

# **Syndrome de Stevens Johnson (SJS) et Nécrolyse épidermique toxique (NET)**

**TA. Duong, S. Oro, P. Wolkenstein, O. Chosidow**  
**Centre de référence Dermatoses toxiques,**  
**Hôpital Henri Mondor AP-HP, Créteil**

# Toxidermies sévères

- **Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) / Nécrolyse épidermique Toxique (NET)**
  - **Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)**
  - **Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, syndrome d' hypersensibilité médicamenteuse (DRESS)**
- ⇒ **Variabilité Phénotypique, mise en jeu du pronostic vital**
- ⇒ **Enjeu : arrêt précoce du médicament, améliore la prise en charge**

# Critères de gravité cliniques

- **Bulles, Nikolski positif, pustules**
- **Infiltration cutanée, érythrodermie,**
- **Atteinte muqueuse**
- **Fièvre, AEG, déshydratation**
- **Polyadénopathies, atteinte viscérale**

# Critères de gravité biologiques

- **Hyperéosinophilie  $>1500/\text{mm}^3$  ou  $> 10\%$**
- **Cytolyse Hépatique  $> 2N$ , cholestase avec  $\text{PAL} > 1.5N$**
- **Insuffisance rénale organique  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  urinaire  $> 1$**
- **Altération des gaz du sang, élévation de la troponine, Sd interstitiel radio poumons**



# Toxidermies

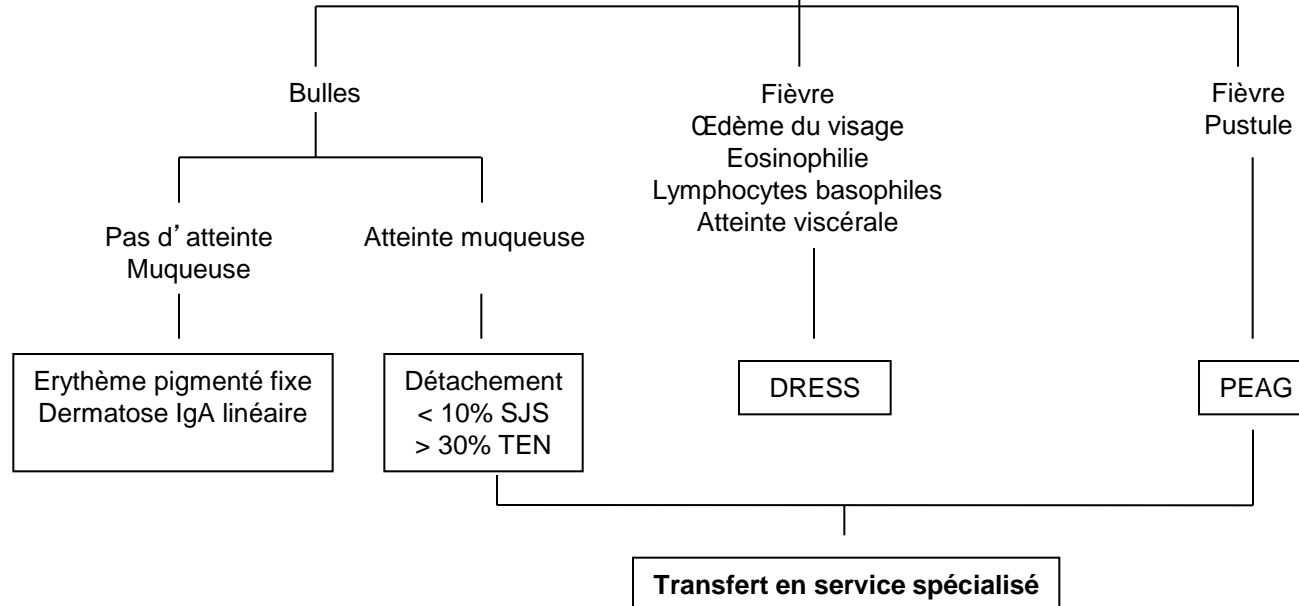
Eruption cutanée

*Délai 4-28 jours*

**Arrêt du médicament**

## Critères de gravité

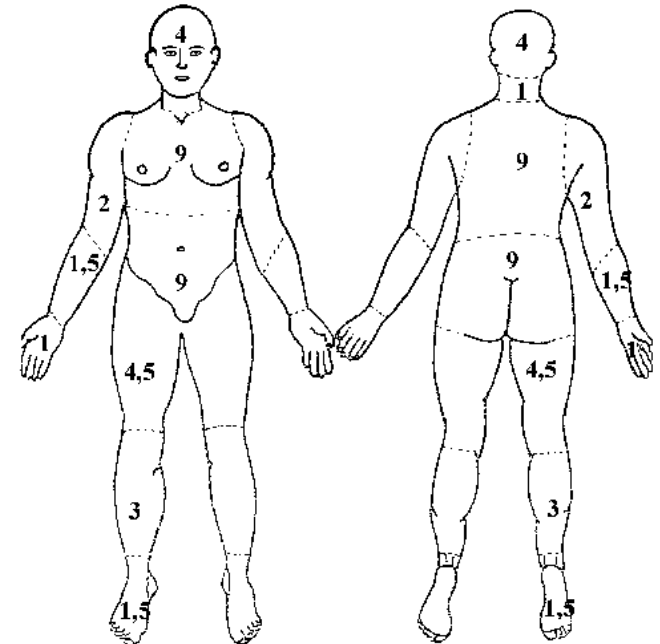
Fièvre, atteinte muqueuse  
Bulles de grande taille  
Nécrose cutanée  
Œdème du visage  
Pustules  
Atteintes viscérales



