



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE**

# **Nécrolyse épidermique toxique (syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell)**

**Protocole national de diagnostic et de soins**

**Juin 2010**

Ce document est téléchargeable sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Haute Autorité de Santé  
Service documentation et information des publics  
2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX  
Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 - Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

# Sommaire

<b>Glossaire .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Définition de la maladie .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Synthèse à l'usage du médecin généraliste .....</b>	<b>7</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>9</b>
<b>1. Diagnostic et évaluation initiale.....</b>	<b>9</b>
1.1 Objectifs.....	9
1.2 Professionnels impliqués et moyens requis .....	9
1.3 Diagnostic initial.....	12
1.4 Évaluation de la causalité.....	13
1.5 Diagnostic différentiel .....	13
1.6 Classification et évaluation de la gravité .....	14
<b>2. Prise en charge au stade aigu.....</b>	<b>15</b>
2.1 Objectifs.....	15
2.2 Professionnels impliqués.....	15
2.3 Attitude vis-à-vis des médicaments .....	16
2.4 Prévention des infections .....	16
2.5 Réanimation initiale .....	17
2.6 Soins locaux cutanés .....	17
2.7 Surveillance ophtalmologique .....	18
2.8 Surveillance des autres muqueuses .....	18
2.9 Traitements à visée étiologique.....	18
2.10 Information du patient et du médecin traitant.....	19
<b>3. Suivi .....</b>	<b>19</b>
3.1 Objectifs.....	20
3.2 Professionnels impliqués.....	20
3.3 Rythme des consultations au centre de référence ou de compétences	21
3.4 Contenu du suivi.....	21
3.5 Enquête de causalité .....	22
3.6 Éducation thérapeutique : prise de médicaments .....	22

<b>Annexe 1. Coordonnées du centre de référence, des centres de compétences et de l'association de patients .....</b>	<b>24</b>
<b>Annexe 2. Score SCORTEN .....</b>	<b>27</b>
<b>Annexe 3. Fiche de médicament à exclure (exemple) .....</b>	<b>28</b>
<b>Annexe 4. Lettre type à destination du médecin traitant (exemple).....</b>	<b>30</b>
<b>Annexe 5. Liste des participants à l'élaboration du PNDS.....</b>	<b>33</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 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.*

*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)).*

## Glossaire

ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
HAS	Haute Autorité de Santé
NET	Nécrolyse épidermique toxique
ORL	Oto-rhino-laryngologie ou oto-rhino-laryngologiste
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
SJS	<i>Stevens-Johnson syndrome</i>

## 1. Définition de la maladie

La nécrolyse épidermique toxique (NET) inclut les syndromes de Stevens-Johnson (SJS) et de Lyell. Il s'agit de maladies extrêmement rares mais particulièrement graves avec une mortalité en phase aiguë de 20 à 25 %, et de 30 à 35 % à 1 an. S'y ajoutent des séquelles invalidantes quasiment constantes.

Ces maladies rares sont dans la majorité des cas causées par la prise de médicaments.

Du fait de sa rareté, la maladie est diagnostiquée avec retard. Ses mécanismes, son traitement et ses séquelles sont encore peu connus.

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 d'environ 25 % à ce stade, suivie d'une mortalité additionnelle de près de 10 % dans les semaines qui suivent par décompensation de maladies chroniques préexistantes ;

(2) la phase chronique où surviennent différentes séquelles, quasi constantes (90 % des patients ayant échappé à la phase aiguë à 1 an), sous-estimées jusqu'à maintenant, et dont les mécanismes restent mal compris. Ces séquelles affectent le plus souvent la peau (sécheresse, anomalies de la pigmentation et de la sudation), 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 yeux sont souvent atteints et source des séquelles les plus graves par leur évolutivité et leur retentissement fonctionnel. Les séquelles psychologiques sont fréquentes.

L'incidence combinée de la nécrolyse épidermique toxique, regroupant syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell et formes de transition, 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.

## 2. Synthèse à l'usage du médecin généraliste

La nécrolyse épidermique toxique (NET), qui inclut les syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson (SJS), est une maladie dermatologique aiguë très grave, majoritairement causée par la prise de médicaments et caractérisée par la destruction brutale de la couche superficielle de la peau et des muqueuses. La liste des médicaments impliqués au moins une fois 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-infectieux, la névirapine, la carbamazépine, la lamotrigine, le phénobarbital, la phénytoïne, les anti-inflammatoires non stéroïdiens dérivés de l'oxicam.

