

**Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)  
Nom de la maladie rare**

Nécrolyse épidermique  
Syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell

**Centre de référence des dermatoses bulleuses toxiques et  
toxidermies graves  
Hôpital Henri Mondor, Créteil**

**Octobre 2017**

# Sommaire

<b>1</b>	<b>Introduction.....</b>	<b>6</b>
1.1	Diagnostic et évaluation initiale	6
1.2	Diagnostic initial	7
1.3	Évaluation de la causalité	8
1.4	Diagnostic différentiel	8
1.5	Classification et évaluation de la gravité	9
<b>2</b>	<b>Prise en charge au stade aigu.....</b>	<b>9</b>
2.1	Objectifs	9
2.2	Professionnels impliqués	10
2.3	Attitude vis-à-vis des médicaments	10
2.4	Prévention des infections	11
2.5	Réanimation initiale	11
2.6	Soins locaux cutanés	12
2.7	Surveillance ophtalmologique	12
2.8	Surveillance des autres muqueuses	12
2.9	Traitements à visée étiologique	12
2.10	Information du patient et du médecin traitant	12
<b>3</b>	<b>Suivi.....</b>	<b>13</b>
3.1	Objectifs	13
3.2	Professionnels impliqués	13
3.3	Rythme des consultations au centre de référence ou de compétence	13
3.4	Contenu du suivi	14
3.5	Enquête de causalité	15
3.6	Éducation thérapeutique : prise de médicaments	15
<b>Annexe 1.</b>	<b>Algorithme de transfert en milieu spécialisé .....</b>	<b>16</b>
<b>Annexe 2.</b>	<b>Coordonnées du centre de référence pour les Dermatoses Bulleuses Toxiques et toxidermies graves, des centres de compétences et de l'association de patients .....</b>	<b>17</b>
<b>Annexe 3.</b>	<b>Score SCORTEN (à l'admission) .....</b>	<b>19</b>
<b>Annexe 4.</b>	<b>Fiche de médicament à exclure (exemple) .....</b>	<b>20</b>
<b>Annexe 5.</b>	<b>Lettre type à destination du médecin traitant (exemple) .....</b>	<b>22</b>
<b>Annexe 6.</b>	<b>Liste des participants à l'élaboration du PNDS.....</b>	<b>24</b>

## Mise à jour des PNDS / ALD

Le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) pour les syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell a été élaboré en 2010 par le centre de référence et les centres de compétences labellisés, avec le soutien méthodologique de la Haute Autorité de Santé (HAS), en application des dispositions du plan national maladies rares 2005-2008.

Il est renouvelé en 2017 dans le cadre du Plan Maladies Rares 3.

Dans le cadre de sa mission relative aux affections de longue durée, la HAS valide le PNDS. Ce dernier, ainsi que la liste des actes et prestations (LAP) qui en découle, est révisé tous les 3 ans.

Dans l'intervalle, la LAP est actualisée au minimum une fois par an et est disponible sur le site Internet de la HAS ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

## Définition de la maladie

La nécrolyse épidermique inclut le syndrome de Stevens-Johnson (SJS, surface décollée/décollable <10%), et le syndrome de Lyell (ou nécrolyse épidermique toxique, NET, surface décollée ≥30%) et le syndrome de chevauchement (surface décollée 10 à 29%). Il s'agit d'une maladie extrêmement rare mais particulièrement grave avec une mortalité en phase aiguë de 20 à 25 %, et de 30 à 35 % à 1 an. S'y ajoutent des séquelles invalidantes quasi constantes. Ces maladies rares sont causées dans 85% des cas par la prise de médicaments, avec un délai de survenue de 4 à 28 jours après la date d'introduction.

La maladie évolue en deux phases :

(1) la phase aiguë, brutale, mettant en jeu le pronostic vital en fonction de la gravité des lésions cutanées et muqueuses. Aucun traitement d'efficacité prouvée n'est connu. Malgré une prise en charge symptomatique lourde, proche de celle des brûlures étendues, la mortalité est de 10 à 40% selon le pourcentage de surface décollée, suivie d'une mortalité additionnelle de près de 10 % dans les semaines qui suivent par décompensation d'éventuelles maladies chroniques préexistantes ;

(2) la phase chronique où surviennent différentes séquelles, quasi constantes (90 % des patients à 1 an) dont les mécanismes restent mal compris. Les séquelles physiques affectent le plus souvent la peau (sécheresse, anomalies de la pigmentation, des ongles et de la sudation), les yeux (syndrome sec, conjonctivite chronique, brides, anomalies cornéennes, altérant plus ou moins la fonction visuelle), la bouche (sécheresse, altérations dentaires, anomalies de croissance de la deuxième dentition chez l'enfant), les organes génitaux, plus rarement le tube digestif et les bronches. Les séquelles psychologiques sont fréquentes (syndrome de stress post-traumatique).

L'incidence de la nécrolyse épidermique est d'environ 2 cas par million d'habitants par an. Chez l'adulte, les femmes sont plus souvent atteintes que les hommes. Le ratio des sexes est équilibré dans l'enfance. L'incidence augmente avec l'âge au-delà de 40 ans.

## Synthèse à destination du médecin traitant

La nécrolyse épidermique inclut le syndrome de Stevens-Johnson (SJS, surface décollée/décollable <10%), le syndrome de Lyell (ou nécrolyse épidermique toxique, NET, surface décollée/décollable ≥30%) et le syndrome de chevauchement (surface décollée/décollable 10 à 29%).

C'est une maladie dermatologique aiguë très grave, majoritairement causée par la prise de médicaments et caractérisée par la destruction brutale de l'épiderme et des épithéliums muqueux. La liste des médicaments impliqués est très longue, mais moins de 10 produits sont à l'origine de près de la moitié des cas survenant en Europe.

Ces médicaments à « haut risque » sont : l'allopurinol, les sulfamides anti-bactériens, la névirapine, les anti-épileptiques de la classe des amines aromatiques (la carbamazépine, l'oxcarbazépine, le phénobarbital, la phénytoïne) et la lamotrigine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens de la famille des oxicams, les inhibiteurs de la pompe à protons (pantoprazole, omeprazole).

La nécrolyse épidermique est très rare (environ 2 cas par million d'habitants et par an), et relève d'une urgence vitale.

Ces patients arrivent dans un service hospitalier spécialisé en moyenne 3 jours après les premiers symptômes, trop souvent parce qu'il y a eu retard au diagnostic.