# Syndrome de Stevens-Johnson/ Toxic Epidermal Necrolysis

- Syndrome grave, très rare, 1-2 cas/ 10<sup>6</sup>/an
- Nécrolyse aiguë épidermique
  - SJS < 10% de surface corporelle décollée
  - NET > 30%
  - 10% à 30% : Sd de chevauchement

- Grave : 22% de mortalité, séquelles+++

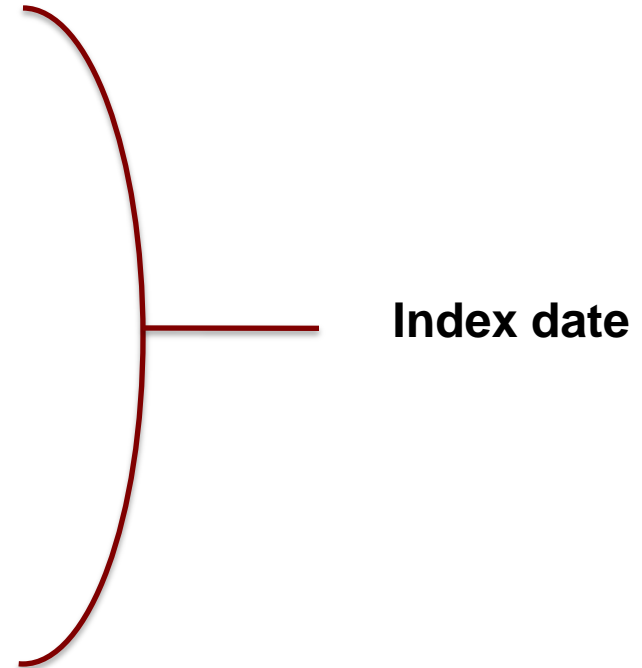


# CAUSES

- **85 % des cas ont une cause médicamenteuse**
- **15% cause non médicamenteuse : GVH aiguë, maladies auto-immune, infections (*M. pneumoniae*, ...)**
- **Dg différentiel : toxicité épidermique /épithéliale des cytotoxiques (MTX, colchicine), autres SCARs (DIGAL médicamenteuse, EPF bulleux généralisé), épidermolyse staphylococcique**

# SJS /NET: phase de début

- Délai de survenue : 4 à 28 jours après initiation nouveau médicament
- État général : très altéré +++
- Hyperthermie
- Asthénie
- Douleurs muqueuses
- Etat pseudo-grippal





# SJS/NET: Clinique



## LESIONS MUQUEUSES

- **Bulles-érosions dans 90% des cas**
  - Buccales (pharyngo-laryngées possibles)
  - Conjonctivales
  - Génitales, nasaires et anales
- **Erythème buccal, chemosis, conjonctivite**