La nécrolyse épidermique toxique 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 NET ? Quelle conduite à tenir ?

- Devant un tableau d'éruption cutanée et/ou d'érosions muqueuses avec de très nombreuses lésions muqueuses et cutanées ;
- ▶ avec une altération importante de l'état général (hyperthermie supérieure à 39 °C et asthénie) ;
- ▶ à l'examen clinique, présence de douleurs majeures, érosions post-bulleuses d'une ou de plusieurs muqueuses, vésicules et/ou bulles cutanées, décollement cutané au frottement (signe de Nikolsky).
- L'anamnèse témoigne d'une progression rapide.
- L'association de ces critères doit faire suspecter le diagnostic de NET. La conduite à tenir en urgence pour un médecin généraliste est alors de contacter le centre national de référence (qui réorientera le cas échéant vers un centre de compétences régional) :  
« Nécrolyse toxique épidermique/Dermatoses bulleuses auto-immunes »  
Service de dermatologie, hôpital Henri-Mondor  
Tél : 01 49 81 21 11 (demander le dermatologue de garde : BIP 36053)
- voire le Centre 15.

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 risquent d'être les plus graves.

Pour ces raisons, il est très important que le suivi de ces patients soit régulier, de préférence annuel, en consultation dans le centre national de référence ou dans un des centres de compétences (cf. annexe 1).

Seules les molécules jugées responsables et les molécules chimiquement similaires doivent être contre-indiquées (aux personnes apparentées 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 en cas de diagnostic suspecté de NET ;
- ▶ assure le dépistage systématique des séquelles en coordination avec le centre national de référence ou un des centres de compétences ;
- ▶ veille à ne pas prescrire des molécules responsables et chimiquement similaires ;
- ▶ constitue le cas échéant le dossier de prise en charge avec le patient ;
- ▶ assure un soutien psychologique.

**Informations utiles :**

- ▶ informations générales, source Internet : <http://www.orphanet.net>
  - (rubrique « syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson ») ;
- ▶ centre national de référence « Nécrolyse épidermique toxique /Dermatoses bulleuses auto-immunes », source Internet : <http://dermatosebulleuse.fr/> ;
- ▶ centres de compétences, source Internet : [http://dermatosebulleuse.fr/centre\\_de\\_competence.html](http://dermatosebulleuse.fr/centre_de_competence.html) ;
- ▶ association AMALYSTE, source Internet : <http://amalyste.free.fr> .



## Introduction

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'expliciter 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.

Ce PNDS et la liste des actes et prestations (LAP) qui lui est adjointe peuvent servir de référence au médecin traitant (médecin traitant : médecin désigné par le patient auprès de la caisse d'assurance maladie) 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. Diagnostic et évaluation initiale

### 1.1 Objectifs

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

### 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 compétences ou le centre de référence (cf. arbre décisionnel ci-après).