### ► Quand suspecter le diagnostic de SJS/NET ? Quelle conduite à tenir ?

Devant un tableau d'éruption cutanée et/ou d'érosions muqueuses étendues ;

- Avec altération importante de l'état général (hyperthermie >39°C et asthénie) ;
- A l'examen clinique :
  - Lésions cutanées : macules purpuriques, pseudo-cocardes, vésicules et/ou bulles, décollement cutané spontané et au frottement (en linge mouillé, signe de Nikolsky), touchant initialement le tronc, la racine des membres, +/- le visage
  - Lésions muqueuses : énanthème, bulles, érosions post-bulleuses touchant une ou plusieurs muqueuses

L'anamnèse authentifie une progression rapide des symptômes sur 7 à 10 jours.

L'association de ces critères doit faire suspecter le diagnostic de SJS/NET. La conduite à tenir en urgence pour un médecin généraliste est alors de contacter l'un des sites (coordonnateur, constitutif ou de compétence) du centre national de référence « Dermatoses Bulleuses Toxiques et toxidermies graves ».

- Service de dermatologie, hôpital Henri-Mondor  
Tél : 01 49 81 21 11 (demander le dermatologue de garde : DECT 36053)  
Mail telderm : telderm.mondor@aphp.fr
- voire le Centre 15.

Un algorithme de transfert est présenté en Annexe 1.

Les séquelles sont quasi constantes et peuvent se développer insidieusement des semaines ou des mois après une guérison apparemment complète.

Les séquelles les plus fréquentes sont : un syndrome de stress post-traumatique; des anomalies de la pigmentation cutanée ; des troubles des phanères ; des lésions génitales, buccales et surtout oculaires qui sont potentiellement les plus graves.

Pour ces raisons, il est très important que le suivi de ces patients soit régulier dans le centre national de référence ou dans un des centres de compétence (liste en annexe 2).

Seules les molécules jugées responsables et les molécules chimiquement similaires doivent être contre-indiquées au patient et, par prudence, aux personnes apparentées au premier degré également. Il n'y a aucune justification à contre-indiquer de principe tous les médicaments, même ceux réputés capables d'induire des réactions semblables, quand ils appartiennent à des catégories chimiques différentes.

Par conséquent, le médecin généraliste :

- oriente le patient vers le centre de référence ou vers un centre de compétence
- assure le dépistage des séquelles en coordination avec le centre national de référence ou un des centres de compétence ;
- veille à ne pas prescrire des molécules responsables et chimiquement similaires ;
- constitue le cas échéant le dossier de prise en charge sociale selon les séquelles ;
- assure un soutien psychologique.

#### ► Informations utiles

- informations générales, source Internet : <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>
- (rubrique « syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson ») ;
- centre national de référence « Dermatoses bulleuses toxiques et toxidermies graves », source Internet : <http://fimarad.org> (rubrique « centre DBT ») ;
- association AMALYSTE, source Internet : <http://amalyste.fr>

# Texte du PNDS

## 1 Introduction

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier pour les professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins des patients atteints de syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell (SJS/NET).

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant en concertation avec le médecin spécialiste, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin-conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient souffrant de dermatose bulleuse toxique, celle-ci se faisant principalement dans les sites hospitaliers de dermatologie.

### 1.1 Diagnostic et évaluation initiale

#### 1.1.1 Objectifs

- permettre un diagnostic précoce ;
- organiser un transfert rapide en service spécialisé ;
- informer le patient et son entourage.

#### 1.1.2 Professionnels impliqués et moyens requis

Les premiers professionnels impliqués peuvent être le médecin traitant ou un spécialiste d'organe, en particulier prescripteur de médicaments à « haut risque », mais très vite en première ou seconde intention un médecin urgentiste ou un dermatologue hospitalier sont impliqués.

Urgentistes et dermatologues hospitaliers ont un rôle clé pour le diagnostic précoce. Ces deux groupes de spécialistes doivent être la cible privilégiée des actions de formation.

Un transfert précoce dans un centre hautement spécialisé est une priorité dès validation du diagnostic et de la gravité par un centre de compétence ou les centres de référence (cf. algorithme de transfert, Annexe 1).

Les coordonnées du centre de référence Dermatoses Bulleuses Toxiques et toxidermies graves, sites constitutifs et des centres de compétence sont précisées en Annexe 2.

Le diagnostic et l'évaluation initiale du patient en phase aiguë reposent sur une coopération pluridisciplinaire, au sein d'un centre hautement spécialisé en lien avec le centre de référence ou un centre de compétence et pouvant faire intervenir :

- dermatologue ;
- réanimateur ;
- pédiatre ;
- pneumologue ;
- infectiologue ;
- ophtalmologiste ;
- ORL ;
- stomatologue ;
- gynécologue ;
- urologue ;
- gastro-entérologue ;
- psychiatre, psychologue ;
- diététicien(ne) ;
- infirmier(ère)s.

L'équipe spécialisée à laquelle le patient sera référé doit disposer d'une structure de réanimation proche et des moyens suivants :

- personnel médical et paramédical formé à cette prise en charge ;
- lits adaptés ;
- environnement chaud ;
- possibilité de réaliser des pansements complexes sous analgésie ou anesthésie si besoin ;
- laboratoire de bactériologie.

## 1.2 Diagnostic initial

### 1.2.1 Diagnostic clinique

Le diagnostic est essentiellement clinique. La réalisation de photographies numériques globales et en gros plan est utile pour aider à valider le diagnostic à distance. Devant une éruption cutanée vue précocement, qui pourrait sembler banale, les signes d'alarme sont : intensité des douleurs, importance de la fièvre, atteinte muqueuse sur plusieurs sites, vésicules et bulles cutanées, signe de Nikolsky, couleur violacée des lésions.

### 1.2.2 Critères cliniques de diagnostic

- macules purpuriques ou pseudococardes disséminées ne prédominant pas aux extrémités ;
- vésicules, bulles ;
- décollements épidermiques en linge mouillé ;
- signe de Nikolsky (décollement de l'épiderme sous la pression du doigt) ;
- atteinte érosive muqueuse multifocale (évanthème, bulles, érosions touchant la cavité buccale, le nasopharynx, l'oropharynx, oculaires ou génito-anales) ;

La présence d'au moins trois critères cliniques rend le diagnostic de SJS/NET probable.

### **Il n'y a pas d'examen biologique ou d'imagerie permettant le diagnostic.**

La plupart des nombreux examens biologiques ou d'imagerie nécessaires sont ceux qu'impose une situation de défaillance cutanée ou multiviscérale.