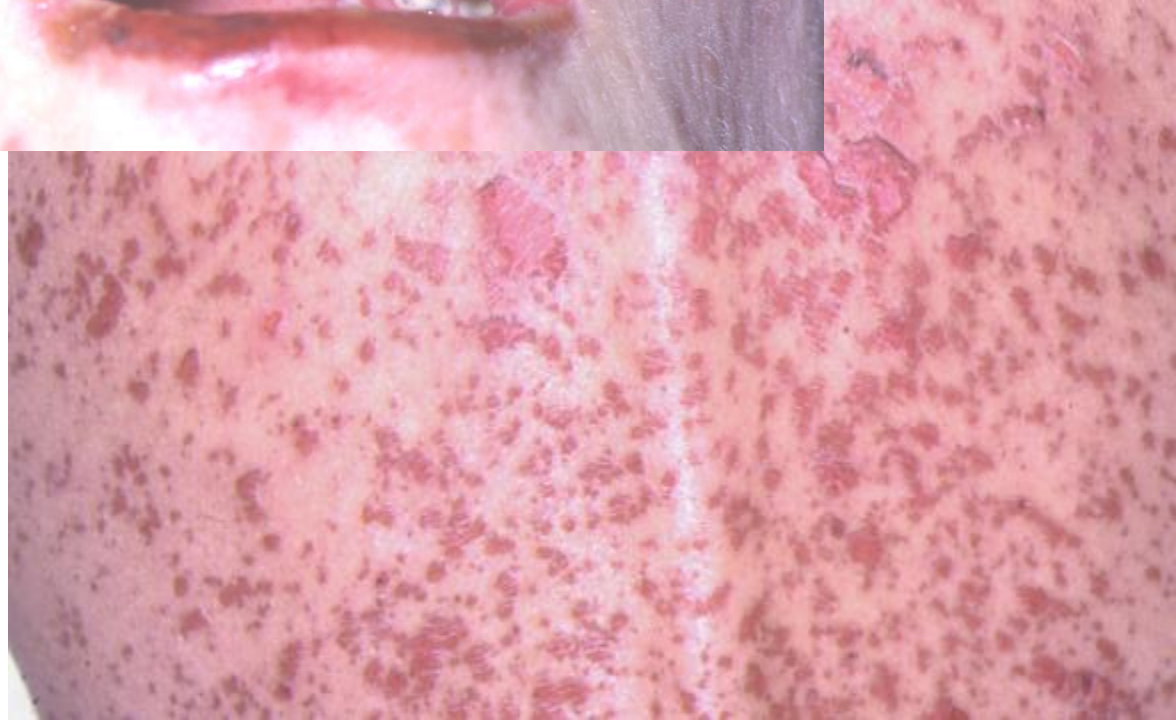
# SJS /NET: Clinique



## PEAU:

- Macules rouges sombres à centre plus ou moins nécrotique
- Érythème diffus (tronc++), bulles confluentes, décollement « en linge mouillé », Nikolsky +
- Extension progressive, descendante en général
- Faire +++ évaluation (quotidienne) surfaces décollée et décollable