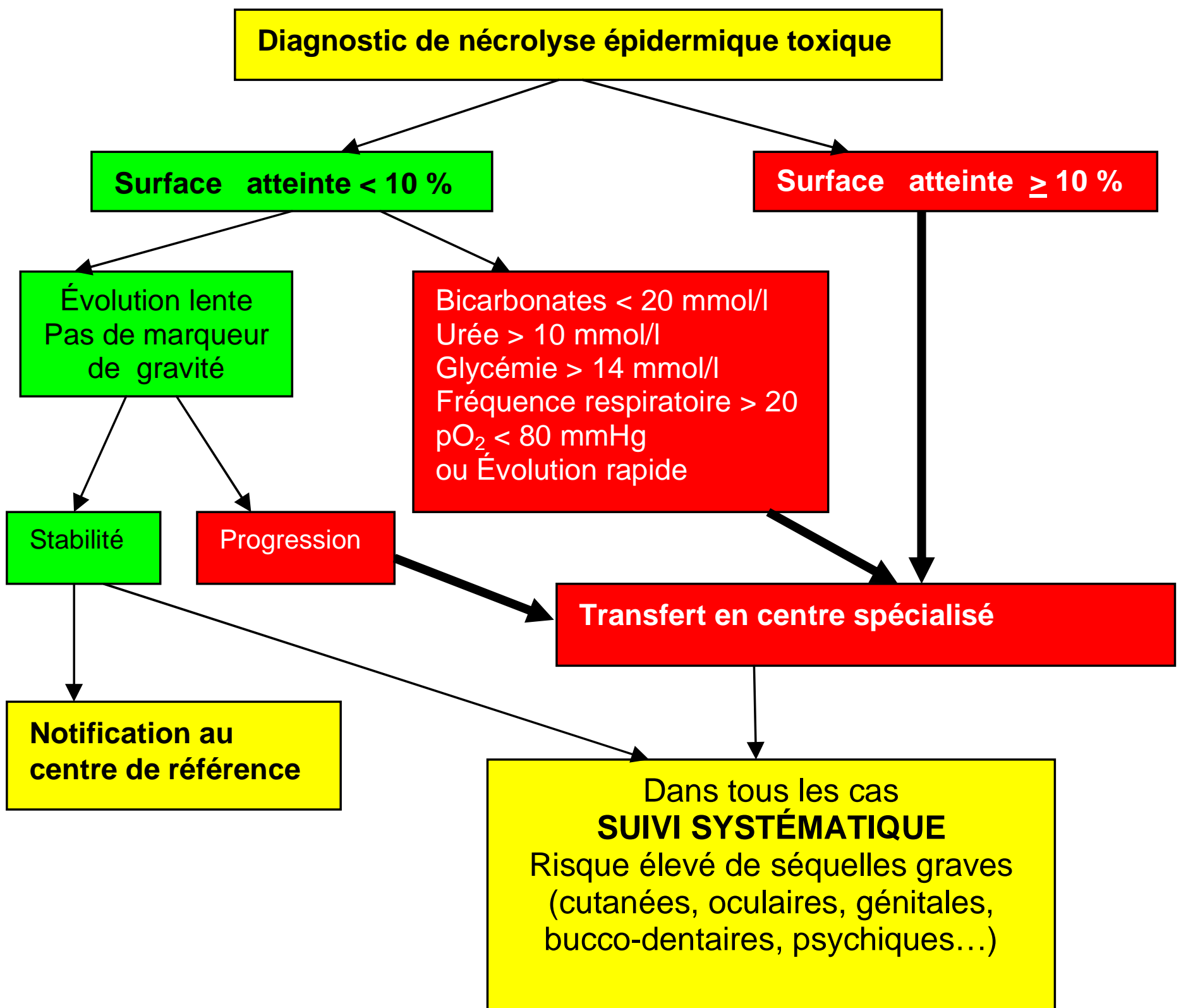
Les coordonnées du centre de référence et des centres de compétences sont précisées en annexe 1.

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 compétences et pouvant faire intervenir :

- ▶ dermatologue ;
- ▶ réanimateur ;
- ▶ anesthésiste ;
- ▶ pneumologue ;
- ▶ ophtalmologiste ;
- ▶ ORL ;
- ▶ gynécologue (examen au spéculum indispensable en cas de lésions vulvaires même limitées) ;
- ▶ urologue ;
- ▶ gastro-entérologue ;
- ▶ stomatologue ;
- ▶ psychiatre, psychologue ;
- ▶ infirmières.

## Arbre décisionnel pour le transfert de patients atteints de syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell

- (d'après Mo Ellis MW *et al.* Mil Med 2002;167:701-4)



- L'équipe spécialisée à laquelle le patient sera référé doit disposer des moyens suivants :
  - ▶ lits adaptés ;
  - ▶ environnement chaud ;
  - ▶ ventilation assistée ;
  - ▶ épuration extra-rénale ;
  - ▶ fibroscopie bronchique ;
  - ▶ pansements complexes sous analgésie ou anesthésie ;
  - ▶ laboratoire de bactériologie.

## 1.3 Diagnostic initial

### 1.3.1 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 par un dermatologue.

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 cutanées, couleur originale des lésions (violacées, presque purpuriques).

#### **Critères cliniques de diagnostic :**

- ▶ atteinte érosive muqueuse multifocale ;
- ▶ signe de Nikolsky (décollement de l'épiderme sous la pression du doigt) ;
- ▶ décollements épidermiques ;
- ▶ lésions cutanées violacées disséminées ne prédominant pas aux extrémités ;
- ▶ vésicules, bulles ou « cocardes » atypiques.

La présence d'au moins trois critères cliniques rend le diagnostic de 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 réanimation avec risque de défaillance multiviscérale.

### 1.3.2 Histopathologie

**Une biopsie cutanée avec examen histopathologique et réalisation d'une immunofluorescence directe est indispensable pour confirmer le diagnostic et surtout pour écarter avec certitude d'autres maladies bulleuses dont la présentation clinique peut être voisine.**

L'association à une histologie cutanée suggestive, (nécrose de l'épiderme sur toute sa hauteur) est nécessaire pour un diagnostic **certain**.