### 1.2.3 Histopathologie

Une biopsie cutanée avec examen histopathologique et réalisation d'une immunofluorescence directe est indispensable pour confirmer le diagnostic et pour éliminer d'autres maladies bulleuses dont la présentation clinique peut être voisine (par exemple dermatose à IgA linéaire).

Une histologie cutanée suggestive (nécrose de l'épiderme sur toute sa hauteur) est nécessaire pour un diagnostic certain.

## 1.3 Évaluation de la causalité

Il est essentiel de recueillir précisément la chronologie des événements successifs conduisant à la maladie et la chronologie des prises médicamenteuses préalables, dans le mois précédant l'hospitalisation, en confrontant toutes les sources possibles (patient, entourage, médecin traitant, pharmacie...). La constitution d'une frise médicamenteuse est souhaitable. Le SJS/NET survient typiquement dans un délai de 4 à 28 jours après l'introduction du médicament responsable. L'analyse de l'imputabilité doit prendre en compte la demi-vie des médicaments.

En cas de doute sur la causalité, il est recommandé de contacter d'urgence un centre de compétence ou le centre de référence. L'algorithme d'imputabilité ALDEN pourra aider à déterminer le ou les médicaments responsables (Sassolas B. et al. Clin Pharmacol Ther. 2010 Jul;88(1):60-8).

15% des SJS/NET n'ont pas d'origine médicamenteuse reconnue. D'autres examens sont donc importants à visée étiologique :

- sérologie de *Mycoplasma pneumoniae* IgG et IgM (précoce, et répétée après 3 semaines) et PCR *M. pneumoniae* sur prélèvement de gorge ;
- sérologies d'autres agents de pneumopathies atypiques (*Chlamydiae*...) selon anamnèse ;
- D'autres examens sont également pratiqués pour évaluer le terrain du patient :
- sérologie VIH ;
- anticorps antinucléaires (recherche d'un lupus sous-jacent), antigènes nucléaires solubles.

## 1.4 Diagnostic différentiel

- Autres dermatoses bulleuses toxiques : érythème pigmenté fixe bulleux généralisé (lésions en patchs bien limités, peu ou pas d'atteinte muqueuse, notion de récurrence) ; dermatose à IgA linéaire médicamenteuse (immunofluorescence directe systématique).
- Autres toxidermies graves : pustulose exanthématique (pustules confluentes évoluant en fins décollements superficiels, peu ou pas d'atteinte muqueuse, histologie) ; DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms ; en général pas de décollement cutané ou d'atteinte muqueuse, mais des syndromes de chevauchement sont possibles).
- Dermatoses bulleuses auto-immunes : dermatose à IgA linéaire idiopathique, pemphigus vulgaire, pemphigus paranéoplasique (histologie et immunofluorescence directe, anticorps sériques)
- Lupus à type de « lupus-lyell » (signes associés du lupus, anticorps circulants), dermatomyosite (DM) à type de DM-Lyell
- Epidermolyse staphylococcique (SSSS, Staphylococcal Scaled-Skin Syndrome, décollement très superficiel, topographie volontiers péri-orificielle, absence d'érosions muqueuses, histologie, foyer infectieux sous-jacent) ;

- Brûlure thermique ou caustique, dermites caustiques (anamnèse, absence d'érosions muqueuses, disposition des lésions cutanées, histologie).

## 1.5 Classification et évaluation de la gravité

### 1.5.1 Classification

La classification de la nécrolyse épidermique dépend de la surface corporelle maximale atteinte par les lésions bulleuses ou érosives (surface décollée / décollable) :

- strictement inférieure à 10 % : syndrome de Stevens-Johnson (SJS) ;
- de 10 à 29 % : syndrome de chevauchement ;
- 30% ou plus : syndrome de Lyell ou nécrolyse épidermique toxique (NET).

### 1.5.2 Pronostic

La mortalité précoce est d'environ 25 % (de 10 à 40% selon la surface décollée). Elle est principalement due à un sepsis et/ou à une défaillance multiviscérale (en particulier par atteinte pulmonaire spécifique ou infectieuse).

Le SCORTEN est un score de gravité à l'admission permettant d'évaluer, à partir de 7 paramètres cliniques et biologiques, le risque vital (cf Annexe 3).

### 1.5.3 Annonce du diagnostic

À l'arrivée en service spécialisé il est capital de donner au malade et à ses proches une information sur la maladie et sa gravité. La confidentialité vis-à-vis des proches sera respectée quand un médicament inducteur est quasiment spécifique d'une maladie (antirétroviraux par exemple).

Une brochure sur la maladie contenant les coordonnées de l'association de malades, sera remise à l'entourage. Un soutien psychologique sera proposé.

## 2 Prise en charge au stade aigu

Le traitement est essentiellement symptomatique, aucun traitement à visée étiologique n'ayant une efficacité démontrée.

### 2.1 Objectifs

- réduire la mortalité et la morbidité par une prise en charge optimisée ;
- prévenir et limiter les séquelles ;
- déterminer le (ou les) médicament(s) suspect(s) d'avoir causé la maladie.

## 2.2 Professionnels impliqués

La prise en charge thérapeutique du patient en phase aiguë repose sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée par le médecin spécialisé au sein d'un centre hautement spécialisé en lien avec les sites du centre de référence Dermatoses Bulleuses Toxiques et toxidermies graves (sites constitutifs ou centre de compétence), et fait intervenir une équipe pluridisciplinaire :

- dermatologue ;
- réanimateur ;
- pédiatre ;
- pneumologue ;
- infectiologue ;
- ophtalmologiste ;
- ORL ;
- stomatologue ;
- gynécologue ;
- urologue ;
- gastro-entérologue ;
- psychiatre, psychologue ;
- diététicien(ne) ;
- infirmier(ère)s formé(e)s aux soins spécifiques de cette maladie.

## 2.3 Attitude vis-à-vis des médicaments

Il est recommandé d'arrêter le plus précocement possible tout médicament suspect, avec l'attention nécessaire au maintien de la continuité de prise en charge. La liste des médicaments impliqués est très longue, mais moins de 10 produits sont à l'origine de près de la moitié des cas survenant en Europe.