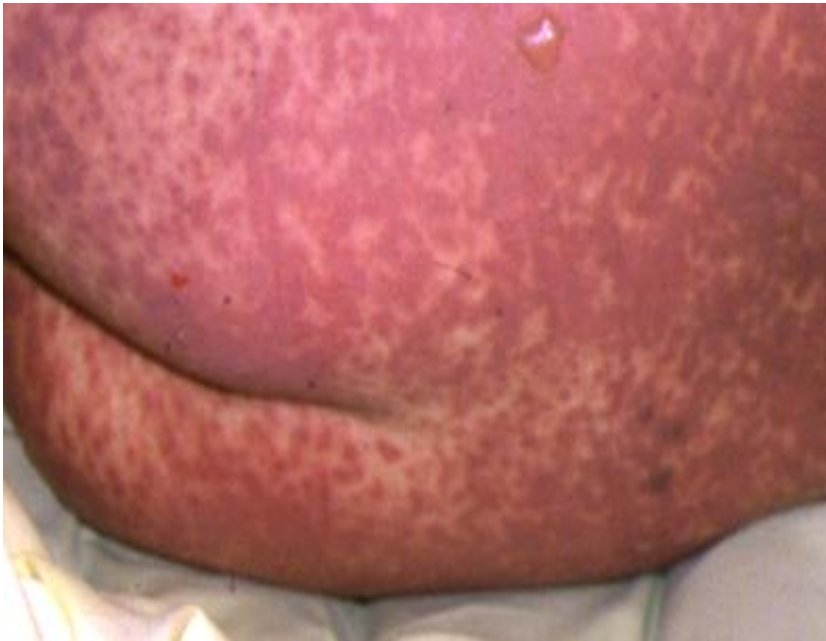
# Sd de Stevens-Johnson





# NET, aspects précoces

**Pseudo-cocardes**



**Macules et vésicules**

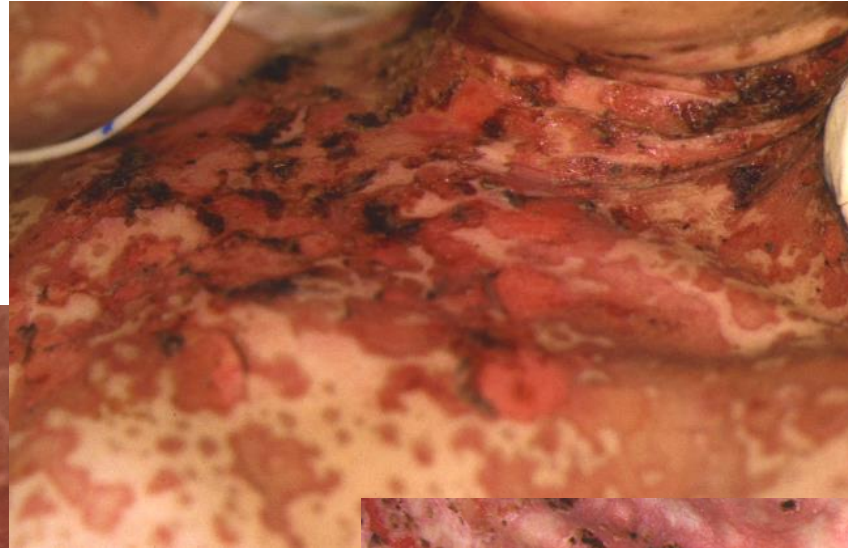


# NET, phase d'état

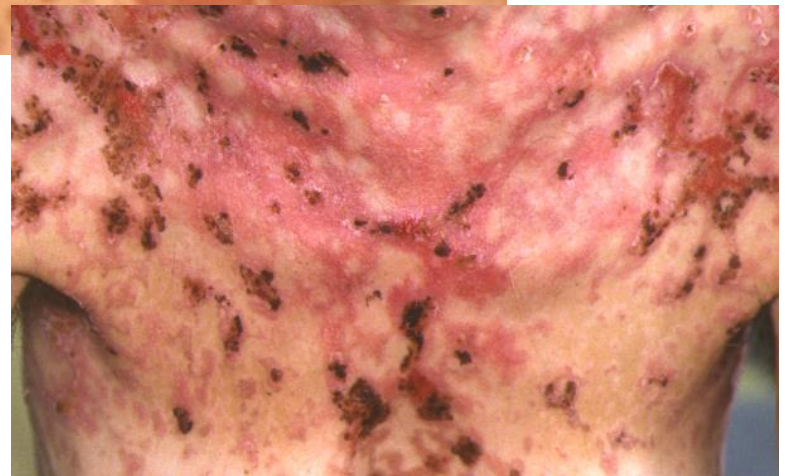


# NET Evolution

**J10**



**J 3**

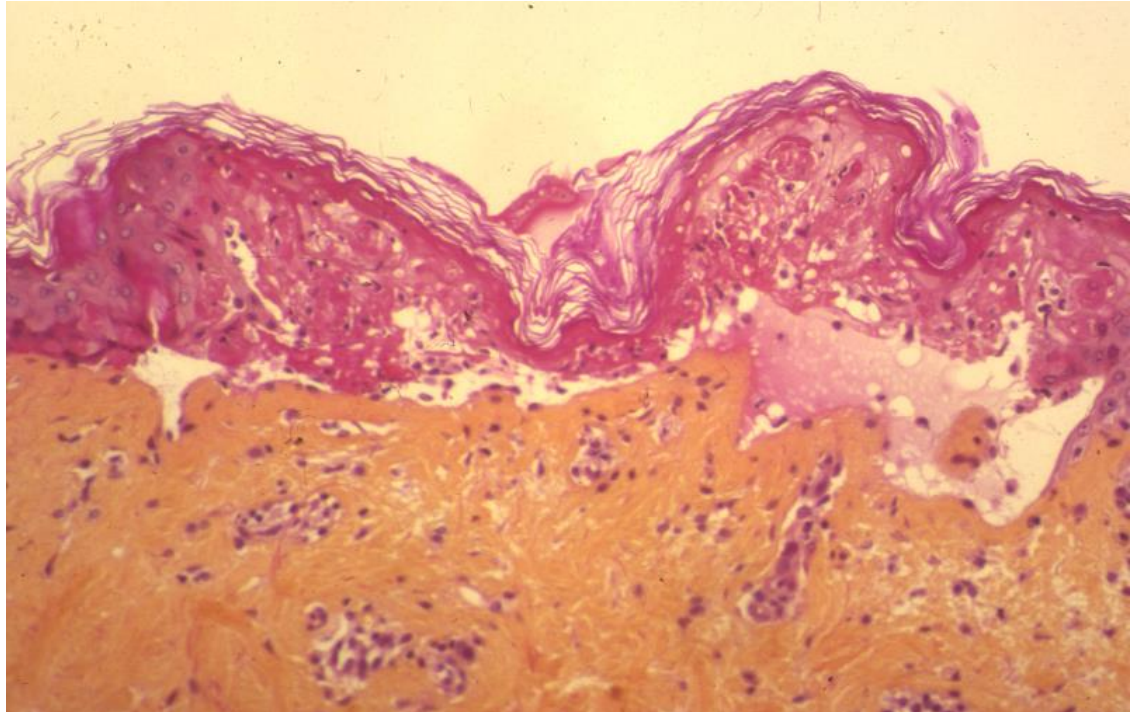


**J 17**



# SJS/NET: Histologie

- **Nécrose kératinocytaire sur toute la hauteur épidermique (pan-apoptose)**
- **Nécrose kératinocytaire focale**
- **Nécrose focale des annexes**
- **Infiltrat mononucléé modéré**
- **Immunofluorescence directe négative**



