiz-Maldonado R. Acute disseminated epidermal necrosis types 1, 2, and 3: study of sixty cases. *J Am Acad Dermatol*. 1985 ; 13 : 623–35.
81. Wilkins J, Morrison L, White CR. Oculocutaneous manifestations of the erythema multiforme/Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis spectrum. *Dermatol Clin*. 1992 ; 10 : 571–82.
82. Di Pascuale MA, Espana EM, Liu DT-S, Kawakita T, Li W, Gao YY, et al. Correlation of corneal complications with eyelid cicatricial pathologies in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis syndrome. *Ophthalmology*. 2005 ; 112 : 904–12.
83. Sanmarkan AD, Sori T, Thappa DM, Jaisankar TJ. Retrospective analysis of stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis over a period of 10 years. *Indian J Dermatol*. 2011 ; 56 : 25–9.
84. Gueudry J, Roujeau J-C, Binaghi M, Soubrane G, Muraine M. Risk factors for the development of ocular complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol*. 2009 ; 145 : 157–62.
85. Hazin R, Ibrahimi OA, Hazin MI, Kimyai-Asadi A. Stevens-Johnson syndrome: pathogenesis, diagnosis, and management. *Ann Med*. 2008 ; 40 : 129–38.
86. Downey A, Jackson C, Harun N, Cooper A. Toxic epidermal necrolysis: review of pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol*. 2012 ; 66 : 995–1003.
87. Patel TK, Barvaliya MJ, Sharma D, Tripathi C. A systematic review of the drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Indian population. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013 ; 79 : 389–98.
88. Kamada N, Kinoshita K, Togawa Y, Kobayashi T, Matsubara H, Kohno M, et al. Chronic pulmonary complications associated with toxic epidermal necrolysis: report of a severe case with anti-Ro/SS-A and a review of the published work. *J Dermatol*. 2006 ; 33 : 616–22.
89. Gaultier F, Rochefort J, Landru M-M, Allanore L, Naveau A, Roujeau J-C, et al. Severe and unrecognized dental abnormalities after drug-induced epidermal necrolysis. *Arch Dermatol*. 2009 ; 145 : 1332–3.
90. Sedghizadeh PP, Kumar SKS, Gorur A, Mastin C, Boros AL. Toxic epidermal necrolysis with a rare long-term oral complication requiring surgical intervention. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008 ; 105 : 29–33.

Annexes

Annexe 1 : Coordonnées du centre de référence et des centres de compétences

Centre de référence :

Service de dermatologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil

Centres de compétences :

Région Rhône-Alpes-Auvergne

Service d'immunologie clinique, Hôpital Lyon Sud, Centre hospitalier Lyon Sud

Région Grand-ouest

Service de dermatologie Hôpital Morvan, CHU de Brest

Région Sud-ouest

Service de dermatologie, Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux,
Service de dermatologie, Hôpital Purpan CHU de Toulouse.

Région Est

Service de dermatologie, Hôpital Fournier, Nancy

Région Sud-est

Service de dermatologie, Hôpital Saint-Éloi, Montpellier

Région Centre / Limousin

Service de dermatologie, Hôpital Dupuytren, CHU de Limoges

Région Normandie / Nord

Clinique dermatologique, Hôpital Charles-Nicolle, Rouen
Service d'ophtalmologie, Hôpital Charles-Nicolle, Rouen.

Annexe 2 : Fiche de recueil des données

FICHE DE RECUEIL pour suivi NET

Informations malade

Numéro observation : BX I _ I _ I _ I _ I _ I _ I _ I

Sexe: M F

Date de naissance : I _ I _ I _ I _ I _ I _ I _ I

Si malade hors Gironde/Aquitaine, service hospitalier à contacter :

Médecin traitant (nom, ville) :

Téléphone :

Effet indésirable: Stevens Johnson Forme frontière Lyell

Date des premiers signes : I _ I _ I _ I _ I _ I _ I _ I

Médicament(s) suspect(s)

- date début I _ I _ I _ I _ I _ I _ I _ I date arrêt I _ I _ I _ I _ I _ I _ I _ I

- date début I _ I _ I _ I _ I _ I _ I _ I date arrêt I _ I _ I _ I _ I _ I _ I _ I