Ces médicaments les plus à risque sont :

- l'allopurinol ;
- les sulfamides anti-bactériens ;
- la névirapine ;
- les anti-épileptiques de la famille des amines aromatiques : carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne ;
- la lamotrigine ;
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens de la famille des oxicams ;
- les inhibiteurs de la pompe à protons

L'arrêt de traitements indispensables non suspects est à éviter (la guérison malgré leur poursuite permettra d'éviter toute réticence à leur usage ultérieur).

On peut utiliser un médicament réputé « à haut risque » d'induire un SJS/NET s'il est indispensable et non suspecté dans le cas du malade traité.

En cas de doute sur la causalité, contacter d'urgence le centre de pharmacovigilance, le centre de compétence ou le centre de référence.

## 2.4 Prévention des infections

Une asepsie rigoureuse est essentielle pour limiter les risques d'infections nosocomiales. Une stricte application des précautions « standard », en particulier de l'hygiène des mains, est nécessaire. Des règles strictes sont à définir pour les gestes invasifs.

Le risque élevé d'infection justifie des prélèvements bactériologiques répétés de peau (écouvillons ou si possible cartes bactériennes toutes les 48-72h), d'urines, de sang et des cathéters.

Des antiseptiques (bains antiseptiques ou pulvérisations de chlorhexidine aqueuse avec rinçage) sont utilisés sur les lésions cutanées quotidiennement.

Une antibiothérapie « prophylactique » n'est pas recommandée.

## 2.5 Réanimation initiale

Les apports hydro-électrolytiques par voie intraveineuse doivent être adaptés aux pertes cutanées importantes. La surveillance obéit aux mêmes règles que celles utilisées pour la prise en charge des brûlés.

L'abord vasculaire fera appel en priorité à un cathéter périphérique ; la zone de pose sera en priorité en peau saine. L'hydratation des 24 premières heures peut être estimée à l'aide de la formule suivante :  $1,5 \text{ mL} \times \% \text{ surface décollée/décollable} \times \text{kg par jour}$

L'adaptation se fera ensuite selon la diurèse (objectif 0,5 à 1 mL/kg/h) et la surface décollée.

L'utilisation systématique d'une nutrition entérale continue est justifiée. Les apports caloriques seront adaptés aux besoins. La surveillance obéit aux règles habituelles.

Comme dans toute situation de réanimation, le contrôle de la glycémie est important. L'objectif est de maintenir la glycémie entre 6 et 8 mmol/L, au besoin par l'administration d'insuline.

L'évaluation et le traitement de la douleur, notamment lors des soins locaux pluriquotidiens, est une priorité. L'utilisation d'antalgiques de palier 3 est souvent nécessaire.

La sédation de la douleur peut exceptionnellement rendre nécessaires intubation et ventilation mécanique.

La surveillance respiratoire est indispensable lors de la phase aiguë, du fait du risque de surcharge hydro-sodée associée à la réhydratation et d'encombrement des voies aériennes supérieures ou inférieures favorisé par l'existence de lésions spécifiques aéro-digestives. La surveillance est clinique et radiologique.

En cas de toux, dyspnée, hypoxémie ou anomalie radiologique, une fibroscopie bronchique à visée diagnostique et/ou thérapeutique pourra être envisagée, en fonction de son rapport bénéfice/risque.

L'intubation trachéale et la ventilation mécanique sont nécessaires dans environ 25% des cas. La ventilation non invasive est contre-indiquée (lésions cutanées, risque d'encombrement). La nécessité d'une assistance respiratoire doit être anticipée. Elle se discute en pratique devant des troubles de conscience, une instabilité hémodynamique, une détresse respiratoire aiguë, généralement d'origine multifactorielle. L'intubation oro-trachéale est souvent difficile et doit être réalisée dans un environnement adapté.

La température ambiante doit être maintenue au-delà de 28 °C pour limiter les pertes caloriques.

## 2.6 Soins locaux cutanés

Il est recommandé d'éviter les manipulations traumatiques pour la peau en utilisant un lit adapté (« fluidisé » ou équivalent).

Le parage de l'épiderme nécrotique n'est pas recommandé.

Après désinfection par antiseptiques suivis de rinçage, les érosions doivent être couvertes par des pansements non collants (par exemple hydrocellulaires) ou par de la vaseline. Les pratiques de soins locaux sont extrêmement diverses et les données de la littérature ne permettent pas de proposer une attitude unique.

## 2.7 Surveillance ophtalmologique

La consultation ophtalmologique doit avoir lieu le plus rapidement possible (dans les 24 h) pour adapter le traitement symptomatique et juger du rythme de surveillance.

Le traitement symptomatique vise à protéger la cornée et à maintenir l'hydratation de la surface oculaire pour minimiser les atteintes ultérieures.

Les soins locaux sont pratiqués toutes les 2 heures et consistent en l'instillation de collyres mouillants sans conservateurs et/ou de pommade vitamine A. Si besoin, l'ophtalmologiste pratiquera régulièrement à l'ablation des brides.

## 2.8 Surveillance des autres muqueuses

Une évaluation clinique rigoureuse des lésions muqueuses à la phase aiguë est indispensable, quotidienne pour les sites accessibles incluant les conduits auditifs externes et par examen spécialisé au moins une fois pendant la phase aiguë pour ceux qui le sont moins (ORL, gynécologique...). Des soins de bouche antiseptiques et antalgiques et génitaux par vaseline sont pratiqués de manière pluri-quotidienne.

## 2.9 Traitements à visée étiologique

Le thalidomide est contre-indiqué dans la nécrolyse épidermique car associé à une sur-mortalité.

Les données disponibles de la littérature ne permettent à ce jour de ne recommander aucun traitement à visée étiologique, que ce soit la corticothérapie générale, les immunoglobulines intraveineuses, la ciclosporine ou d'autres immunosuppresseurs.

## 2.10 Information du patient et du médecin traitant

A la sortie d'hospitalisation une information personnalisée du patient est indispensable sur la cause suspectée ou prouvée, sur le risque de séquelles, sur la nécessité d'un suivi et les possibilités d'utilisation ultérieure des médicaments.

Un document écrit mentionnant les médicaments contre-indiqué(s) et autorisés sera remis au patient (carte d'allergie et liste exhaustive des médicaments interdits, cf Annexe 4), de même que les coordonnées de l'association de malades, celles du centre de référence et des centres de compétence (Annexe 2).

Le médecin traitant doit être informé que la fréquence, la sévérité et l'évolutivité des séquelles des SJS/NET imposent un suivi systématique (cf. exemple de lettre type à adresser au médecin

traitant en Annexe 5) dont les coûts et la durée justifient d'une demande de prise en charge à 100% en affection hors liste. La rédaction initiale du protocole de soins peut être faite par le médecin hospitalier (Loi du 4 août 2005).