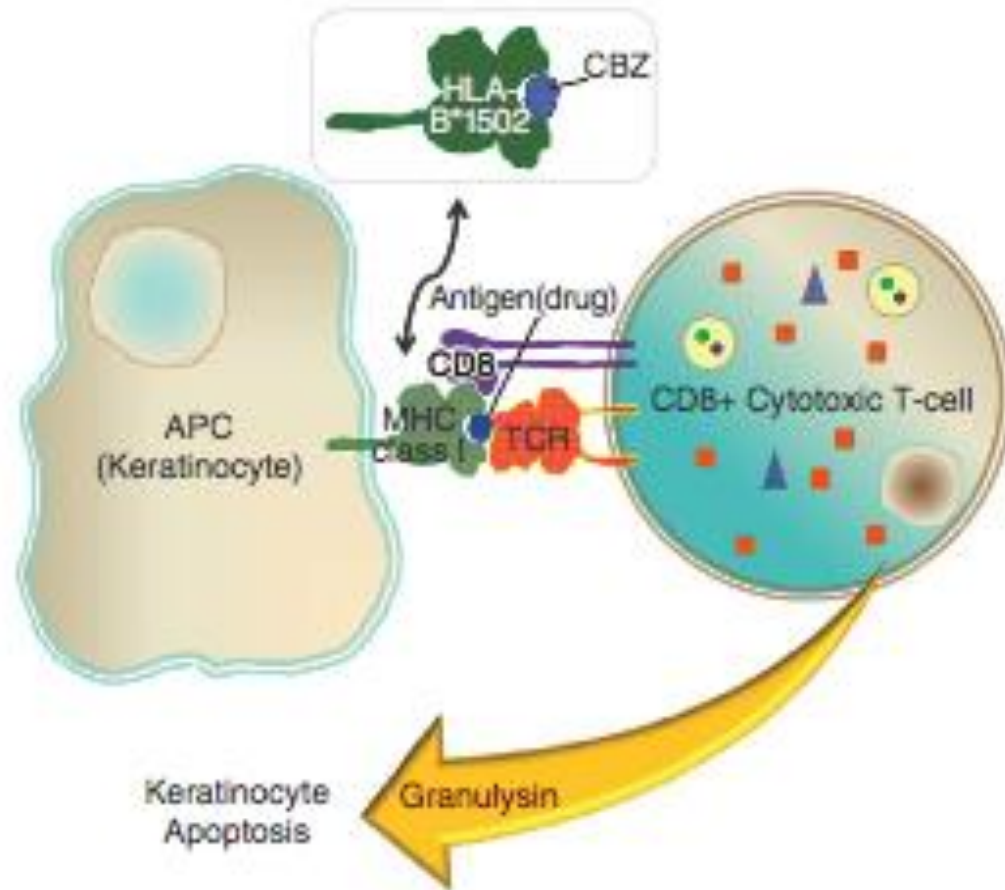
# Physiopathologie/Acteurs

- **Lymphocytes T CD8+ cytotoxiques spécifiques du médicament**
    - **Liquide de bulle, CD8+ spécifique médicament** (*Nassif 2002, 2004, Le Cleach 2000*)
  - **Cytokines inflammatoires sécrétées par LT, NK, CD1a, CD 14+ (cellules dendritiques) plasmacytoïdes)**
    - *TNF  $\alpha$ , sFas-L, IL-10, IFN $\gamma$ , TRAIL and TNF-like weak inducer of apoptosis* perforine Granzyme
    - Granulysine
- ⇒ **Nécrose kératinocytaire**
- ⇒ **Activation des cellules effectrices soit liée CMH soit directement (P-i) concept**