## 1.4 Évaluation de la causalité

**D'autres examens sont importants pour l'évaluation de la causalité :**

- ▶ sérologie de *M. pneumoniae* (précoce, et répétée après 2 ou 3 semaines) ;
- ▶ sérologies d'autres agents de pneumopathies atypiques (*Chlamydiae*...) ;
- ▶ sérologie VIH ;
- ▶ sérologie lupique.

**Il est essentiel de recueillir précisément la chronologie des événements successifs conduisant à la maladie et la chronologie des prises médicamenteuses préalables, au mieux dans le mois précédant l'hospitalisation, en confrontant toutes les sources possibles (patient, entourage, médecin traitant...).**

En cas de doutes sur la causalité il est recommandé de contacter d'urgence un centre de compétences ou le centre de référence.

## 1.5 Diagnostic différentiel

- ▶ brûlure thermique ou caustique (anamnèse, absence d'érosions muqueuses, disposition des lésions cutanées, histologie) ;
- ▶ pemphigus paranéoplasique (histologie et immunofluorescence, anticorps sériques) ;
- ▶ dermatose bulleuse à IgA linéaire (histologie et immunofluorescence) ;

- ▶ épidermolyse staphylococcique (nourrisson, absence d'érosions muqueuses, histologie) ;
- ▶ pustulose exanthématique (pustules confluentes, histologie) ;
- ▶ autres éruptions médicamenteuses graves (érythème pigmenté fixe bulleux généralisé et exceptionnellement type DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*)).

## 1.6 Classification et évaluation de la gravité

### 1.6.1 Classification

La classification des cas de dermatoses bulleuses toxiques dépend de la surface corporelle maximale atteinte par les lésions bulleuses ou érosives (détachées ou détachables) :

- ▶ inférieure à 10 % : syndrome de Stevens-Johnson (SJS) ;
- ▶ de 10 à 29 % : formes de transition ;
- ▶ 30 % ou supérieure : syndrome de Lyell.

### 1.6.2 Pronostic

La mortalité précoce est d'environ 25 %. Elle est principalement due à un sepsis et/ou à une défaillance multiviscérale (en particulier par atteinte pulmonaire).

**L'utilisation systématique de scores pronostiques, en particulier le SCORTEN (cf. annexe 2), devrait permettre de comparer des séries de patients pris en charge par des équipes différentes.**

### 1.6.3 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 (cf. Notice d'information pour les patients et leurs familles sur le site <http://dermatosebulleuse.fr/fiche.html>), 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 le centre de référence ou un centre de compétences, et fait intervenir si nécessaire :

- ▶ dermatologue ;
- ▶ réanimateur ;
- ▶ anesthésiste ;
- ▶ pneumologue ;
- ▶ ophtalmologiste ;
- ▶ ORL ;
- ▶ gynécologue (examen au spéculum indispensable en cas de lésions vulvaires même limitées) ;
- ▶ urologue ;
- ▶ gastro-entérologue ;
- ▶ stomatologue ;
- ▶ psychiatre, psychologue ;
- ▶ infirmières.



## 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 au moins une fois 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-infectieux ;
- ▶ la névirapine ;
- ▶ la carbamazépine ;
- ▶ la lamotrigine ;
- ▶ le phénobarbital ;
- ▶ la phénytoïne ;
- ▶ les anti-inflammatoires non stéroïdiens dérivés de l'oxicam.

L'arrêt de traitements indispensables non suspects est si possible 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 une 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 compétences 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, d'urines, de sang et des cathéters.

Des antiseptiques sont toujours utilisés sur les lésions cutanées.

Une antibiothérapie « prophylactique » n'est pas recommandée.



## 2.5 Réanimation initiale

Les apports hydro-électrolytiques par voie intraveineuse doivent être adaptés aux pertes importantes. La surveillance obéit aux mêmes règles que celles utilisées pour la prise en charge des brûlés. Cependant les formules utilisées pour la réanimation initiale de la brûlure surestiment les besoins chez ces patients.

L'abord vasculaire fera appel en priorité et dans la mesure du possible à un cathéter périphérique ; la zone de pose sera en priorité en peau saine.

L'utilisation systématique d'une nutrition entérale continue est justifiée. Les apports caloriques et qualitatifs 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. La sédation peut exceptionnellement rendre nécessaires intubation et ventilation mécanique.