### 3 Suivi

Il débute dès la fin de la phase aiguë. Il est organisé par le centre de référence ou le centre de compétence en collaboration avec le médecin traitant. Son rythme est fonction de la nature et de la sévérité des séquelles observées.

Le suivi doit inclure deux étapes :

- dépistage systématique des séquelles, sous la responsabilité du centre de référence ou du centres de compétence (cf. lettre type à adresser au médecin traitant en Annexe 5).
- prise en charge des séquelles : par des spécialistes expérimentés en liaison avec le centre de référence ou les centres de compétence, en lien avec le médecin traitant et l'assistante sociale.

#### 3.1 Objectifs

- dépister précocement des séquelles, en particulier oculaires, de façon à mettre en œuvre des mesures thérapeutiques capables d'en minimiser l'évolutivité ;
- fournir aux victimes toutes les aides nécessaires pour qu'elles bénéficient de la meilleure qualité de vie possible ;
- aider à l'utilisation ultérieure des médicaments ;
- informer sur les progrès des connaissances ;
- soutenir dans les démarches d'indemnisation au titre de la loi sur l'aléa thérapeutique (Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé).

#### 3.2 Professionnels impliqués

Les acteurs clés pour le suivi et le dépistage des séquelles sont le médecin traitant et un dermatologue du centre de référence ou d'un centre de compétence.

L'assistance sociale hospitalière intervient pour l'aide aux démarches administratives en lien avec les instances administratives et le service social du secteur, le suivi de l'intégration scolaire, l'orientation professionnelle, l'information sur la législation par rapport au handicap en liaison avec les médecins du travail, les médecins scolaires, les MDPH.

Un suivi psychologique doit être proposé au patient et éventuellement à sa famille.

#### 3.3 Rythme des consultations au centre de référence ou de compétence

Le suivi sera régulier dans la première année, par exemple à 2 mois de l'épisode aigu, puis à 6 mois et 1 an. Ce suivi pourra être prolongé et/ou rapproché en fonction des séquelles observées. En l'absence de séquelles à 1 an, un suivi systématique n'est probablement plus justifié. Toutefois on donnera au malade et à son médecin traitant les coordonnées d'un correspondant spécialiste à contacter en cas de problème.

## 3.4 Contenu du suivi

Le suivi doit inclure deux étapes.

### 3.4.1 Dépistage des séquelles

- examen dermatologique de la peau et des phanères ;
- examen ophtalmologique systématique incluant notamment la recherche d'un syndrome sec, de brides et un examen à la lampe à fente qui conditionnera la surveillance ultérieure et le traitement ;
- examen buccal incluant un bilan dentaire, la recherche d'un syndrome sec chez tous et un panoramique dentaire chez l'enfant ;
- examen gynécologique à la recherche de synéchies et syndrome sec ;
- examen ORL ;
- examen clinique pulmonaire et explorations fonctionnelles respiratoires souhaitables à 2 mois de la phase aiguë et à 1 an si symptômes ;
- évaluation psychiatrique et proposition de soutien psychologique au malade et à ses proches (en raison de la fréquence du syndrome de stress post-traumatique).

### 3.4.2 Prise en charge des séquelles

La prise en charge des séquelles est guidée par l'interrogatoire et les données de l'examen clinique. Elle est réalisée par des spécialistes expérimentés en liaison avec le médecin traitant et le centre de référence ou de compétence en fonction des symptômes; ils peuvent être :

- ophtalmologiste spécialiste de la surface oculaire ;
- gynécologue ou urologue ;
- stomatologue/odontologiste (prévention, correction des troubles dentaires) ;
- psychiatre (ou psychologue)
- pneumologue (EFR, imagerie pulmonaire, fibroscopie) ;
- gastro-entérologue (endoscopie) ;
- chirurgien plasticien (chirurgie réparatrice) ;
- dermatologue impliqué dans les techniques de réparations (laser...) ;
- autres spécialistes d'organe.

### 3.4.3 Prise en charge des complications ophtalmologiques

Pour les séquelles ophtalmologiques graves, le patient sera pris en charge par une équipe hautement spécialisée dans les maladies de la surface oculaire.

Le recours à des lentilles sclérales perméables aux gaz a montré un bénéfice important sur les douleurs, la photophobie, permettant une amélioration significative de la vision et de la qualité de vie. En cas de déformation cornéenne conduisant notamment à un astigmatisme important et/ou irrégulier, le recours à des verres normaux (lentilles standard) ou tout autre dispositif d'aide visuelle optique peut s'avérer nécessaire.

D'autres modalités thérapeutiques peuvent être utiles, à discuter avec le service d'ophtalmologie habitué à cette prise en charge : collyre à la ciclosporine, autres inhibiteurs de la calcineurine, désobstruction des points lacrymaux, destruction de « cils frotteurs » (trichiasis) par électrolyse ou autre, greffe de membrane amniotique...

### 3.5 Enquête de causalité

Elle fait intervenir la pharmacovigilance et l'allergologue (tests in vitro et in vivo, qu'il ne faudra pas réaliser, pour ces derniers, avant 3 à 6 mois après la guérison complète de la phase aiguë). La conclusion sur la causalité médicamenteuse peut nécessiter plusieurs semaines d'investigations. Une carte d'allergie listant l'ensemble des molécules contre-indiquées est remise au patient (Annexe 4).

Par ailleurs, la déclaration de l'accident médicamenteux à la pharmacovigilance doit être systématique.

### 3.6 Éducation thérapeutique : prise de médicaments

L'éducation thérapeutique du patient doit veiller à l'implication du patient ayant présenté un syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell : compréhension de sa maladie, nécessité d'un suivi, usage ultérieur des médicaments et éventuel aménagement du mode de vie (en fonction des séquelles présentes).