- date début I _ I _ I _ I _ I _ I _ I _ I date arrêt I _ I _ I _ I _ I _ I _ I _ I

Codage évolution

- Décès dû à l'effet Effet ayant pu entraîner le décès Amélioration en cours
 Guérison sans séquelle Guérison avec séquelle(s) Sujet non encore rétabli
 Inconnue

Codage gravité Décès Mise en jeu du pronostic vital Séquelles

Hospitalisation initiale, date : I _ I _ I _ I _ I _ I _ I _ I

Séjour (service initial et transfert éventuel) :

Signes à la phase aiguë

Dermato (peau et phanères):

% SC I _ I _ I _ I, localisation:

Biopsie Non Oui :

Ophthalmo (brûlure, rougeur, conjonctivite, blépharite, etc.) Non Oui :

Buccal (douleur, érosion, croûte(s) hémorragique(s), etc.) Non Oui :

Gynéco/uro (douleur, érosion, croûte(s) hémorragique(s), etc.) Non Oui :

Pneumo Non Oui :

Digestif Non Oui :

Psy Non Oui :

Autre(s) Non Oui :

SCORTEN :

Traitements Corticoïdes Ciclosporine Immunoglobulines Symptomatique

Date de sortie I _ I _ I I _ I _ I I _ I _ I _ I

Mode de sortie Domicile SSR Transfert autre hôpital :

Décès, date I _ I _ I I _ I _ I I _ I _ I _ I

Suivi M1, date I _ I _ I I _ I _ I I _ I _ I _ I non NSP

Séquelle(s) dermato (sécheresse, pigmentation, cicatrices, sudation, prurit, onychodystrophie, cheveux et poils)

Non Oui :

Séquelle(s) ophtalmo (syndrome sec, larmoiement, synéchie, trouble de la vision, photophobie, lésion(s) cornéenne(s) et/ou conjonctivale(s), douleur, rougeur)

Non Oui :

Séquelle(s) muqueuse buccale (syndrome sec, érosion, croûte(s), synéchie, douleur, trouble du goût)

Non Oui :

Séquelle(s) gynéco/uro (syndrome sec, érosion, dyspareunie, douleur, synéchie)

Non Oui :

Séquelle(s) psy (stress post-traumatique) Non Oui :

Troubles du sommeil Non Oui :

Séquelle(s) pneumo (toux, dyspnée) Non Oui :

Séquelle(s) digestive(s) Non Oui :

Séquelle(s) autre(s) (cardio, dents...) Non Oui :

AEG (asthénie, amaigrissement) Non Oui :

Suivi M6, date I _ I _ I I _ I _ I I _ I _ I _ I non NSP

Séquelle(s) dermato (sécheresse, pigmentation, cicatrices, sudation, prurit, onychodystrophie, cheveux et poils)

Non Oui :

Séquelle(s) ophtalmo (syndrome sec, larmoiement, synéchie, trouble de la vision, photophobie, lésion(s) cornéenne(s) et/ou conjonctivale(s), douleur, rougeur)

Non Oui :

Séquelle(s) muqueuse buccale (syndrome sec, érosion, croûte(s), synéchie, douleur, trouble du goût)

Non Oui :

Séquelle(s) gynéco/uro (syndrome sec, érosion, dyspareunie, douleur, synéchie)

Non Oui :

Séquelle(s) psy (stress post-traumatique) Non Oui :
Troubles du sommeil Non Oui :
Séquelle(s) pneumo (toux, dyspnée) Non Oui :
Séquelle(s) digestive(s) Non Oui :
Séquelle(s) autre(s) (cardio, dents...) Non Oui :
AEG (asthénie, amaigrissement) Non Oui :

Suivi M12, date I _ I _ I I _ I _ I I _ I _ I _ I _ I non NSP

Séquelle(s) dermato (sécheresse, pigmentation, cicatrices, sudation, prurit, onychodystrophie, cheveux et poils)
 Non Oui :

Séquelle(s) ophtalmo (syndrome sec, larmoiement, synéchie, trouble de la vision, photophobie, lésion(s) cornéenne(s)
et/ou conjonctivale(s), douleur, rougeur)
 Non Oui :

Séquelle(s) muqueuse buccale (syndrome sec, érosion, croûte(s), synéchie, douleur, trouble du goût)
 Non Oui :