La surveillance respiratoire est indispensable lors de la phase aiguë (du fait des risques potentiels associés au remplissage, à sa tolérance cardio-vasculaire, ainsi qu'aux lésions spécifiques aéro-digestives).

En cas de toux, dyspnée, hypoxémie ou anomalie radiologique, une fibroscopie bronchique à visée diagnostique et/ou thérapeutique peut être utile.

L'intubation trachéale et la ventilation mécanique peuvent être nécessaires. La ventilation non invasive est difficile à conduire. La nécessité d'une assistance respiratoire doit être anticipée. Elle se discute en pratique devant des troubles de conscience, un sepsis grave, des troubles de ventilation associés aux obstructions oro-laryngées, bronchiques et/ou de surinfection respiratoire.

La température ambiante doit être maintenue à 26-28 °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 dans la nécrolyse épidermique toxique.

L'utilisation des antiseptiques est conseillée. Les zones érodées doivent être couvertes par un pansement. 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 intensifs sont pratiqués toutes les heures ou toutes les 2 heures et consistent en l'instillation de collyres mouillants et d'un collyre désinfectant sans conservateurs. Si besoin, un débridement conjonctival quotidien, réalisé par un ophtalmologiste avec des bâtonnets en verre ou en mousse, permet de lever les adhérences fibreuses entre les conjonctives tarsales et bulbaires.

## 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...).

Sur les muqueuses atteintes les mesures symptomatiques empiriques suivantes seront pluriquotidiennes :

- irrigations (sérum physiologique, bicarbonate de sodium, antiseptique) ;
- émoullients, analgésiques topiques (lidocaïne en prêtant attention aux doses.) ;
- séparation mécanique quotidienne des adhérences pour prévenir les synéchies.

## 2.9 Traitements à visée étiologique

Le thalidomide est contre-indiqué dans la nécrolyse épidermique toxique.

Les données disponibles ne permettent de 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 (cf. exemple en annexe 3) élaboré en collaboration avec le centre régional de pharmacovigilance, et mentionnant les médicaments contre-indiqué(s) et autorisés, sera remis au patient. Le même document signalera l'existence d'une association de malades dont les coordonnées seront précisées, ainsi que celles du centre de référence et des centres de compétences.

Le médecin traitant doit être informé que la fréquence, la sévérité et l'évolutivité des séquelles de la nécrolyse épidermique toxique imposent un suivi systématique (cf. Exemple de lettre type à adresser au médecin traitant en annexe 4) dont les coûts et la durée peuvent justifier d'une demande de prise en charge 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 et les centres de compétences 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 médecin traitant en liaison avec le centre de compétences ou de

référence (cf. Exemple de lettre type à adresser au médecin traitant en annexe 4) ;

- prise en charge des séquelles : par des spécialistes expérimentés en liaison avec le médecin traitant et le centre de compétences ou de référence.

### **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 d'une qualité de vie aussi bonne que possible ;
- aider à l'utilisation ultérieure des médicaments ;
- informer sur les progrès des connaissances ;
- soutenir dans les démarches d'indemnisations 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 compétences.

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 : médecins de PMI, médecins du travail, médecins scolaires, 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 compétences**

Un suivi systématique sera proposé dans le mois suivant la fin de l'hospitalisation, 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 et un examen à la lampe à fente qui conditionnera la surveillance ultérieure et le traitement ;
- ▶ examen buccal incluant 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 ;
- ▶ recueil des symptômes et signes pouvant indiquer une atteinte ORL, broncho-pulmonaire ou digestive, et nécessitant alors un examen spécialisé ;
- ▶ 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 réalisée par des spécialistes expérimentés en liaison avec le médecin traitant et le centre de compétences ou de référence en fonction des symptômes ; ils peuvent être :

- ▶ ophtalmologiste spécialiste de la surface oculaire ;
- ▶ gynécologue ou urologue ;
- ▶ odontologiste (prévention, correction) ;
- ▶ 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, 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 : collyre à la ciclosporine, autres inhibiteurs de la calcineurine, obstruction des points lacrymaux, destruction de « cils frotteurs » (électrolyse ou autre)...

## **3.5 Enquête de causalité**

Elle fait intervenir la pharmacovigilance et l'allergologue (tests *in vitro* et *in vivo*).

La conclusion sur la causalité médicamenteuse peut nécessiter plusieurs semaines d'investigations.