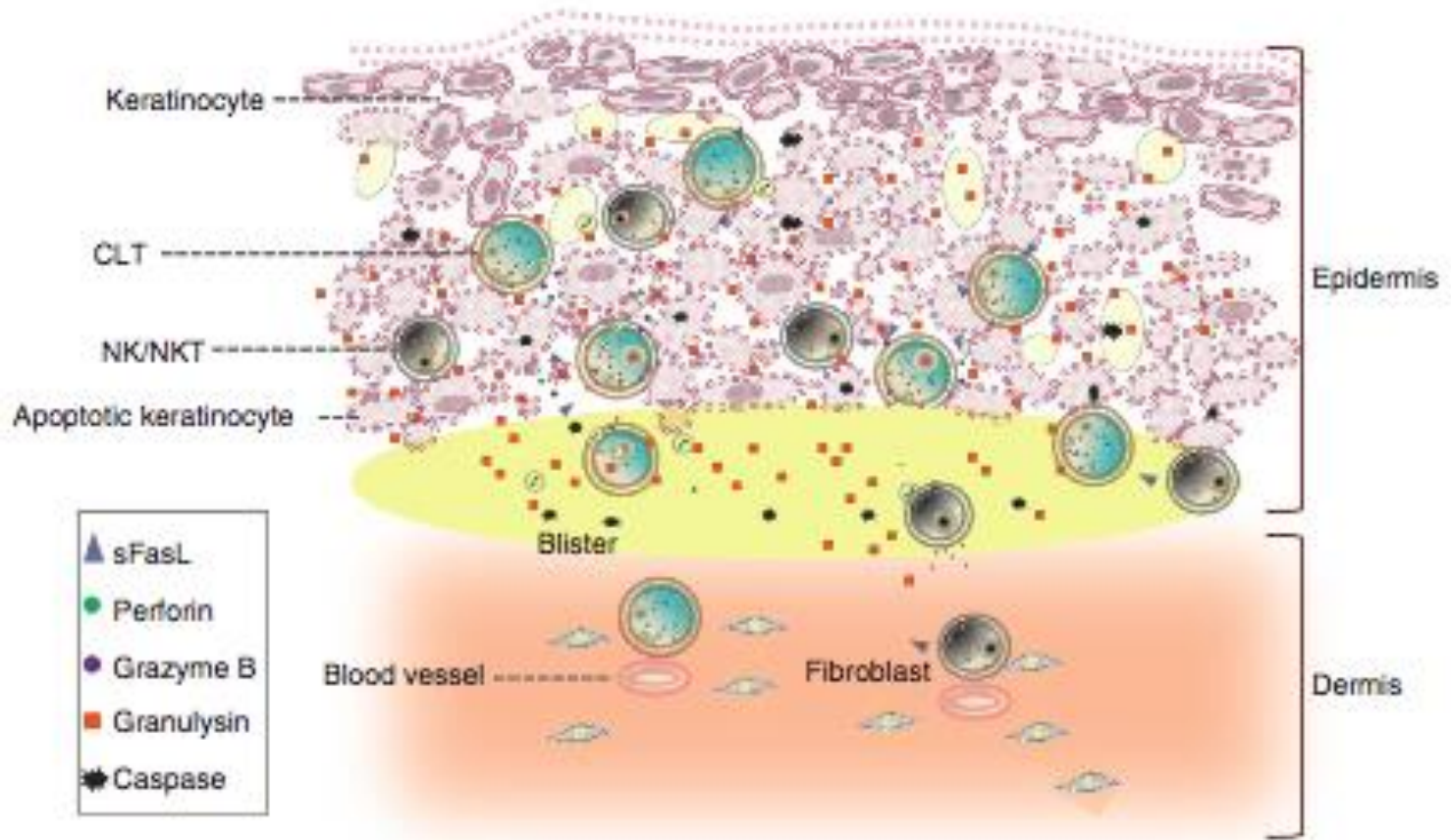


# Physiopathologie (2)

- **Présentation médicament restriction CMHI**
- **Lymphocyte T CD8+ cytoxique spécifique du médicament**
- **Sécrétion granulysine -> nécrose kératinocytaire**



# Physiopathologie (3)



# SJS/TEN et susceptibilité génétique

Médicament	HLA	Populations avec association forte	Populations sans association
Carbamazepine	HLA-B*1502	Han chinese, ancêtres asiatiques Thai	Européen Japonais
Phénytoïne	HLA-B*1502	Thai	
Amines Aromatiques anti épileptiques	HLA-B*1502	Han	
Allopurinol	HLA-B*5801	Han chinese, Européen, Japonais	-
Sulfamides	HLA-Cw*4	Han	-

# SJS/NET Prise en charge (1)

- Arrêt immédiat du médicament causal, améliore pronostic
- **Traitement symptomatique**
  - Hospitalisation en secteur spécialisé améliore la mortalité
  - Hydratation intra veineuse abondante (perfusion en peau non lésionnelle)
  - Environnement T > 28° C
  - Antalgiques, anxiolytiques (prévention PTSD)
  - Pas d'antibiothérapie préventive
  - Surveillance continue
- **Peau**
  - Lit fluidisé, pas de débridement des tissus nécrosés
  - Emollient /4 heures Vaseline+++
  - Pansements hydrocellulaires sur zone d'appui

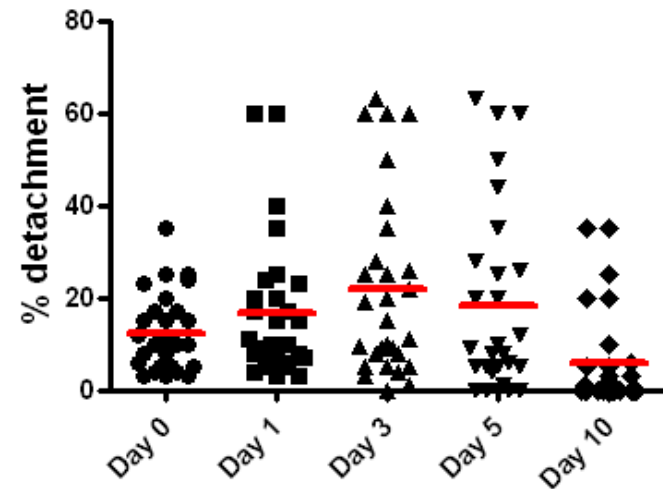
# SJS/NET Prise en charge (2)

- **Oculaires**
  - Sérum physiologique, pommade à la vitamine A
  - Retirer les brides
  
- **Muqueuses**
  - Lubrification+++
  - Retirer les brides, Lutte contre les synéchies
  - Soins de bouche
  - Sonde gastrique/ sonde urinaire
  
- **Humidification des voies aériennes supérieures**

# SJS/NET Prise en charge (3)

## Traitement spécifique

- Pas de bénéfice avec haut niveau de preuve des traitements en dehors du traitement symptomatique
- Absence d'étude randomisée comparant les différents traitements
- Divers traitements proposés
  - Thalidomide : CONTRE-INDIQUÉ
  - Bolus de corticoïdes
  - Immunoglobulines IV
- Cyclosporine expérience portant 29 patients
  - 3 mg/kg dose sur 10 jours
  - Pourrait limiter l'extension et réduire la mortalité