Séquelle(s) gynéco/uro (syndrome sec, érosion, dyspareunie, douleur, synéchie)
 Non Oui :

Séquelle(s) psy (stress post-traumatique) Non Oui :
Troubles du sommeil Non Oui :
Séquelle(s) pneumo (toux, dyspnée) Non Oui :
Séquelle(s) digestive(s) Non Oui :
Séquelle(s) autre(s) (cardio, dents...) Non Oui :
AEG (asthénie, amaigrissement) Non Oui :

Bilan allergologique

Non Oui date : I _ I _ I I _ I _ I I _ I _ I _ I _ I

Médicament(s) testé(s) et résultats patch-tests :

Annexe 3 : Questionnaire médecin traitant

Devenir 2014: Prénom _____ Nom _____ né le: _____ hospitalisé le: _____

Date de la dernière consultation : I _ I _ I I _ I _ I I _ I _ I _ I _ I

Statut social (en rapport avec la NET) :

Tierce personne Allocation adulte handicapé Taux d'incapacité :

Statut professionnel : Avant NET :

Après NET : poursuite d'activité changement d'activité :
 sans emploi sans objet

Séquelles liées à la NET et traitement(s) médicamenteux ou autre(s) lié(s) au(x) séquelle(s) :

- **Cutanées:** non Si oui, préciser en cochant une ou plusieurs réponses:

cicatrices sudation sécheresse
 trouble de la pigmentation prurit atteinte des cheveux/poils
 onychodystrophie autre, préciser:

- **Traitement(s) médicamenteux ou autre pour les séquelles cutanées:**

Non Oui, préciser :

- **Ophthalmologiques :** Non Si oui, préciser en cochant une ou plusieurs réponses :

syndrome sec larmoiement synéchie
 trouble de la vision photophobie lésion(s) de la cornée
 autre, préciser:

- **Traitement(s) médicamenteux ou autre pour les séquelles ophtalmologiques :**

Non Oui, préciser :

- **Buccales /stomatologiques:** Non Si oui, préciser en cochant une ou plusieurs réponses :

syndrome sec érosion croûtes
 synéchie douleur trouble du goût
 déchaussement dentaire autre, préciser:

- **Traitement(s) médicamenteux ou autre pour les séquelles buccales :**

Non Oui, préciser :

- **Génitale(s)/urologique(s):** Non Si oui, préciser en cochant une ou plusieurs réponses :

syndrome sec érosion douleur
 synéchie dyspareunie autre, préciser:

- **Traitement(s) médicamenteux ou autre pour séquelles génitales/urologiques:**

Non Oui, préciser:

- **Psychologique(s)**: Non Si oui, préciser en cochant une ou plusieurs réponses :
- | | | |
|-------------------------------------|---------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> anxiété | <input type="checkbox"/> insomnie | <input type="checkbox"/> cauchemars |
| <input type="checkbox"/> dépression | <input type="checkbox"/> irritabilité | <input type="checkbox"/> autre, préciser: |

- **Traitement(s) médicamenteux ou autre pour séquelles psychologiques:**

- Non Oui, préciser:

- **Autres séquelles** : Non Si oui, préciser:

Consultation(s) spécialistes (gynéco, ophtalmo, dermato...) ou psychologue pour séquelles de NET:

- Non Oui, préciser avec date(s) et motif(s) :

Hospitalisation(s) (pour la NET) depuis la phase aiguë:

- Non Oui, nombre I__I, date(s) et motif(s) :

Intervention(s) chirurgicale(s) (pour la NET) depuis la phase aiguë:

- Non Oui, nombre I__I, date(s) et motif(s) :

Impression globale de l'état général (échelle de 0 à 10, 10 correspondant à un excellent état général) par :

vous-même : I__I__I

malade (si possible) : I__I__I

Avez-vous peur de prescrire des médicaments chez ce patient ? Non Oui:

Avez-vous déjà évoqué le stress post-traumatique avec ce patient ? Non Oui :

Pensez-vous que votre patient présente un stress post-traumatique ? Non Oui :

Bilan allergologique vis à vis du(des) médicament(s) suspect(s) :

- Non Oui date : I__I__I I__I__I I__I__I I__I__I

- Médecin (nom, ville) :