## **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 : intelligibilité 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 favorisant 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 NET.**

## **Annexe 1. Coordonnées du centre de référence, des centres de compétences et de l'association de patients**

### Centre de référence

- Coordonnateur : Pr Pierre Wolkenstein, service de dermatologie, hôpital Henri-Mondor, 51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil Cedex
- Contacts :  
Secrétariat-Téléphone : 01 49 81 25 12 - Télécopie : 01 49 81 25 08  
E-mail : [contact.bulle@hmn.aphp.fr](mailto:contact.bulle@hmn.aphp.fr)  
Site Internet : <http://dermatosebulleuse.fr/>  
URGENCES : 01 49 81 21 11, poste 36053

### Centres de compétences

#### Rhône-Alpes-Auvergne

- Coordonnateur : Pr Jean-François Nicolas, service d'immunologie clinique, hôpital Lyon Sud
- Contacts : Centre hospitalier Lyon Sud, 69495 Pierre-Bénite  
Téléphone : 04 72 66 64 16  
E-mail : [jean-francois.nicolas@inserm.fr](mailto:jean-francois.nicolas@inserm.fr)

#### Grand Ouest

- Coordonnateur : Dr Bruno Sassolas, service de dermatologie CHU Brest - hôpital Morvan
- Contacts : 2, avenue Foch, 29609 Brest Cedex  
Téléphone : 0298 22 33 15 / 0298 22 35 26  
E-mail : [bruno.sassolas@chu-brest.fr](mailto:bruno.sassolas@chu-brest.fr)

#### Sud-Ouest

- Coordonnateur / Bordeaux : Dr Brigitte Milpied
- Contacts : hôpital Pellegrin, place Amélie Raba Léon, 33076 Bordeaux Cedex



E-mail : [brigitte.milpied@chu-bordeaux.fr](mailto:brigitte.milpied@chu-bordeaux.fr)

- Coordonnateur / Toulouse : Pr Carle Paul, service de dermatologie, hôpital Purpan
- Contacts : place du Dr Baylac, 31059 Toulouse  
Téléphone : 05 61 77 23 68  
E-mail : [paul.c@chu-toulouse.fr](mailto:paul.c@chu-toulouse.fr)

### Est

- Coordonnateur : Pr Annick Barbaud, service de dermatologie, hôpital Fournier, Nancy
- Contacts : 36, quai de la Bataille, Nancy  
Téléphone : 03 83 85 24 65  
E-mail : [a.barbaud@chu-nancy.fr](mailto:a.barbaud@chu-nancy.fr)

### Sud-Est

- Coordonnateur : Pr Olivier Dereure, service de dermatologie, hôpital Saint-Éloi, Montpellier
- Contacts : 34295 Montpellier Cedex 5  
Téléphone : 04 67 33 69 06  
E-mail : [o-dereure@chu-montpellier.fr](mailto:o-dereure@chu-montpellier.fr)

### Centre

- Coordonnateur : Pr Christophe BEDANE, service de dermatologie, CHU de Limoges
- Contacts : hôpital Dupuytren, 2, avenue Martin Luther King, 87042 Limoges Cedex  
Téléphone : 05 55 05 62 34  
E-mail : [christophe.bedane@chu-limoges.fr](mailto:christophe.bedane@chu-limoges.fr)

### Normandie/Nord

- Coordonnateur : Pr Philippe Musette, clinique dermatologique, hôpital Charles-Nicolle, Rouen

- Contacts : 1, rue de Germont, 76031 Rouen Cedex  
Téléphone : 02 32 88 81 31  
E-mail [philippe.musette@chu-rouen.fr](mailto:philippe.musette@chu-rouen.fr)

Pr Marc Muraine, Service d'ophtalmologie, hôpital Charles-Nicolle,  
1, rue de Germont , 76031 Rouen Cedex.  
Téléphone : 02 32 88 80 57,  
E-mail : [marc.muraine@chu-rouen.fr](mailto:marc.muraine@chu-rouen.fr)

## Association AMALYSTE

4, rue Yves Toudic, 75010 Paris  
<http://amalyste.free.fr>  
[amalyste@free.fr](mailto:amalyste@free.fr)

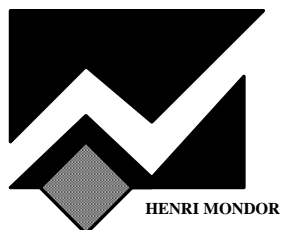
## Annexe 2. Score SCORTEN

1 point par item :

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

Score total	Estimation du risque de décès
0-1	3 %
2	12 %
3	35 %
4	58 %
≥ 5	90 %

## Annexe 3. Fiche de médicament à exclure (exemple)



Centre de référence maladies rares  
Dermatoses bulleuses auto-immunes et toxiques

Monsieur/Madame/Mademoiselle,

Vous avez été traité pour une « allergie cutanée grave » (syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, hypersensibilité/DRESS) en .....