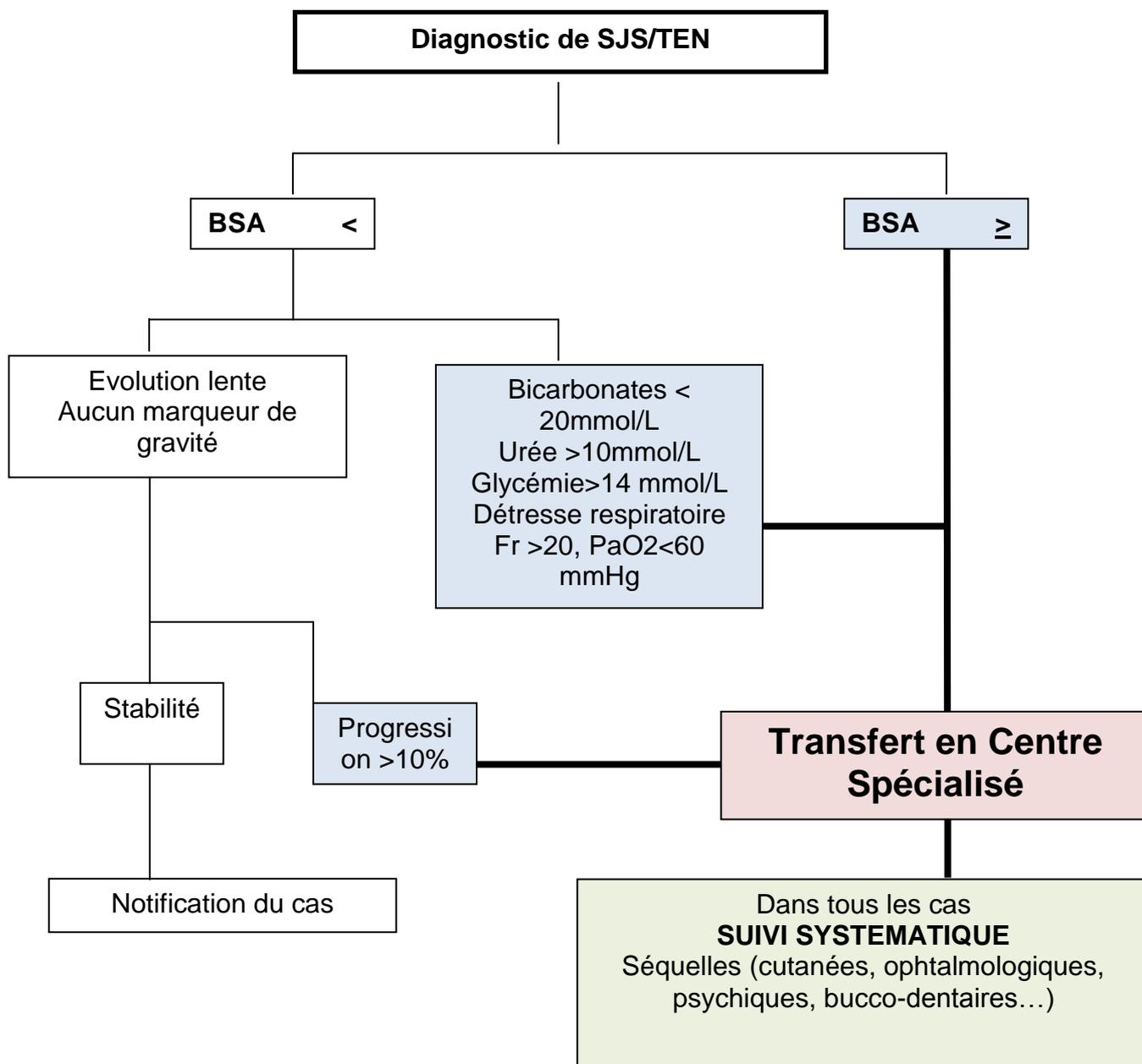
Ne doivent être contre-indiquées que les molécules jugées responsables et les molécules chimiquement similaires (en prévention d'une éventuelle réactivité croisée). En attendant une meilleure compréhension de possibles facteurs génétiques favorisants il est prudent d'étendre cette contre-indication aux personnes apparentées (premier degré). Il n'est pas justifié de contre-indiquer tous les autres médicaments réputés inducteurs de SJS/NET.

#### **Pour en savoir plus :**

Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Chosidow O. Severe cutaneous adverse reactions to drugs.

Lancet. 2017 May 2. pii: S0140-6736(16)30378-6. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30378-6. [Epub ahead of print]

## Annexe 1. Algorithme de transfert en milieu spécialisé



## **Annexe 2. Coordonnées du centre de référence pour les Dermatoses Bulleuses Toxiques et toxidermies graves, des centres de compétences et de l'association de patients**

### **Centre de référence :**

#### **Site Coordonnateur :**

- **Hôpital Henri-Mondor**, Service de dermatologie, 51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil Cedex,  
Pr Pierre Wolkenstein et Dr Saskia Oro, coordonnateurs  
E-mail : [pierre.wolkenstein@aphp.fr](mailto:pierre.wolkenstein@aphp.fr)  
E-mail : [saskia.oro@aphp.fr](mailto:saskia.oro@aphp.fr)  
Secrétariat-Téléphone : 01 49 81 25 12 - Télécopie : 01 49 81 25 08  
**URGENCES : 01 49 81 21 11, poste 36053**  
**Mail : telderm.mondor@aphp.fr**
- **Hôpital Henri-Mondor**, Service de Réanimation médicale  
Dr Nicolas de Prost  
01 49 81 23 89  
E-mail : [nicolas.de-prost@aphp.fr](mailto:nicolas.de-prost@aphp.fr)
- **Hôpital Tenon**, Service de Dermato-Allergologie, 4 rue de la Chine 75020 Paris  
Pr Annick Barbaud  
Tél : 01 56 01 72 25  
E-mail : [annick.barbaud@aphp.fr](mailto:annick.barbaud@aphp.fr)

#### **Sites Constitutifs :**

- **Lyon** : hôpital Edouard Herriot, 5, Place d'Arsonval, 69003 Lyon  
Dr Benoit Bensaid  
Tél : 0660679437  
E-mail : [bensaidprof@gmail.com](mailto:bensaidprof@gmail.com)
- **Hôpital Necker**, Service de dermatologie, hôpital Necker, 149, rue de Sèvres 75015 Paris  
(site pédiatrique du centre de référence)  
Pr Christine Bodemer  
Dr Nathalia Bellon  
Tél : 01 44 49 46 68  
E-mail : [christine.bodemer@aphp.fr](mailto:christine.bodemer@aphp.fr)  
E-mail : [nathalia.bellon@aphp.fr](mailto:nathalia.bellon@aphp.fr)

#### **Centres de compétence**

- **Rouen**, Service d'ophtalmologie, Hôpital Charles Nicolle, 1, rue de Germont 76031 Rouen Cedex  
Pr Marc Muraine  
Dr Julie Gueudry  
Tél : 02.32.88.80.57  
E-mail : [marc.muraine@chu-rouen.fr](mailto:marc.muraine@chu-rouen.fr)