- Médicament(s) testé(s) et résultats des patch-tests :

Commentaires :(joindre éventuellement des copies de résultats d'examens complémentaires, comptes-rendus d'hospitalisation, *etc.*)

Annexe 4 : Questionnaire patient

| Suivi NET | Prénom | Nom |
|-----------|--------|-----|
|-----------|--------|-----|

Statut social (en rapport avec la NET) :

Tierce personne Allocation adulte handicapé Taux d'incapacité :

Statut professionnel : Avant NET :

Après NET : poursuite d'activité changement d'activité :
 sans emploi sans objet
 autre, préciser :

Séquelles liées à la NET et traitement(s) médicamenteux ou autre(s) lié(s) au(x) séquelle(s) :

- **Cutanées:** non Si oui, préciser en cochant une ou plusieurs réponses :

sécheresse (dé)coloration de la peau cicatrices
 sudation démangeaisons atteinte des ongles
 atteinte des cheveux/poils autre, préciser :

- **Traitement(s) médicamenteux ou autre pour les séquelles cutanées:**
 Non Oui, préciser :

- **Ophthalmologique(s):** non Si oui, préciser en cochant une ou plusieurs réponses :

yeux secs trouble de la vision larmoiement
 lésion(s) de la cornée photophobie (gêne à la lumière)
 synéchie (adhérence cicatricielle) autre, préciser:

- **Traitement(s) médicamenteux ou autre pour les séquelles ophtalmologiques:**
 Non Oui, préciser :

- **Buccale(s)/stomatologiques: :** non Si oui, préciser en cochant une ou plusieurs réponses :

bouche sèche érosion croûtes
 trouble du goût synéchie (adhérence cicatricielle)
 douleur déchaussement dentaire atteinte dentaire
 autre, préciser :

- **Traitement(s) médicamenteux ou autre pour les séquelles buccales :**
 Non Oui, préciser :

- **Génitale(s)/urologique(s):** non Si oui, préciser en cochant une ou plusieurs réponses :

sécheresse vaginale synéchie (adhérence cicatricielle)
 douleur dyspareunie (douleur lors des rapports sexuels)
 érosion autre, préciser:

- **Traitement(s) médicamenteux ou autre pour les séquelles génitales/urologiques:**
 Non Oui, préciser :

-Psychologique(s): non Si oui, préciser en cochant une ou plusieurs réponses :

- angoisse insomnie cauchemars
 humeur triste irritabilité autre, préciser:

- Traitement(s) médicamenteux ou autre pour séquelles psychologiques:

- Non Oui, préciser :

- Autres séquelles : Non Oui, préciser :

Consultation(s) spécialistes (gynéco, ophtalmo, dermato...) ou psychologue pour séquelles de NET :

- Non Oui, préciser avec date(s) et motif(s) :

Hospitalisation(s) (pour la NET) depuis la phase aiguë :

- Non Oui, nombre I__I, date(s) et motif(s) :

Intervention(s) chirurgicale(s) (pour la NET) depuis la phase aiguë :

- Non Oui, nombre I__I, date(s) et motif(s) :

Impression globale de votre état général (échelle de 0 à 10, 10 correspondant à un excellent état général) I__I__I

Etes-vous réticent(e)/avez-vous peur de prendre des médicaments depuis la NET?

- Non Oui :

Vous a t-on déjà parlé du stress post-traumatique? Non Oui :

Bilan allergologique vis à vis du(des) médicament(s) suspect(s) :

- Non Oui date : I__I__I I__I__I I__I__I I__I__I

Médecin (nom, ville) :

Médicament(s) testé(s) et résultats patch-tests :

Commentaires :