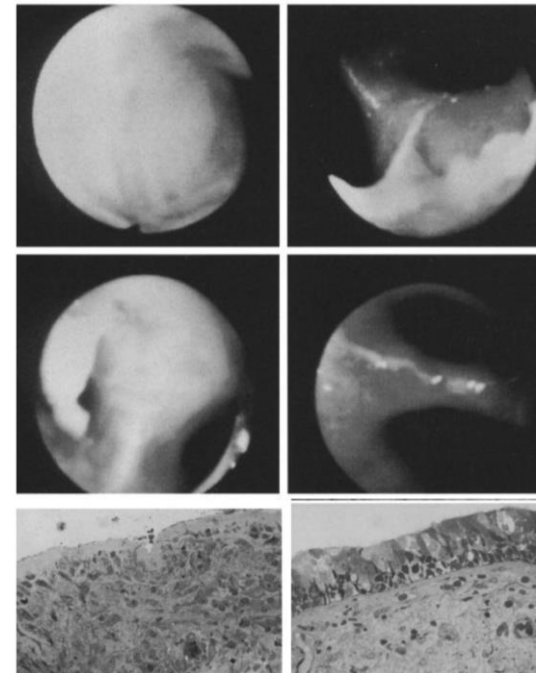


# **SJS/NET Prise en charge (4)**

- **Carte d'allergie, éviction A VIE du ou des médicaments responsables**
- **Tests allergologiques à distance à discuter**
- **Déclaration PV**
- **Suivi des séquelles**

# SJS/NET évolution

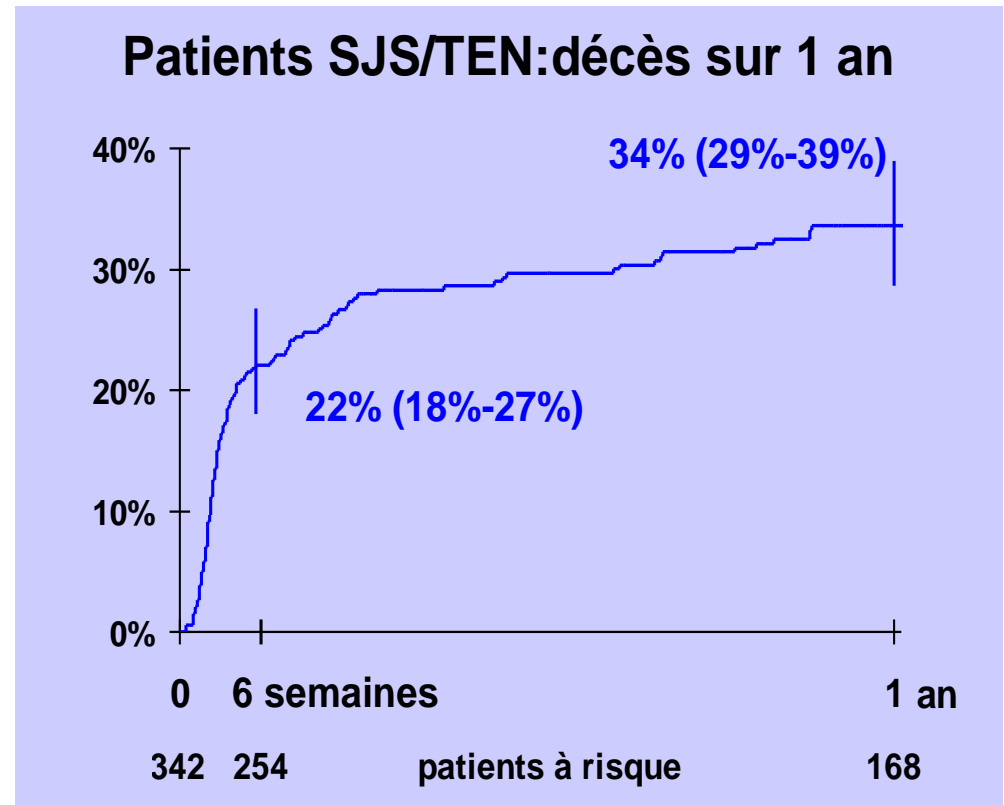
- **Atteinte viscérale possible, nécrose des épithéliums:**
  - Pulmonaire +++
  - Digestive
  - Rénale
  - Hématologique (SAM)
- **Complications infectieuses +++**
- **Evolution: 22% de mortalité phase aigue**
  - SCORTEN +++
- **Réépidermisation en 10 à 20 jours**





# Séquelles de SJS/TEN à 1 an

- Toutes séquelles confondues
  - Dans l'année 96%
  - Persistantes à un an 92 %
- Altération de la qualité de vie
  - Oui 79%
  - Sérieuse 40%