E-mail : [julie.queudry@chu-rouen.fr](mailto:julie.queudry@chu-rouen.fr)

- **Rouen**, Service de dermatologie, Hôpital Charles Nicolle, 1, rue de Germont 76031 Rouen Cedex  
Pr Pascal Joly  
Dr Florence Tétart  
Tél :  
E-mail : [pascal.joly@chu-rouen.fr](mailto:pascal.joly@chu-rouen.fr)  
Email: [florence.tetart@chu-rouen.fr](mailto:florence.tetart@chu-rouen.fr)
- **Montpellier** : Service de dermatologie, hôpital St-Eloi, 80 avenue Augustin Fliche, 34195 Montpellier cedex 5  
Pr Olivier Dereure  
Tél : 0467336906  
E-mail : [o-dereure@chu-montpellier.fr](mailto:o-dereure@chu-montpellier.fr)
- **Nancy** : Département de dermatologie et allergologie, Bâtiment Philippe Canton Hôpital Brabois, Allée de Morvan 54500 Vandoeuvre Les Nancy  
Dr Julie Waton,  
Tél : 0383157146  
E-mail : [j.waton@chru-nancy.fr](mailto:j.waton@chru-nancy.fr)
- **Bordeaux** : Hôpital Saint-André, 1 rue Jean Burguet, 33075 Bordeaux  
Dr Brigitte Milpied  
Tél : 0556794962 ou [sec-dermatologie.sa@chu-bordeaux.fr](mailto:sec-dermatologie.sa@chu-bordeaux.fr)  
E-mail : [brigitte.milpied@chu-bordeaux.fr](mailto:brigitte.milpied@chu-bordeaux.fr)
- **Brest** : CHRU Brest, Site Hôpital Morvan, 5 avenue Foch, 29200 Brest  
Dr Anne-Marie Roguedas-Contios  
Tél : 02 98 22 33 15  
E-mail : [anne-marie.roguedas-contios@chu-brest.fr](mailto:anne-marie.roguedas-contios@chu-brest.fr)
- **Guadeloupe** : Unité de Dermatologie-médecine interne, hôpital Riccou CHU Pointe-à-Pitre Abymes, route de Chauvel BP 46597159 Pointe-à-Pite cedex  
Dr Nadège Cordel  
Tél : 0590 89 15 45; HDJ: 0590 89 16 53  
E-mail : [nadege.cordel@chu-quadeloupe.fr](mailto:nadege.cordel@chu-quadeloupe.fr)
- **Nantes** : Service de Dermatologie, CHU Hôtel Dieu, 1 place Alexis Ricordeau 44093 Nantes Cedex 1  
Dr Claire Bernier  
Tél : 0240083141  
E-mail : [claire.bernier@chu-nantes.fr](mailto:claire.bernier@chu-nantes.fr)
- **Toulouse** : Hôpital Larrey, service de dermatologie; 24 chemin de Pouvourville, TSA 30030; 31059 Toulouse Cedex 9  
Dr Maria Polina Konstantinou  
Tél : 0567778134  
E-mail : [konstantinou.m@chu-toulouse.fr](mailto:konstantinou.m@chu-toulouse.fr)

**Association AMALYSTE**  
**4, rue Yves Toudic, 75010 Paris**  
<http://amalyste.fr>

## Annexe 3. Score SCORTEN (à l'admission)

1 point par item :

- Âge > 40 ans
- Cancer, hémopathie
- Décollement cutané > 10 %
- Pouls > 120/min
- Bicarbonate < 20 mmol/l
- Urée > 10 mmol/l
- Glycémie > 14 mmol/l

Score total	Estimation du risque de décès à la phase aigüe
0-1	3 %
2	12 %
3	35%
4	58%
>5	90%

## Annexe 4. Fiche de médicament à exclure (exemple)

Monsieur/Madame/Mademoiselle .....

Vous avez été pris en charge pour une réaction cutanée grave (syndrome de Lyell, syndrome de Nécrolyse Epidermique Toxique/Stevens-Johnson, Hypersensibilité/DRESS) secondaire à la prise de **PHENYTOINE** en .....

**Dans le futur vous devez absolument éviter tous les médicaments contenant la PHENYTOINE comme principe actif. Ainsi que toute autre molécule de la famille des amines aromatiques (PHENOBARBITAL, CARBAMAZEPINE, OXCARBAZEPINE).**

**Ces molécules sont contre indiquées à vie compte tenu du risque d'allergie croisée**

Dans la liste suivante vous trouverez toutes les spécialités contenant phenytoine, carbamazepine, oxcarbazepine et phenobarbital existant en France en 2015 :

### Phenytoine : 4 spécialités

- 1- [DI HYDAN 100mg CPR](#)
- 2- [DILANTIN 250mg/5ml SOL INJ](#)
- 3- [PRODILANTIN 75mg/ml SOL INJ](#)
- 4- [DIPHANTOINE 100 mg CPR](#)
- 5- [EPANUTIN 30mg/5mL SUSP BUV](#)

### Oxcarbazepine : 13 spécialités

- 1- [TRILEPTAL 150mg CPR](#)
- 2- [TRILEPTAL 300mg CPR](#)
- 3- [TRILEPTAL 600mg CPR](#)
- 4- [TRILEPTAL 60mg/ml SUSP BUV](#)
- 5- [OXCARBAZEPINE MYLAN 150mg CPR](#)
- 6- [OXCARBAZEPINE MYLAN 300mg CPR](#)
- 7- [OXCARBAZEPINE MYLAN 600mg CPR](#)
- 8- [OXCARBAZEPINE SANDOZ 150mg CPR](#)
- 9- [OXCARBAZEPINE SANDOZ 300mg CPR](#)
- 10- [OXCARBAZEPINE SANDOZ 600mg CPR](#)
- 11- [OXCARBAZEPINE TEVA 150mg CPR](#)
- 12- [OXCARBAZEPINE TEVA 300mg CPR](#)
- 13- [OXCARBAZEPINE TEVA 600mg CPR](#)

### Carbamazepine : 8 spécialités

- 1- [CARBAMAZEPINE MYLAN LP 200 mg CPR](#)
- 2- [CARBAMAZEPINE MYLAN LP 400 mg CPR](#)
- 3- [CARBAMAZEPINE SANDOZ LP 200mg CPR](#)
- 4- [CARBAMAZEPINE SANDOZ LP 400mg CPR](#)
- 5- [TEGRETOL 20mg/ml SUSP BUV](#)
- 6- [TEGRETOL 200mg CPR](#)
- 7- [TEGRETOL LP 200mg CPR](#)
- 8- [TEGRETOL LP 400mg CPR](#)