**Dans votre cas cet accident était vraisemblablement provoqué par la PHEÉNYTOÏNE.**

**Dans le futur vous devez absolument éviter tous les médicaments contenant la phénytoïne comme principe actif.**

Comme on ne peut pas exclure totalement un risque de réactions « croisées », nous vous conseillons d'éviter les médicaments contenant carbamazépine, oxcarbazépine ou phénobarbital comme principe actif si ces médicaments ne sont pas absolument indispensables.

Dans la liste indicative suivante vous trouverez toutes les spécialités contenant phénytoïne, carbamazépine, oxcarbazépine et phénobarbital existant en France en 2009 :

### **Phénytoïne : 2 spécialités**

1. DI HYDAN 100 mg CPR
2. DILANTIN 250 mg/5 ml SOL INJ

### **Oxcarbazépine : 10 spécialités**

1. TRILEPTAL 150 mg CPR
2. TRILEPTAL 300 mg CPR
3. TRILEPTAL 600 mg CPR
4. TRILEPTAL 60 mg/ml SUSP BUV
5. OXCARBAZÉPINE MERCK 150 mg CPR
6. OXCARBAZÉPINE MERCK 300 mg CPR
7. OXCARBAZÉPINE MERCK 600 mg CPR
8. OXCARBAZÉPINE QUALIMED 150 mg CPR

9. OXCARBAZÉPINE QUALIMED 300 mg CPR
10. OXCARBAZÉPINE QUALIMED 600 mg CPR

### **Carbamazépine : 9 spécialités**

1. CARBAMAZÉPINE SANDOZ LP 200 mg CPR
2. CARBAMAZÉPINE SANDOZ LP 400 mg CPR
3. CARBAMAZÉPINE MERCK LP 200 mg CPR
4. CARBAMAZÉPINE MERCK LP 400 mg CPR
5. CARBAMAZÉPINE TEVA 200 mg CPR
6. TEGRETOL 100 mg/5 ml SUSP BUV
7. TEGRETOL 200 mg CPR
8. TEGRETOL LP 200 mg CPR
9. TEGRETOL LP 400 mg CPR

### **Phénobarbital : 10 spécialités**

1. ALEPSAL 100 mg CPR
2. ALEPSAL 150 mg CPR
3. ALEPSAL 15 mg CPR
4. ALEPSAL 50 mg CPR
5. APAROXAL 100 mg CPR
6. GARDENAL 100 mg CPR
7. GARDÉNAL 10 mg CPR
8. GARDÉNAL 50 mg CPR
9. GARDÉNAL 40 mg/2 ml SOL INJEC
10. GARDÉNAL 200 mg/4 ml SOL INJEC

**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 4. 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 toxique (syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson).*

*On a longtemps considéré ces maladies cutanéomuqueuses extrêmement graves comme un cap à passer. On sait maintenant que des séquelles sont quasi constantes, et peuvent se développer insidieusement des semaines ou mois après une guérison apparemment complète.*

*Les séquelles les plus fréquentes sont :*

- 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...);*
- des lésions oculaires qui risquent d'être les plus graves (photophobie, douleurs, sécheresse, cicatrices, cils frotteurs, altération de la cornée, vision réduite...);*
- et bien d'autres encore (sténoses digestives, anomalies du goût, bronchopathies...).*

*Les patients hésitent parfois à en parler dans leur désir de « tourner la page ». Votre vigilance est donc capitale pour un dépistage précoce. Tout symptôme inhabituel est une alarme.*

*La rareté de cette maladie fait que même les meilleurs spécialistes d'organes ignorent souvent ces séquelles et leurs spécificités. Vos correspondants habituels pourraient se sentir « dépassés ». En tant que centre de référence nous avons organisé en liaison avec des centres de compétences régionaux une filière de soins destinée à permettre une prise en charge optimale des séquelles par des spécialistes expérimentés. Leurs coordonnées vous seront communiquées sur demande.*

*Nous prévoyons deux visites de suivi de principe, 1 mois environ après la sortie d'hospitalisation et 1 an après. Un rendez-vous a été donné à Mme/Mlle/M.....*

le.....à.....