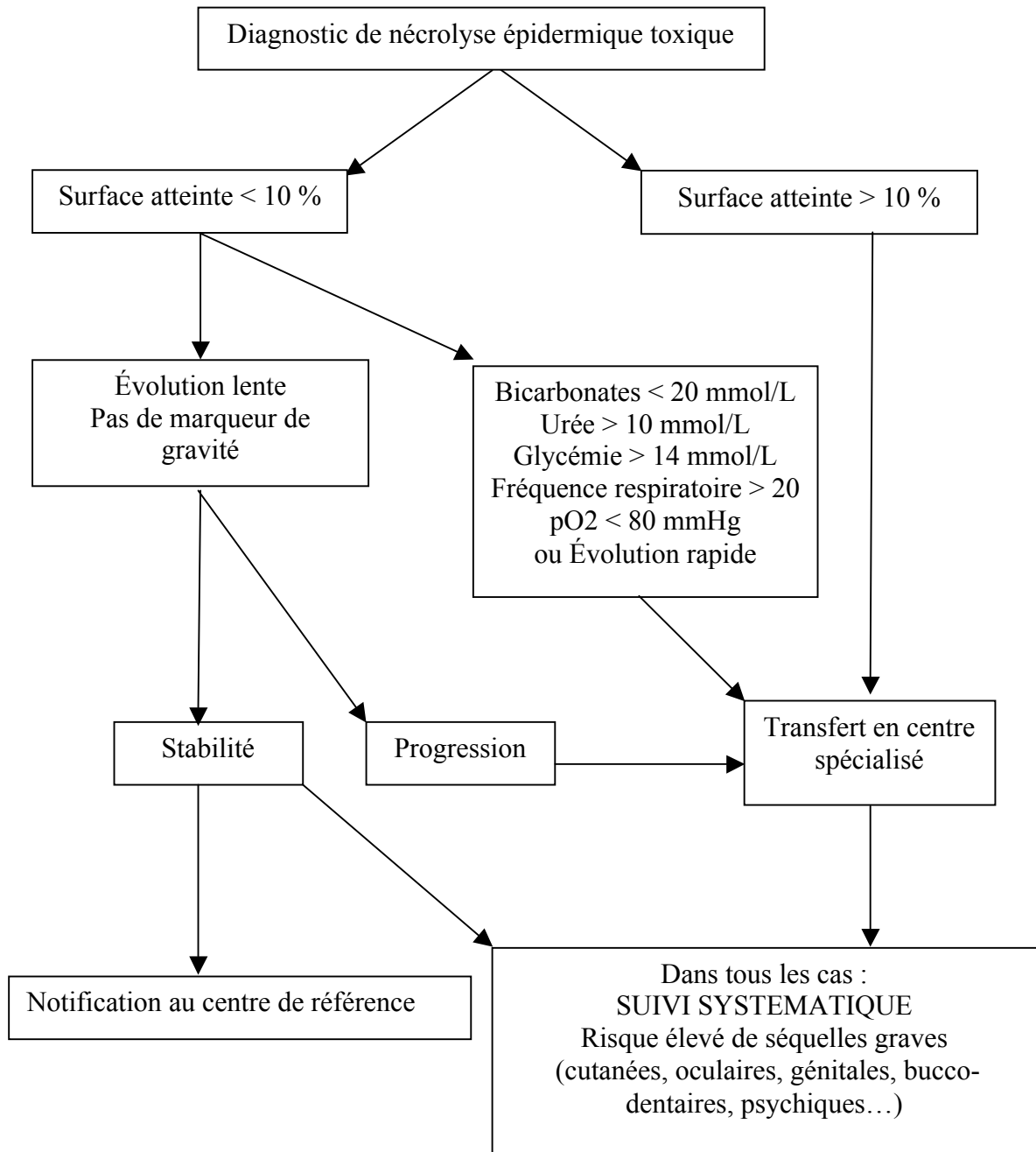
(joindre éventuellement des copies de résultats d'examens complémentaires, comptes-rendus d'hospitalisation, etc.)