### Phenobarbital : 12 spécialités

- 1- [ALEPSAL 100mg CPR](#)
- 2- [ALEPSAL 150mg CPR](#)
- 3- [ALEPSAL 15mg CPR](#)
- 4- [ALEPSAL 50mg CPR](#)
- 5- [GARDENAL 100mg CPR](#)
- 6- [GARDENAL 10mg CPR](#)
- 7- [GARDENAL 40mg/2ml SOL INJEC](#)
- 8- [GARDENAL 200mg/4ml SOL INJEC](#)

- 9- KANEURON 5,4% SOL BUV EN GTE
- 10- PHENOBARBITAL RICHARD 100mg CPR
- 11- MYSOLINE 250mg CPR SEC (PRIMIDONE)
- 12- PHENOBARBITALUM BOIRON (toutes dilutions)

Par contre il n'y a pas de raison de contre-indiquer d'autres médicaments, même s'ils sont connus comme capables d'entraîner des réactions semblables, quand ils appartiennent à des catégories chimiques différentes.

## Annexe 5. Lettre type à destination du médecin traitant (exemple)

*Cher confrère,*

*Votre patient(e), Mme/Mlle/M....., vient d'être hospitalisé(e) pour une nécrolyse épidermique (syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson).*

*Des séquelles à long terme sont fréquentes, et peuvent se développer insidieusement des semaines ou mois après la phase aiguë.*

*Les séquelles les plus fréquentes sont :*

- • des lésions oculaires qui risquent d'être les plus graves (photophobie, douleurs, sécheresse, cicatrices, cils frotteurs, altération de la cornée, vision réduite...);*
- • un syndrome de stress post-traumatique (cauchemars, évitement, dépression...);*
- • des anomalies de la pigmentation cutanée s'atténuant lentement (plusieurs années);*
- • des troubles des phanères (alopécie habituellement réversible, perte des ongles avec repousse parfois anormale);*
- • des lésions génitales (synéchies, sécheresse...);*
- • des lésions buccales (sécheresse, cicatrices, pathologies dentaires...);*
- • et bien d'autres encore (sténoses digestives, anomalies du goût, bronchopathies...).*

*Nous prévoyons trois visites de suivi dans la première année.*

*Nous avons établi un protocole d'accord pour ALD hors liste (copie jointe), que vous devrez probablement renouveler.*

*Comme vous le savez ces maladies sont le plus souvent des manifestations causées par une prise médicamenteuse. Il arrive cependant que l'on ne sache pas déterminer une causalité plausible entre plusieurs médicaments. Dans près de 15 % des cas on ne trouve aucun médicament suspect.*

*Nous avons remis au patient ou nous lui remettrons après complément d'information une fiche de contre-indication(s) la plus précise possible.*

*Tout médicament existant à la date de la réaction et non mentionné dans la fiche n'a pas de raison d'être contre-indiqué. Les médicaments mis sur le marché après l'accident de votre patient(e) ne doivent être évités que s'ils sont analogues au médicament causal.*

*La plupart des patients développent une « phobie des médicaments » qui peut être dangereuse... et va compliquer votre tâche de prescripteur.*

*Dans le cas de Mme/Mlle/M.....  
..... la cause de la maladie*

- • a été identifiée : .....*
- • attente d'information complémentaire.....*
- • n'a pas été identifiée*

*Pour toute information complémentaire n'hésitez pas à contacter*

- • le centre de référence*
- • le centre de compétence régional*

.....  
*Bien confraternellement SIGNATURE*

*NOM, TÉL*

*Pièces jointes*

- • *Copie du protocole d'accord ALD*
- • *Fiche de contre-indications*
- • *Document d'information remis à l'entourage à l'admission*

## Annexe 6. Liste des participants à l'élaboration du PNDS

Ce PNDS, initialement écrit par le Pr Roujeau, le Dr Allanore et le Dr Duong en 2010, a été mis à jour en 2017 par le Dr Oro, le Dr Duong, le Pr Wolkenstein, le Pr Chosidow et le Dr Lu, membres du site coordonnateur du centre national de référence «Dermatoses bulleuses toxiques et toxidermies graves» (hôpital Henri Mondor à Créteil).

Les documents ont été relus par l'Afssaps et le service d'évaluation des dispositifs de la HAS.  
Les experts suivants ont participé à la relecture du document :

### Groupe de pilotage

Centre national de référence :

#### **Site Coordonnateur :**

Hôpital Henri-Mondor, Créteil :

Pierre Wolkenstein (dermatologue)

Saskia Oro (dermatologue)

Olivier Chosidow (dermatologue)

Laurence Fardet (dermatologue)

Tu-Anh Duong (dermatologue)

Dévy Lu (dermatologue)

Nicolas de Prost (réanimateur)

Audrey Colin (infirmière)

Hôpital Tenon

Annick Barbaud (dermatologue)

Hôpital de La Pitié-Salpêtrière

Bénédicte Lebrun-Vignes (pharmacovigilance)

#### **Sites Constitutifs**

Lyon :

Benoit Bensaid (dermatologue)

Necker :

Christine Bodemer (dermatologue)

Nathalia Bellon (dermatologue)

#### **Centres de compétences :**

Rouen :

Marc Muraine (ophtalmologiste)

Julie Gueudry (ophtalmologiste)

Pascal Joly (dermatologiste)

Florence Tétart (dermatologiste)

Montpellier :

Olivier Dereure (dermatologue)

Nancy :

Julie Waton (dermatologue)

Bordeaux :

Brigitte Milpied (dermatologue)

Brest :

Anne-Marie Roguedas-Contios (dermatologue)

Guadeloupe :

Nadège Cordel (dermatologue)

Nantes :

Claire Bernier (dermatologue)

Toulouse :

Maria Polina Konstantinou (dermatologue)

**Autres experts :**

Bernard Maitre (pneumologue, Créteil)  
Frédéric Gaultier (odontologue, Créteil)  
Gérard Royer (ophtalmologiste, Créteil)  
Emilie Bequignon (ORL, Créteil)  
Karim Zaghib (psychiatre, Créteil)

**Représentants de Patients :**

Association AMALYSTE  
4, rue Yves Toudic, 75010 Paris  
<http://amalyste.fr>