Merci de nous signaler à cette occasion vos constatations éventuelles et de nous poser toutes les questions auxquelles vous souhaiteriez une réponse.

Dans l'immédiat nous avons prescrit un arrêt de travail de ....., qu'il pourrait être souhaitable de prolonger. Nous avons également établi un protocole d'accord pour ALD hors liste (copie jointe), que vous aurez très vraisemblablement à 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 20 % des cas on ne trouve aucun médicament suspect. Cette dernière situation est particulièrement angoissante pour les patients qui craignent une récurrence. En réalité les récurrences sont rarissimes et toujours liées à la même cause que le premier épisode. On ne connaît pas de récurrence de cas « idiopathiques », ni de réactivité croisée avec d'autres médicaments connus comme capables d'entraîner des réactions semblables, quand ils appartiennent à des catégories chimiques différentes.

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

Nous lui avons remis/nous lui remettrons après complément d'information une fiche de contre-indication(s) la plus spécifique 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.

Pour toute information complémentaire n'hésitez pas à contacter

- le centre de référence [avis.bulle@hmn.aphp.fr](mailto:avis.bulle@hmn.aphp.fr), 0149812512, <http://dermatosebulleuse.fr/>
- le centre de compétences régional

.....  
.....  
.....  
.....

- ou moi-même

*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 5. Liste des participants à l'élaboration du PNDS

Ce travail a été coordonné par le Pr Jean-Claude Roujeau, du centre national de référence « Nécrolyse épidermique toxique /Dermatoses bulleuses auto-immunes » (hôpital Henri Mondor à Créteil), en liaison avec Karine Petitprez, chef de projet dans le service des bonnes pratiques professionnelles (SBPP) de la HAS.

Les documents ont été relus par l'Afssaps et le service d'évaluation des dispositifs de la HAS.

Les experts suivants ont participé à leur élaboration :

### Groupe de pilotage

#### Centre national de référence (hôpital Henri-Mondor, Créteil) :

Jean-Claude Roujeau,  
(dermatologue)  
Pierre Wolkenstein (dermatologue)  
Laurence Valeyrie-Allanore  
(dermatologue)  
Tu-Anh Duong (dermatologue)  
Christian Brun-Buisson  
(réanimateur)  
Pierre Marsol (centre de brûlés  
enfants)

#### Centres de compétences :

Rhône-Alpes / Jean-François  
Nicolas (immunologiste, Lyon)

Ouest / Bruno Sassolas  
(dermatologue, Brest)

#### Autres experts :

Marc Muraine (ophtalmologue  
Rouen)  
Daniel Creamer (dermatologue,  
Londres)  
Alexis Sidoroff (dermatologue,  
Innsbruck)  
Chia-Yu Chu (dermatologue,  
Taïwan)

#### Représentant de patients :

Gabrielle Brossard (association  
Amalyste, Paris)

### Groupe de cotation

Annick Barbaud (dermatologue du  
centre de compétences de Nancy)  
Frank Barbier (association AIDES,  
Paris)  
Laurent Brochard (réanimateur,  
Créteil)  
Hervé Carsin (centre de brûlés,  
Metz)

Ariane Dunant (statisticienne,  
Villejuif)  
Jean-Paul Fagot (pharmacien  
Afssaps)  
François Fourrier (réanimateur,  
Lille)  
Éric Gabison (ophtalmologiste,  
Bichat)

Jean-Claude Guillaume  
(dermatologue, Colmar)  
Hervé LeLouet (pharmacovigilance  
CRPV 94)  
Sophie Le Pallec (association  
Amalyste, Paris)  
Yves Lequeux (médecin  
généraliste, Bretagne)  
Bernard Maitre (pneumologue,  
Créteil)  
Brigitte Milpied (dermatologue du  
centre de compétences de  
Bordeaux)  
Philippe Paquet (dermatologue,  
Liège)

Carle Paul (dermatologue du  
centre de compétences de  
Toulouse)  
Dominique Penso-Assathiany  
(dermatologue libérale, SFD, Issy-  
les-Moulineaux)  
François Ravat (centre de brûlés,  
Lyon)  
Hélène Romano (psychologue,  
Créteil)  
Aline Santin (urgentiste, Créteil)  
Christophe Vinsonneau (centre de  
brûlés, Cochin, Paris)

HAS

Toutes les publications de l'HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)