Annexe 5 : Résumé des données des malades inclus dans l'étude

| Patient / Sexe | Age au diagnostic | Diagnostic | Premier médicament suspect | Durée d'hospitalisation (jours) | Passage dans le service des Brûlés | SCORTEN | Atteinte à la phase aiguë | | | | | | Séquelles | | | | | | Consultation(s) spécialiste(s) | Hospitalisation | Intervention(s) chirurgicale(s) | Appréhension vis à vis des médicaments | Patch-test / résultat | Décès | |
|----------------|-------------------|-----------------|----------------------------|---------------------------------|------------------------------------|---------|---------------------------|---------|----------|--------------|--------------------|----------------------------------|--|---------|---------|----------|--------------|------------------------------|--|-----------------|---------------------------------|--|-----------------------|-------|--------|
| | | | | | | | % décollement cutané | Buccale | Oculaire | Uro-génitale | Gastro-intestinale | Pulmonaire | Autres | Cutanée | Buccale | Oculaire | Uro-génitale | Psychologique | | | | | | | Autres |
| 1/M | 76 | Lyell | ibuprofène | 23 | X | 5 | 30 | X | X | | X | escarres talonnières + infection | X | | | | | dermatologue | dermatologie | | | | | | |
| 2/F | 46 | SJS | kétoprofène | 23 | | ? | ? | X | X | X | X | infection | X | | X | | X | perturbation bilan hépatique | ophtalmologiste | | | X | | | |
| 3/F | 33 | SJS | lamotrigine | 12 | | 0 | ? | X | X | X | | | | X | X | | X | | | | | X | X / ? | | |
| 4/F | 39 | Lyell | ? | 9 | X | 2 | 100 | X | X | X | | | | X | | | X | asthme | ophtalmologiste + dermatologue + gynécologue + pneumologue | | | | | | |
| 5/F | 16 | Lyell | ibuprofène | 16 | X | 1 | 30 | X | X | X | X | | | X | X | X | X | | ophtalmologiste + gynécologue + psychologue | | | X | X / test douteux | | |
| 6/F | 3 | Lyell | amoxicilline | 11 | X | ? | 30 | X | | X | | | | X | | | | | | | | X | X / + | | |
| 7/F | 83 | SJS | co-trimoxazole | 11 | X | 1 | 10 | X | X | X | X | thrombopénie et leucopénie | | | | | X | | | | | | | | X |
| 8/F | 43 | Lyell | ceftriaxone | 37 | X | 6 | 80 | X | X | X | X | infection + leucopénie et anémie | X | X | X | | X | | ophtalmologiste + psychiatre | psychiatrie | | X | X / + | | |
| 9/F | 21 | SJS | primidone | 5 | | 0 | ? | X | X | X | X | | | X | | X | | | dermatologue | dermatologie | | X | X / - | | |
| 10/F | 72 | Lyell | lansoprazole | 57 | X | ? | ? | X | X | X | | X | infection | | X | X | | X | infection respiratoire chronique | pneumologue | réanimation + ophtalmologie | X | | | X* |
| 11/F | 51 | Lyell | lamotrigine | 30 | X | ? | 30 | X | X | X | | X | infection | | | | X | | | | | | | | X |
| 12/F | 22 | Lyell | lamotrigine | 29 | X | 2 | 60 | X | X | | | X | infection | | X | X | | X | | ophtalmologiste | ophtalmologie | X | | | |
| 13/F | 41 | Lyell | ramipril | 14 | X | 3 | 80 | X | X | X | | | | | | | | | | | | X | X / + | | |
| 14/M | 47 | forme frontière | allopurinol | 13 | X | 3 | 15 | X | X | | | X | infection | X | | | | | | | | | | | X / - |
| 15/F | 26 | forme frontière | co-trimoxazole | 9 | X | 2 | 27 | X | X | X | | | infection | X | | X | X | | dermatologue + gynécologue | dermatologie | | | | X / + | |
| 16/F | 18 | SJS | sorafénib | 11 | X | 2 | 10 | X | X | | | X | | | | | | | malade perdue de vue | | | | | | |
| 17/M | 74 | Lyell | amoxicilline | 57 | X | 3 | ? | X | X | | | | | | | | | | | | urologie | | | X / ? | |
| 18/F | 73 | forme frontière | allopurinol | 80 | X | 3 | 19 | X | X | X | X | | infection | X | X | X | | X | infection respiratoire | | réanimation | X | | | X* |
| 19/F | 20 | SJS | lamotrigine | 7 | | 0 | ? | X | X | | | X | | X | | | X | | | | | | | X / + | |
| 20/F | 51 | Lyell | névirapine | 36 | X | 3 | 100 | X | X | X | | X | infection + thrombopénie et leucopénie | X | | | X | | | | | | | | |
| 21/F | 15 | Lyell | lamotrigine | 22 | X | 1 | 90 | X | X | X | | X | infection | X | X | X | | X | | | | | | | |

* décès attribuable à la NET

Annexe 6 : Arbre décisionnel pour le transfert de patients atteints de syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell (d'après Ellis *et al.* (78))



Serment de Galien

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

La nécrolyse épidermique toxique : le suivi des séquelles sur une série de cas au CHU de Bordeaux

RÉSUMÉ :

Introduction : La nécrolyse épidermique toxique (NET) est une maladie rare et grave, regroupant différentes formes cliniques, avec une mortalité élevée à la phase aiguë et des séquelles fréquentes. Les objectifs de l'étude sont d'évaluer les séquelles de la NET et le devenir des malades en 2014.