# Séquelles

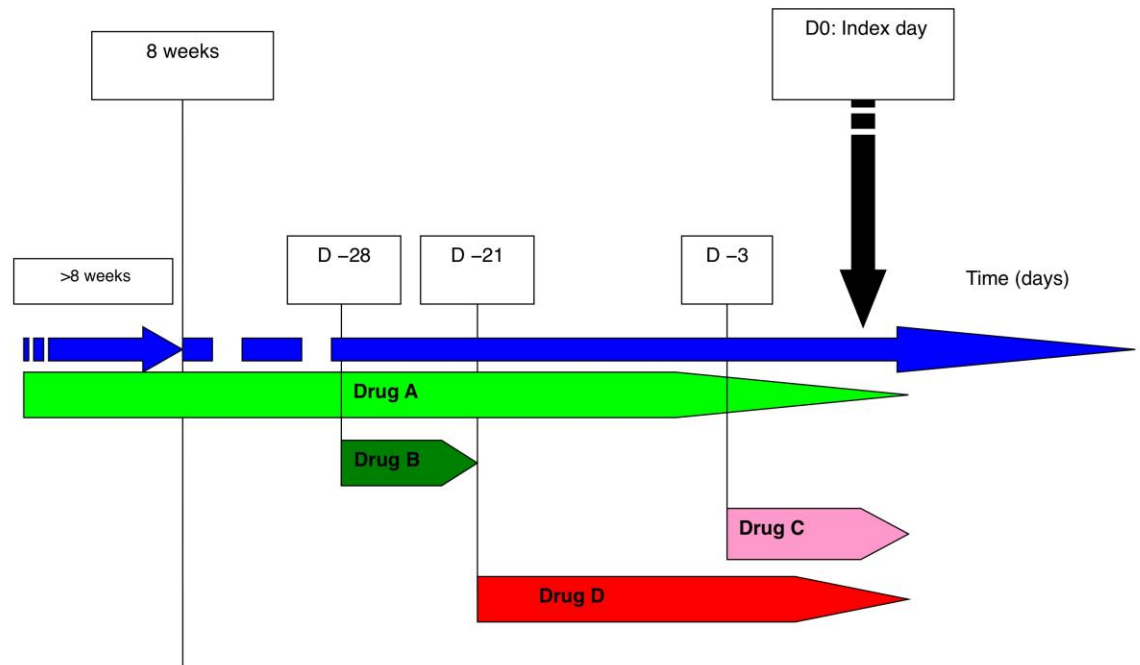
- **Ophthalmologique:**
  - 156 patients, 50 ans (+/- 19,8 ans)
  - 74% des patients atteintes oculaires (n=117), 8% *atteinte sévère*
  - NET plus atteinte ophtalmique OR=2,7 IC 95% (1.06- 6,90) p= 0.05
  - 15 mois après phase aiguë, 63% des patients complications tardives ophtalmiques (n=49)
  - syndrome sec (59%), cicatrices sous conjonctivales (33%), érosions cornéennes (29%), trichiasis (16%), symblépharon 14%, perte d'acuité visuelle (8%)
- **Dentaires:**
  - 16 patients, 32 ans (+/-12 ans), 5 à 35 ans après épisode aigu
  - Inflammation gingivale et syndrome sec constants, volume salivaire plus faible, plus acide, viscosité anormale p=0.001
  - Charge bactérienne plus élevée et agénésie dentaire chez les <15 ans
- **Sd de Stress Post-Traumatique (PTSD)**

# Imputabilité médicamenteuse

- **Imputabilité médicamenteuse à déterminer en fonction des délais d' introduction et du type de SCAR:**
  - **Bégaud méthode pharmacovigilance**
    - **Imputabilité extrinsèque**
    - **Imputabilité intrinsèque**
  - **Score Naranjo**
  - **Alden**
  - **Prise en compte des données pharmacocinétiques du médicament**
  - **Frise chronologique (cf diapo suivante)**

# Imputabilité

- Index day : 1<sup>er</sup> jour des symptômes
- Délais
  - 4-28 jours SJS/TEN
- Recueil de toutes les molécules administrées dans l'intervalle



# SJS/NET médicaments

- **Médicaments à haut risque confirmés par études cas/témoins:**
  - Sulfamides anti-bactériens
  - Sulfasalazine
  - Allopurinol
  - Anti-épileptiques: amines aromatiques  
(carbamazépine/oxcarbazépine, phénytoïne, phénobarbital),  
lamotrigine
  - Nevirapine
  - AINS : oxicams
- **Sulfamides diurétiques et antidiabétiques, vaccins: pas à risque**

# Severe cutaneous adverse reactions to drugs

*Tu Anh Duong, Laurence Valeyrie-Allanore, Pierre Wolkenstein, Olivier Chosidow*

During the past decade, major advances have been made in the accurate diagnosis of severe cutaneous adverse reactions (SCARs) to drugs, management of their manifestations, and identification of their pathogenetic mechanisms and at-risk populations. Early recognition and diagnosis of SCARs are key in the identification of culprit drugs. SCARs are potentially life threatening, and associated with various clinical patterns and morbidity during the acute stage of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms, and acute generalised exanthematous pustulosis. Early drug withdrawal is mandatory in all SCARs. Physicians' knowledge is essential to the improvement of diagnosis and management, and in the limitation and prevention of long-term sequelae. This Seminar provides the tools to help physicians in their clinical approach and investigations of SCARs.



[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30378-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30378-6)

THE LANCET