Méthodes : La population de l'étude comprend les patients hospitalisés pour NET d'étiologie médicamenteuse de janvier 2007 à avril 2013 dans les services des Brûlés et/ou de Dermatologie du CHU de Bordeaux. Les données ont été recueillies sur une fiche standardisée, reprenant le protocole national de diagnostic et de soins de la Haute Autorité de Santé et la fiche utilisée par l'étude Regiscar, à partir du dossier médical, des données de consultation pour tous les malades ayant été revus au CHU de Bordeaux et d'un questionnaire envoyé en 2014 aux patients et à leurs médecins traitants.

Résultats : Vingt et un cas de NET ont été inclus dans l'étude : 12 syndromes de Lyell, 6 syndromes de Stevens-Johnson et 3 formes frontières. Le devenir en 2014 de 20 patients a pu être évalué grâce aux retours des questionnaires. Quatre patients sont décédés, dont 2 de complications de la NET, au cours du suivi. Les séquelles à long terme les plus fréquentes sont les séquelles cutanées (70 % des malades), suivies par les séquelles psychologiques (60 %) et oculaires (50 %), ces dernières étant les plus graves. Neuf malades sont suivis par au moins un spécialiste (dermatologue, ophtalmologiste, psychiatre, *etc.*), 8 ont été hospitalisés pour séquelles de NET et 3 ont eu plusieurs interventions chirurgicales oculaires.

Conclusion : Les syndromes de NET peuvent induire des complications à long terme, pouvant avoir de lourdes conséquences sur la vie quotidienne des patients comme le montrent les réponses aux questionnaires. Ces séquelles soulignent l'importance d'un suivi régulier et pluridisciplinaire, par des spécialistes expérimentés, pour leur dépistage précoce et leur prise en charge optimale.

Toxic epidermal necrolysis: sequelae follow-up in cases series of Bordeaux hospitals

ABSTRACT :

Introduction: Toxic epidermal necrolysis (TEN) is a rare but extremely serious disease, with different clinical forms, with a high mortality rate during the acute phase and frequent long-term complications. The objectives of the study were to assess long-term consequences of TEN and patients' outcome in 2014.

Methods: The population under study included all patients admitted for medicine-induced TEN from January 2007 to April 2013, in the Burn unit and/or the Dermatology departments of the Bordeaux university hospitals. Data were collected on a standardized form (taking into account the national recommendations for diagnosis and treatment and the form used by the Regiscar study), from hospital medical files at the acute phase and for those followed as out- or inpatients at the Bordeaux hospitals; to complete these data, a questionnaire was sent in 2014 to the patients and their general practitioners.

Results: Twenty-one cases of TEN were included in the study: 12 cases of Lyell's syndrome, 6 of Stevens-Johnson syndrome (SJS) and 3 of TEN-SJS overlap form. Outcome in 2014 was evaluated through return from questionnaires for 20 patients. Four patients died, of whom 2 from complications of TEN. Most common complications were cutaneous (70%), followed by psychological (60%) and ocular (50%) ones, the latter being the most serious. Since the acute phase of TEN, nine patients were followed for complications by at least one physician (dermatologist, ophthalmologist, psychiatrist, *etc.*); 8 had been hospitalized for complications and 3 had repeated eye surgical treatment.

Conclusion: TEN can induce long-term complications, which can have important consequences on the daily life. This stresses the importance of multidisciplinary follow-up care for early detection and optimal management of complications.

DISCIPLINE : Pharmacie

MOTS CLÉS : Nécrolyse épidermique toxique, hospitalisation, médicaments, séquelles.

ADRESSE DE L'UFR :

UFR des sciences pharmaceutiques - Université de Bordeaux
146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex