

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Nécrolyse épidermique de l'adulte

(Syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell)

Mise à jour Septembre 2023

**Centre de référence des dermatoses bulleuses toxiques et
toxidermies graves TOXIBUL**

Sommaire

- 1. Synthèse à l'usage du médecin généraliste**
- 2. Définition de la maladie et objectifs du PNDS**
- 3. Diagnostic et évaluation initiale**
 - 3.1 Objectifs
 - 3.2 Professionnels impliqués
 - 3.3 Diagnostic clinique
 - 3.4 Histopathologie
 - 3.5 Bilan biologique initial
 - 3.6 Évaluation de la causalité
 - 3.7 Diagnostic différentiel
 - 3.8 Classification, évaluation de la gravité
- 4. Prise en charge au stade aigu**
 - 4.1 Objectifs
 - 4.2 Professionnels impliqués
 - 4.3 Attitude vis-à-vis des médicaments
 - 4.4 Mesures générales
 - 4.5 Prévention des infections
 - 4.6 Soins cutanés
 - 4.7 Soins ophtalmologiques
 - 4.8 Soins des autres muqueuses
 - 4.9 Réanimation
 - 4.10 Traitements à visée étiologique
 - 4.11 Information du patient et du médecin traitant à la sortie d'hospitalisation
- 5. Suivi et prise en charge des séquelles**
 - 5.1 Objectifs
 - 5.2 Professionnels impliqués
 - 5.3 Modalités du suivi
 - 5.4 Prise en charge des séquelles cutané-phanériennes
 - 5.5 Prise en charge des séquelles ophtalmologiques
 - 5.6 Prise en charge des séquelles psychologiques
 - 5.7 Prise en charge des autres séquelles
 - 5.8 Enquête de causalité, tests allergologiques

Liste des Annexes

- Annexe 1. Algorithme de transfert
- Annexe 2. Coordonnées du centre de référence et des centres de compétences TOXIBUL ; partenaires associatifs
- Annexe 3. Scores pronostiques en phase aiguë : SCORTEN et ABCD-10
- Annexe 4. Score d'imputabilité ALDEN
- Annexe 5. HLA favorisants
- Annexe 6. Fiche d'examen ophtalmologique en phase aiguë
- Annexe 7. Recommandations de soins ophtalmologiques en phase aiguë
- Annexe 8. Soins de bouche et soins génitaux en phase aiguë
- Annexe 9. Tableau général des soins de support en phase aiguë
- Annexe 10. Carte d'allergie

- Annexe 11. Lettre type à destination du personnel soignant non spécialiste
- Annexe 12. Fiche d'examen ophtalmologique en phase chronique
- Annexe 13. Recommandations de soins ophtalmologiques en phase chronique
- Annexe 14. Suivi des séquelles
- Annexe 15. Algorithme de réalisation des tests allergologiques
- Annexe 16. Liste des participants à l'élaboration du PNDS

Mise à jour du PNDS / ALD

Le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) pour la nécrolyse épidermique (syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell) a été élaboré en 2010 puis mis à jour en 2017 par le centre de référence et les centres de compétences labellisés Dermatoses bulleuses toxiques et toxidermies graves TOXIBUL, 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 Septembre 2023 pour l'adulte, un PNDS Nécrolyse épidermique de l'enfant ayant été élaboré en 2022.

Dans le cadre de sa mission relative aux affections de longue durée, la HAS valide le PNDS.

1. Synthèse à l'usage du médecin généraliste

La **nécrolyse épidermique** (NE) inclut le syndrome de Stevens-Johnson (SJS, surface décollée/décollable <10% de la surface corporelle), le syndrome de Lyell (ou nécrolyse épidermique toxique, NET, surface décollée/décollable ≥30%) et le syndrome de chevauchement (surface décollée/décollable 10 à 29%, surface évaluable par la règle des 9 de Wallace ou la paume de main du patient qui équivaut à 1% de la surface corporelle). Il s'agit d'une des formes les plus graves de manifestations allergiques, 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 », dont il faut respecter les règles de bon usage, sont: les anti-épileptiques de la famille chimique des aromatiques (carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne) et la lamotrigine, l'allopurinol, les sulfamides anti-bactériens (cotrimoxazole [triméthoprime-sufaméthoxazole], sulfasalazine), la névirapine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens de la famille des oxicams. Le délai d'induction de la maladie varie classiquement de **4 à 28 jours** (rarement jusqu'à 56 jours) après le début de la prise du médicament responsable (généralement **1^{ère} prise dans la vie**). Le risque de NE est augmenté avec certains médicaments dans certaines populations, notamment asiatiques (Annexe 5 du PNDS : noter l'indication d'un dépistage de l'HLA B15 :02 chez les patients d'origine asiatique avant prescription de carbamazépine, et d'HLA B58 :01 avant prescription d'allopurinol dans cette même population, tests non remboursés).

La NE est très rare (2 à 6 cas par million d'habitants et par an), et relève d'une urgence vitale. La mortalité moyenne en phase aigüe est de 15 à 20%.

Ces patients arrivent dans un service hospitalier spécialisé en moyenne 3 jours après les premiers symptômes, dont il est important de savoir qu'ils sont non spécifiques mais vont vite se compliquer de manifestations cardinales de la maladie.

Quand suspecter le diagnostic de NE ? Quelle conduite à tenir ?

- ❖ Devant **un tableau d'éruption cutanée et/ou d'érosions muqueuses**
 - ▶ Avec altération importante de l'état général et hyperthermie >39°C ;
 - ▶ 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 : yeux** (rougeur oculaire, picotements, brûlures, photophobie), **bouche** (évanthème, érosions des lèvres et/ou intrabuccales), **muqueuse génitale et/ou anale** (érythème, érosions)
 - Ces lésions cutanées et/ou muqueuses sont généralement **douloureuses**
- ❖ L'anamnèse authentifie une **progression rapide** des symptômes sur 7 à 10 jours.

De manière générale : **la NE peut commencer de façon insidieuse et peu spécifique. Il faut y penser devant toute atteinte muqueuse débutante (conjonctivite,**

pharyngite) fébrile dans un contexte d'introduction récente d'un médicament, notamment un médicament à haut risque.

La conduite à tenir en urgence pour un médecin généraliste est alors d'**arrêter le médicament suspecté responsable**, d'adresser le patient à un **service d'urgence** de proximité (urgences dermatologiques ou urgences générales) en notifiant clairement sa suspicion diagnostique, voire de contacter le SAMU devant des **signes de gravité hémodynamiques ou respiratoires**, et/ou de contacter directement l'un des sites (coordonnateur, constitutif ou de compétence) du centre national de référence « Dermatoses Bulleuses Toxiques et toxidermies graves TOXIBUL » (références en Annexe 2 du PNDS).

Après la phase aiguë, les **séquelles** sont quasi constantes et peuvent se développer insidieusement des semaines ou des mois après une guérison apparemment complète. Elles peuvent **impacter durablement (parfois à vie) et significativement la qualité de vie** des patients.

Les séquelles les plus fréquentes sont : oculaires, potentiellement les plus graves car pouvant conduire à la cécité, psychologiques, marquées par un syndrome anxio-dépressif voire un syndrome de stress post-traumatique et une peur des médicaments quels qu'ils soient, et cutanéophanéariennes, à type de troubles de la pigmentation cutanée et d'anomalie des ongles.

Pour ces raisons, il est très important que le suivi multidisciplinaire de ces patients soit assuré dans le centre de référence ou dans un des centres de compétences (liste en Annexe 2), en collaboration avec le médecin traitant et les spécialistes de proximité.

Les **associations de patients** apportent un soutien aux patients et aux familles.

Seules les molécules jugées responsables et les molécules de la même classe doivent être formellement contre-indiquées au patient (à vie) et, par prudence, du fait des incertitudes sur les susceptibilités génétiques, aux personnes apparentées au premier degré également (parents, enfants, frères et sœurs). 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 classes chimiques différentes. Il n'y a pas de contre-indication aux vaccins.

Par conséquent, **le médecin généraliste** :

- ▶ identifie les symptômes et signes évoquant une NE (voir plus haut)
- ▶ oriente très rapidement le patient vers les services d'urgence, le centre de référence ou un centre de compétences
- ▶ assure le dépistage, la prise en charge et le suivi des séquelles en coordination avec le dermatologue du centre de référence ou de compétences et les autres spécialistes d'organe (notamment psychiatre, psychologue, ophtalmologiste) ;
- ▶ respecte la **carte d'allergie** et veille à ne pas prescrire des molécules responsables ou de même classe ;
- ▶ constitue le cas échéant le dossier de prise en charge sociale selon les séquelles : prise en charge à 100% en affection hors liste (le formulaire de demande d'ALD doit préciser la nature des séquelles, leur gravité et le suivi multidisciplinaire coordonné avec le centre de référence selon recommandations du PNDS);
- ▶ l'arrêt de travail qui suit la phase aiguë peut parfois être prolongé et nécessiter l'implication du médecin traitant dans la décision de son renouvellement ou celle de

reprise de travail à temps partiel ; un dossier MDPH peut être nécessaire en fonction de la gravité et de l'impact des séquelles.

- ▶ assure un soutien psychologique en coordination avec le suivi multidisciplinaire en centre expert.
- ▶ informe le patient sur les associations de patients

Informations utiles :

- ▶ voir le site internet du centre de référence TOXIBUL (informations, PNDS, partenaires associatifs, base documentaire, ...): toxibul.fr

2. Définition de la maladie et objectifs du PNDS

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 d'un adulte pris en charge pour une nécrolyse épidermique (NE, syndrome de Stevens-Johnson, SJS, et syndrome de Lyell ou nécrolyse épidermique toxique, NET). Ce PNDS concerne uniquement les patients atteints de NE. Il se base sur les données de la littérature régulièrement actualisée (voir argumentaire scientifique, mise à jour 2023).

Cette actualisation du PNDS ne concerne pas les NE de l'enfant qui font l'objet depuis 2022 d'un PNDS dédié (https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/fimarad_pnd_sle_v2.2_synthese.pdf).

C'est un outil pratique auquel le médecin traitant, en concertation avec les autres médecins spécialistes, peut se référer, pour la prise en charge de la maladie considérée, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques et protocoles de soins hospitaliers. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prises en charge possibles ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole reflète cependant les connaissances actuelles sur la prise en charge optimale d'un patient adulte atteint de NE, et sera mis à jour en fonction de la validation de données nouvelles.

La nécrolyse épidermique (NE) 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%, évaluable par la règle des 9 de Wallace ou la paume de main du patient qui équivaut à 1% de la surface corporelle). Il s'agit d'une maladie très rare (incidence 2 à 6 cas/millions d'habitants selon les pays). Chez l'adulte, la maladie survient le plus souvent entre 40 et 50 ans mais l'incidence augmente avec l'âge, et les femmes sont plus souvent atteintes que les hommes. La mortalité moyenne en phase aiguë est de 15 à 20 %, d'autant plus élevée que les patients sont âgés, comorbides et avec décollement étendu. Le SCORTEN et l'ABCD-10 sont deux scores de performance similaire permettant de prédire la mortalité en phase aiguë.

La NE est **causée dans 85 à 90% des cas par des médicaments**, avec un délai de survenue de **4 à 28 jours** (maximum 56 jours) après la date d'introduction (généralement première prise dans la vie). Certains médicaments sont classiquement identifiés comme

particulièrement à risque de NE (ex : antiépileptiques aromatiques et lamotrigine, allopurinol, sulfamides antibactériens, oxicams, nevirapine), et de nouveaux sont identifiés depuis quelques années (anticancéreux et immunothérapies notamment). Dans certaines populations, une susceptibilité génétique a été identifiée pour certaines molécules (ex : HLA B15.02 et carbamazépine ; HLA B58.01 et allopurinol dans la population asiatique), à l'origine de recommandations de screening préthérapeutique dans les populations concernées. Dans d'autres cas, la maladie peut survenir dans un contexte auto-immun, de lupus notamment, ou être idiopathique, alors plus souvent chez des adultes jeunes. Les causes infectieuses (*Mycoplasma pneumoniae* notamment) sont rares chez l'adulte.

La maladie évolue en deux phases :

(1) la **phase aiguë**, brutale, mettant en jeu le pronostic vital en fonction de l'étendue des lésions cutanées et muqueuses. Les complications respiratoires et septiques fixent le pronostic. Aucun traitement immunomodulateur n'a fait indéniablement preuve à ce jour d'efficacité pour réduire la mortalité ou accélérer la cicatrisation. Les soins de support en centre expert restent la pierre angulaire de la prise en charge.

(2) la **phase chronique** où surviennent différentes **séquelles**, quasi constantes (90 % des patients) et impactant durablement la qualité de vie. Les séquelles physiques affectent le plus souvent la peau (sécheresse, anomalies de la pigmentation, cicatrices fibreuses, anomalies des ongles, douleurs cutanées), les yeux (syndrome sec, conjonctivite chronique, trichiasis, brides, anomalies cornéennes, altérant plus ou moins la fonction visuelle, pouvant conduire dans certains cas à la cécité), la bouche (sécheresse, altérations dentaires), les organes génitaux (synéchies préputiales, vaginales), plus rarement le tube digestif (sténose œsophagienne) et les bronches (bronchiolite oblitérante), et de façon plus générale, les séquelles liées à des séjours prolongés en réanimation. Les séquelles psychologiques sont fréquentes et impactent parfois fortement la reprise d'une vie sociale, familiale et professionnelle normale (anxiété, dépression, troubles du sommeil, cauchemars, peur des médicaments, voire syndrome de stress post-traumatique). La prise en charge parfois très prolongée et multidisciplinaire des séquelles, qui doit être coordonnée par le dermatologue du centre expert, peut justifier une prise en charge en ALD affection hors liste.

3. Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

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

3.2 Professionnels impliqués

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, réanimateurs (selon la gravité initiale) et dermatologues hospitaliers ont un rôle clé pour le diagnostic précoce et la mise en place des premières mesures de prise en charge, incluant la reconnaissance et l'arrêt précoce du médicament suspect.

Un **transfert précoce dans un centre expert** dans la prise en charge des toxidermies graves (dermatologie, avec proximité immédiate d'une structure de réanimation) est une priorité dès validation du diagnostic et de la gravité. Le centre de référence et le centre de compétence de proximité peuvent être joints en urgence, notamment par télé-médecine, pour aide à la validation du diagnostic de NE, à la décision et aux modalités du transfert. Le transfert en centre expert a prouvé son intérêt pronostique. Des critères liés au terrain du patient et à la sévérité de la présentation initiale de la maladie sont utiles à la décision de transfert (voir **algorithme de transfert, Annexe 1**).

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

Le diagnostic de NE et l'évaluation initiale du patient en phase aiguë reposent sur une coopération pluridisciplinaire, au sein d'un centre expert dans la prise en charge des NE et pouvant faire intervenir :

- ▶ dermatologue ;
- ▶ réanimateur ;
- ▶ pneumologue ;
- ▶ infectiologue ;
- ▶ ophtalmologiste ;
- ▶ ORL ;
- ▶ stomatologue ;
- ▶ gynécologue ;
- ▶ urologue ;
- ▶ gastro-entérologue ;
- ▶ psychiatre, psychologue ;
- ▶ anatomopathologiste ;
- ▶ allergologue ;
- ▶ pharmacien ;
- ▶ pharmacovigilant ;
- ▶ diététicien(ne) ;
- ▶ assistant(e) social(e) ;
- ▶ infirmier(ère)s.

L'équipe spécialisée à laquelle le patient est référé doit disposer d'une structure de réanimation (qui peut être une réanimation de centre de traitement des brûlés selon organisation sanitaire territoriale) proche et des moyens suivants :

- ▶ **personnel médical et paramédical formé à cette prise en charge ;**
- ▶ lit adapté ;
- ▶ environnement chaud (entre 28 et 32°C) ;
- ▶ possibilité de réaliser des soins cutanés complexes sous analgésie ou sédation si besoin ;
- ▶ plateau technique (essentiellement radiologie et laboratoire de microbiologie).

3.3 Diagnostic clinique

Le diagnostic de NE est essentiellement **clinique**. La réalisation de photographies numériques (avec consentement du patient) est utile pour aider à valider le diagnostic avec le centre expert avant transfert et pour suivre l'évolution des lésions en phase aigüe. Devant une éruption cutanée vue précocement, qui pourrait sembler banale, les signes d'alarme sont : intensité des douleurs cutanées et/ou muqueuses, importance de la fièvre, altération de l'état général, atteinte muqueuse sur plusieurs sites (bouche, yeux, zone génito-anale), macules purpuriques ou pseudococardes (ou cocardes atypiques), vésicules et/ou bulles cutanées, signe de Nikolsky voire décollements en linge mouillé.

Critères cliniques de diagnostic et évaluation clinique initiale:

- ▶ fièvre, altération de l'état général
- ▶ douleurs cutanées et muqueuses
- ▶ macules purpuriques ou pseudococardes (cocardes atypiques) disséminées ne prédominant pas aux extrémités (début fréquent sur le tronc, au contraire de l'érythème polymorphe);
- ▶ vésicules, bulles ;
- ▶ décollements épidermiques en linge mouillé ;
- ▶ signe de Nikolsky (décollement de l'épiderme sous la pression du doigt) ;
- ▶ atteinte muqueuse multifocale (conjonctivite, pseudomembranes oculaires ; énanthème, bulles, érosions touchant la cavité buccale, le nasopharynx, l'oropharynx, la muqueuse génito-anale).

L'examen clinique doit également comporter une **évaluation du terrain du patient** (âge, autonomie, antécédents d'allergie médicamenteuse, comorbidités, cancer sous-jacent actif (et son pronostic), immunodépression, ...), une **prise des constantes vitales** (température, tension artérielle, pouls, fréquence respiratoire, saturation en oxygène, et poids (à comparer au poids de forme) et **rechercher de manière non invasive des arguments pour une atteinte pharyngo-laryngée** (dysphonie, aphagie, dyspnée) et trachéo-bronchique (encombrement bronchique, toux productive, dyspnée); l'atteinte laryngée, plus rare que l'atteinte de la cavité buccale ou de l'oropharynx est volontiers associée à une atteinte trachéo-bronchique et donc prédictive du risque de dégradation respiratoire.

Le diagnostic de NE est essentiellement **clinique**. Il n'y a pas d'autre examen paraclinique (biologique ou d'imagerie) à réaliser pour le confirmer.

La biopsie cutanée (cf ci-dessous) conforte le diagnostic et élimine une dermatose bulleuse auto-immune. Il ne faut pas attendre le résultat de l'examen anatomopathologique pour faire le diagnostic de NE.

3.4 Histopathologie

Une biopsie cutanée avec examen histopathologique en zone lésée et réalisation d'une immunofluorescence directe (IFD) en peau saine périlésionnelle 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).

L'histologie cutanée est très suggestive (mais non pathognomonique de NE) lorsqu'elle montre une nécrose de l'épiderme sur toute sa hauteur. L'IFD est négative.

3.5 Bilan biologique initial

Le bilan minimal à réaliser en urgence comporte :

NFS plaquettes

Ionogramme sanguin, bicarbonates, urée, créatininémie et clairance de la créatinine

Bilan hépatique: TGO, TGP, γ GT, phosphatases alcalines, bilirubine totale et conjuguée

Glycémie

CRP

Calcémie, phosphorémie

CPK, LDH

Albuminémie

Taux de prothrombine

Lactates artériels au moindre doute sur une défaillance hémodynamique/respiratoire

Gaz du sang

Outre les marqueurs biologiques des scores pronostiques SCORTEN et ABCD-10 (**Annexe 3**), sont associés à des formes plus graves de NE : lymphopénie, hypophosphorémie, hypoalbuminémie, élévation des LDH, atteinte laryngée.

3.6 Évaluation de la causalité

Afin de déterminer et d'arrêter le plus précocement possible le(s) médicament(s) suspect(s), il est essentiel de recueillir précisément les éléments suivants:

-chronologie des événements des 4 semaines précédant la maladie (maladie intercurrente, prescription de nouveaux médicaments, examens radiologiques avec injection de produit de contraste, automédication...);

-premiers signes de la NE (date index, signes pouvant être non spécifiques : fièvre, altération de l'état général, syndrome pseudogrippal, douleurs buccales, génitales ou oculaires, précédant parfois de 2-3 jours les lésions cutanées);

-chronologie précise des prises médicamenteuses dans le mois précédant l'hospitalisation, en confrontant toutes les sources possibles (patient, entourage, médecin traitant, pharmacie, lecture de la carte vitale...). Il faut bien distinguer les prises médicamenteuses habituelles du patient des nouvelles, seules à pouvoir être suspectées, sans omettre les médicaments inhalés, topiques, les produits de contraste iodés... La constitution d'une **frise chronologique** des prises médicamenteuses est indispensable. La NE survient typiquement dans un délai de 4 à 28 jours après l'introduction du médicament responsable. Des délais plus longs sont parfois observés, notamment en cas d'insuffisance rénale chronique ou hépatique, pouvant aller jusqu'à 56 jours. L'analyse de l'imputabilité doit prendre en compte la demi-vie des médicaments (le médicament est présent dans l'organisme pendant 5 demi-vies après son arrêt). Les médicaments pris pour traiter les premiers signes de la NE (ex : paracétamol, AINS) sont

souvent incriminés à tort, ils constituent un biais protopathique, d'où l'importance de bien notifier la date index.

En cas de doute sur la causalité, il est recommandé de contacter rapidement un centre de pharmacovigilance, et/ou le centre de compétence ou le centre de référence le plus proche. L'algorithme d'imputabilité ALDEN pourra aider à déterminer le ou les médicaments responsables (**Annexe 4**).

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

- ▶ sérologie *Mycoplasma pneumoniae* IgG et IgM (précoce, et répétée après 3 semaines) et PCR *M. pneumoniae* sur prélèvement nasopharyngé ;
- ▶ sérologies d'autres agents de pneumopathies atypiques (*Chlamydiae pneumoniae*...) selon anamnèse ;
- ▶ PCR entérovirus (rares formes mimant un syndrome pied-main-bouche sévère)
- ▶ anticorps antinucléaires, anti-DNA et antigènes nucléaires solubles (recherche d'un lupus sous-jacent)
- ▶ anticorps anti-peau si doute avec une maladie bulleuse auto-immune

D'autres examens sont également pratiqués pour évaluer le terrain du patient :

- ▶ sérologie VIH, VHB et VHC ;
- ▶ bêta-HCG si femme en âge de procréer ;
- ▶ dépistage HLA spécifique si déclenchement par un médicament avec susceptibilité génétique connue (par ex. HLA B15.02 et carbamazépine ; HLA B58.01 et allopurinol dans la population asiatique).

3.7 Diagnostic différentiel

- ▶ **Autres dermatoses bulleuses toxiques** : érythème pigmenté fixe bulleux généralisé (sujet souvent âgé de plus de 75 ans, altération moins marquée de l'état général, lésions en patches bien limités, peu ou pas d'atteinte muqueuse, notion de récurrence) ; dermatose à IgA linéaire médicamenteuse (IFD systématique) ; toxidermies lichénoïdes bulleuses graves aux inhibiteurs de checkpoint (contexte de cancer sous immunothérapie, lésions lichénoïdes associées aux bulles, peu d'atteinte muqueuse et notamment peu d'atteinte oculaire, altération moins marquée de l'état général)
- ▶ **Autres toxidermies graves** : pustulose exanthématique aiguë généralisée (pustules confluentes prédominant dans les plis, évoluant en fins décollements superficiels (« pseudo-signe de Nikolsky »), peu ou pas d'atteinte muqueuse, examen histologique évocateur) ; 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 (examen histologique et IFD, anticorps sériques)
- ▶ **Autres maladies auto-immunes** : Lupus, pouvant de manière exceptionnelle prendre un aspect mimant un syndrome de Lyell (lupus connu ou découverte de lupus avec autres signes cliniques ou biologiques de lupus, anti-SSA fréquent, protéinurie,

hypocomplémentémie...). Cependant, la découverte de signes biologiques « lupiques » au cours d'une NE est parfois fortuite, sans d'autre signe clinique ou biologique de lupus, il est alors difficile d'affirmer la pathogénicité des anticorps. De même, une dermatomyosite peut aussi de manière exceptionnelle mimer un syndrome de Lyell ;

► **Epidermolyse staphylococcique (SSSS, Staphylococcal Scaled-Skin Syndrome, décollement très superficiel, topographie volontiers périorificielle, absence d'érosions muqueuses, examen histologique montrant un clivage plus superficiel, foyer infectieux sous-jacent) ;**

► Brûlure thermique ou caustique, dermite de contact à l'huile de Nigelle (qui peut être responsable d'une NE « de contact » parfois sévère avec pseudococardes et décollements cutanés, mais généralement sans atteinte muqueuse) ou à des huiles essentielles, dermatites caustiques (anamnèse, absence d'érosions muqueuses, disposition des lésions cutanées, examen histologique).

3.8 Classification, cadre nosologique, évaluation de la gravité

La **classification de la NE** dépend de la surface corporelle totale atteinte par les lésions bulleuses ou érosives précoces ou constituées (surface **décollée et décollable** [peau érythémateuse ou purpurique avec signe de Nikolsky positif]). Ainsi, le spectre nosologique de la NE comprend :

► le **syndrome de Stevens-Johnson (SJS) : surface décollée/décollable < 10 % ;**

► le **syndrome de chevauchement (« overlap ») : surface décollée/décollable de 10 à 29 % ;**

► le **syndrome de Lyell, également appelé nécrolyse épidermique toxique (NET, terme préféré dans la littérature anglosaxonne) : surface décollée/décollable ≥ 30%.**

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.

Le nom de la personne de confiance doit être recueilli. La confidentialité vis-à-vis des proches sera respectée quand un médicament inducteur est quasiment spécifique d'une maladie (antirétroviraux par exemple). Le patient et sa famille doivent être informés qu'une aggravation est possible dans les 10 à 15 premiers jours, pouvant conduire le patient en réanimation.

Une brochure d'information sur la maladie contenant les coordonnées de l'association de malades, est remise à l'entourage. Un soutien psychologique des proches est proposé.

La **mortalité** précoce moyenne (à 6 semaines du début de la NE) est de 15 à 20 % (extrêmes de 10 à 40-50% selon la surface décollée et les complications précoces). Elle est principalement due à un **sepsis** (d'origine cutanée, respiratoire ou plus rarement digestive) et/ou à une **défaillance multiviscérale** (en particulier secondaire à une atteinte viscérale spécifique, une complication infectieuse ou une hypovolémie) à laquelle peut participer une décompensation de pathologie préexistante.

Le **SCORTEN** est un score pronostique permettant d'évaluer, à partir de 7 paramètres cliniques et biologiques, le risque vital (**Annexe 3**). Sa valeur pronostique est maximale dans les 3 premiers jours après l'admission. Décrit plus récemment, le **score ABCD-10**, en 5 points, a une performance équivalente (**Annexe 3**).

4. Prise en charge au stade aigu

Le traitement est essentiellement symptomatique (soins de support), aucun traitement à visée étiologique n'ayant une efficacité démontrée pour stopper la progression du décollement, accélérer la cicatrisation et réduire la mortalité.

4.1 Objectifs

- ▶ déterminer le (ou les) médicament(s) suspect(s) d'avoir causé la maladie afin de l'arrêter en urgence et de le contre-indiquer définitivement pour prévenir les récurrences ;
- ▶ réduire la mortalité et la morbidité en phase aiguë ;
- ▶ prévenir et limiter les séquelles à long terme ;

4.2 Professionnels impliqués

La prise en charge thérapeutique du patient en phase aiguë repose sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée par le médecin expert (dermatologue en général) au sein d'un centre spécialisé dans la prise en charge des toxidermies bulleuses, en lien avec les sites du centre de référence Dermatoses Bulleuses Toxiques et toxidermies graves TOXIBUL (**Annexe 2**), et fait intervenir une **équipe pluridisciplinaire**:

Sont en première ligne dès l'admission du patient :

- ▶ dermatologue ;
- ▶ réanimateur ;
- ▶ ophtalmologiste : évaluation initiale urgente systématique, à répéter de manière pluri hebdomadaire selon la gravité des lésions oculaires (**Annexe 6**, cotation de la gravité de l'atteinte ophtalmologique en phase aiguë, réévaluée très régulièrement) ;
- ▶ ORL : examen de l'oropharynx et réalisation d'une fibroscopie systématique pour faire le bilan lésionnel de l'ensemble du pharyngo-larynx, idéalement dans les 72 Heures. Le bilan ORL peut cependant être demandé à l'admission sur signes d'appel (encombrement, toux productive, dysphonie, dyspnée surtout chez les patients à risque de forme grave ou de terrain immunodéprimé), l'atteinte **laryngée** (œdème, érosions) pouvant être prédictive d'une atteinte pulmonaire à court terme et devant rendre d'autant plus étroite la surveillance respiratoire. Toute aggravation de la dysphagie ou odynophagie au cours des premiers jours doit motiver la réévaluation ORL à la recherche d'une extension des lésions ou une surinfection. L'examen otologique ne doit pas être négligé avec le risque d'otite externe favorisée par les lésions cutanées du conduit auditif externe. Un soin d'aspiration sera également intéressant au moment de la réépidermisation pour aspirer les squames épidermiques en cas d'otalgie.
- ▶ psychiatre, psychologue ;
- ▶ diététicien(ne) ;
- ▶ infirmier(ère)s formé(e)s aux soins spécifiques de cette maladie.

Autres professionnels impliqués selon les besoins en phase aiguë :

- ▶ allergologue ;
- ▶ pharmacien ;
- ▶ pneumologue ;

- ▶ infectiologue ;
- ▶ stomatologue ;
- ▶ gynécologue ;
- ▶ urologue ;
- ▶ gastro-entérologue ;
- ▶ assistant(e) social(e).

4.3 Attitude vis-à-vis des médicaments

Il est **impératif 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 :

- ▶ les anti-épileptiques de la famille chimique des aromatiques : carbamazépine, oxcarbazépine, eslicarbazépine, phénobarbital, phénytoïne ;
- ▶ la lamotrigine ;
- ▶ l'allopurinol ;
- ▶ les sulfamides anti-bactériens (notamment cotrimoxazole et sulfasalazine) ;
- ▶ la névirapine ;
- ▶ les anti-inflammatoires non stéroïdiens de la famille des oxicams ;

D'autres médicaments sont à risque également, comme les inhibiteurs de la pompe à protons, certaines immunothérapies du cancer. L'interrogatoire médicamenteux doit donc être complet et n'exclure aucune molécule.

Le risque de NE est particulièrement élevé avec certains médicaments dans certaines populations, justifiant une politique de dépistage pré-thérapeutique dans les populations concernées : on citera notamment la population asiatique porteuse de l'HLA B15 :02 à risque de NE à la carbamazépine et la population asiatique porteuse de l'HLA B58 :01 à risque de NE à l'allopurinol (liste non exhaustive, voir Annexe 5, tests HLA de dépistage non remboursés).

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

Par ailleurs, on peut utiliser un médicament réputé « à haut risque » d'induire une NE s'il est indispensable et non suspecté dans le cas du malade traité, avec l'aide si besoin du département de pharmacovigilance.

4.4 Mesures générales

Pour les patients avec surface décollée-décollable $\geq 10\%$, la chambre doit être **chauffée entre 28 et 32°C** pour limiter les pertes caloriques et le catabolisme. La manipulation du patient doit être prudente pour ne pas aggraver le décollement cutané.

Des **antalgiques** sont instaurés dès l'admission, la NE étant une maladie associée à des douleurs cutanées et/ou muqueuses souvent importantes. L'échelle numérique (de 0 à 10) cote la douleur. En cas de score supérieur ou égal à 4/10, la morphine doit être instaurée, avec titration initiale suivie de la mise en place d'une PCA (*Patient-Controlled Analgesia*, analgésie autocontrôlée par le patient), ou à défaut d'une dose de fond en

perfusion continue avec bolus avant les soins. Le paracétamol est utile en cas de fièvre élevée mal tolérée.

La phase aiguë de NE est souvent source d'anxiété importante. Les patients doivent être évalués rapidement après leur admission par le psychiatre et/ou le/la psychologue. Afin de soulager cette anxiété, souvent majorée par les soins répétés, la prescription d'un **anxiolytique** est souvent bénéfique, par exemple l'hydroxyzine (sauf contre-indication, notamment liée à l'imputabilité médicamenteuse). Cependant, l'intérêt des anxiolytiques en phase aiguë pour prévenir les séquelles psychologiques, et notamment le syndrome de stress post-traumatique, n'est pas prouvé mais celui-ci est d'autant plus fréquent que le patient présente un terrain anxieux ou anxiodépressif sous-jacent. Le **soutien psychologique** du patient, et si besoin de sa famille, doit être régulier pendant toute la durée de l'hospitalisation.

La **prévention des complications thrombo-emboliques** par héparine est nécessaire, comme chez tout patient alité.

L'abord vasculaire fait appel en priorité à un cathéter périphérique à changer régulièrement ; la zone de pose est en priorité en peau saine. Un cathéter central peut être nécessaire en cas de voie périphérique rendue impossible par l'étendue des décollements cutanés, d'autant plus que le remplissage doit être souvent abondant.

Les apports hydroélectrolytiques par voie intraveineuse doivent être adaptés aux pertes cutanées importantes (défaillance cutanée aiguë secondaire au détachement de l'épiderme).

L'hydratation des 24 premières heures peut être estimée à l'aide de différentes formules. La formule de Brooke modifiée (*Pruitt BA et al. J Trauma 1971*) permet d'assurer des apports en fluides minimums pour les 24 premières heures et se calcule avec la formule suivante :

$V_{24h} = 1,5 \text{ mL} \times \% \text{ surface décollée et décollable} \times \text{kg par jour}$, où V_{24h} représente le volume de soluté cristalloïde à perfuser sur 24 heures en mL. Elle n'est qu'indicative et d'autres formules peuvent être utilisées.

L'adaptation se fait ensuite selon la diurèse horaire (objectif 0,5 à 1 mL/kg/h) relevée toutes les 4 à 8 heures, et l'évolution des marqueurs biologiques (urée, créatinine, protidémie, ionogramme urinaire), avec la possibilité de réaliser ponctuellement des remplissages vasculaires (par exemple 500 à 1000 mL de soluté cristalloïde sur 1 à 4h) en complément de la base. L'hydratation se fera essentiellement par **soluté cristalloïde** (sérum salé isotonique ou Ringer Lactate). Si le patient est maintenu à jeun, les apports en hydrates de carbone seront initialement couverts à l'aide d'une base de sérum glucosé à 10% (ex : 1000 mL/24h + 4 à 8 g/L de NaCl selon osmolarité plasmatique) puis une nutrition parentérale sera instaurée si nécessaire.

La surveillance respiratoire (fréquence respiratoire, saturation en oxygène) est indispensable lors de la phase aiguë, du fait du risque d'atteinte respiratoire (ORL et trachéobronchique) spécifique et non spécifique (surcharge hydro-sodée, infections respiratoires). La surveillance est clinique et radiologique. L'avis du réanimateur est nécessaire au moindre doute (voir plus bas).

L'utilisation d'une **nutrition** entérale continue par **sonde nasogastrique** est justifiée dans la plupart des cas. En effet, les apports alimentaires par voie orale sont le plus

souvent impossibles du fait de l'étendue des érosions buccales et quantitativement très largement insuffisants pour couvrir les besoins occasionnés par l'étendue de la désépidermisation (pertes caloriques et protéiques cutanées). L'aide du médecin ORL peut être utile pour la pose de la sonde nasogastrique chez ces patients douloureux avec atteinte nasale et buccale souvent étendue. La seule contre-indication à l'alimentation entérale est l'existence d'une atteinte œsophagienne spécifique. La nutrition entérale est alors remplacée par une nutrition parentérale jusqu'à cicatrisation de la muqueuse œsophagienne. Les apports caloriques entéraux sont progressivement augmentés et adaptés aux besoins évalués avec l'aide de l'équipe de diététique. Le contrôle de la glycémie est important. L'objectif est de maintenir la glycémie entre 8 et 12 mmol/L, au besoin par l'administration d'insuline.

4.5 Prévention des infections

Une **asepsie** et une **antisepsie** rigoureuses sont essentielles pour limiter les risques d'infections nosocomiales. Une stricte application des précautions « standard » d'hygiène, en particulier de l'hygiène des mains, est nécessaire. Les modalités de réalisation des soins locaux (casaques et gants stériles ou non) dépendent cependant des habitudes des équipes de soins. Des règles d'asepsie strictes sont à respecter pour les gestes invasifs. Le risque élevé d'infection justifie des **prélèvements bactériologiques** et, au moindre doute, mycologiques réguliers de peau (écouvillons superficiels ou, si possible, **cartes bactériennes** toutes les 48-72h et/ou si disponibles des cultures quantitatives, jusqu'à épidermisation), d'urines (ECBU), de sang (hémocultures en ponction franche et sur cathéter central le cas échéant) et bronchiques chez les patients intubés. Des **antiseptiques** (bains antiseptiques ou pulvérisations de chlorhexidine aqueuse diluée avec rinçage) sont utilisés sur les lésions cutanées quotidiennement. Un collecteur fécal peut être utile, notamment en réanimation, pour ne pas souiller des érosions du siège et limiter la colonisation bactérienne. Une **antibiothérapie prophylactique n'est pas recommandée**. En cas de sepsis documenté ou fortement suspecté, l'antibiothérapie probabiliste prendra en compte les résultats de la dernière cartographie bactérienne, la porte d'entrée cutanée étant la plus fréquente, bien qu'elle ne soit pas exclusive (possibilité de translocation d'origine digestive et d'infection urinaire associée aux soins). Les cartes bactériennes ont une excellente valeur prédictive négative pour le staphylocoque doré et le pyocyanique (*Pseudomonas aeruginosa*).

4.6 Soins cutanés

Les soins locaux sont **longs et complexes**. Ils requièrent une **compétence particulière du personnel soignant** et une **prémédication antalgique voire anxiolytique**. Il est recommandé d'éviter les manipulations traumatiques pour la peau en utilisant un lit adapté (« fluidisé », « matelas à air », ou équivalent). Le **parage** ou brossage de l'épiderme décollé est **proscrit**. Après désinfection par **antiseptique** de type chlorhexidine (bain ou pulvérisations) suivi de rinçage, les bulles de grande taille sont percées, et recouvertes tout comme les érosions par des pansements non collants (par exemple hydrocellulaires, interfaces) ou par de la vaseline pluri-quotidiennement. Les pratiques de soins locaux sont extrêmement diverses

et les données de la littérature ne permettent pas de proposer une attitude unique. Le recouvrement des plaies par des bandages est pratiqué dans certains centres, pas dans d'autres.

Les antibiotiques locaux (sulfadiazine argentique, acide fusidique, etc...) ne sont pas recommandés en routine en raison du risque de sensibilisation et d'induction de résistance aux antibiotiques. De manière exceptionnelle, ils peuvent être discutés pour des applications très limitées en surface et sur de courtes périodes, guidées par l'antibiogramme des germes à cibler.

Les dermocorticoïdes ne sont pas non plus recommandés.

4.7 Soins ophtalmologiques

Une consultation ophtalmologique au lit du patient doit avoir lieu le plus rapidement possible (dans les 24 h) pour évaluer la gravité de l'atteinte oculaire, adapter le traitement symptomatique et juger du rythme de surveillance, en général pluri-hebdomadaire voire quotidien pour l'ablation mécanique des pseudomembranes voire la levée des symblépharons. Une **cotation de la sévérité** de l'atteinte oculaire en 3 stades a été proposée par le centre de référence. Une fiche de recueil d'examen ophtalmologique au lit du patient, optimisant le dialogue entre dermatologue et ophtalmologiste, est proposée pour la pratique de routine (**Annexe 6**).

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 à 4 heures**, voire toutes les heures dans les cas les plus graves, et consistent principalement en l'instillation de collyres mouillants sans conservateurs et/ou de pommade vitamine A. L'intérêt des collyres antiseptiques sans conservateurs, antibiotiques et corticoïdes doit être discuté au cas par cas avec l'ophtalmologiste et régulièrement réévalué.

Dans les situations les plus sévères, l'avis d'un ophtalmologiste expert de NE en centre de référence ou compétences doit être sollicité. Une **greffe de membrane amniotique** peut être discutée si elle est techniquement réalisable. L'intérêt des anneaux de symblépharons n'est pas prouvé.

L'Annexe 7 résume l'algorithme de soins ophtalmologiques en phase aiguë publié par le centre de référence.

4.8 Soins des autres muqueuses

Une évaluation clinique rigoureuse des lésions muqueuses à la phase aiguë est indispensable, quotidienne pour les sites accessibles incluant la bouche, les conduits auditifs externes et par examen spécialisé au moins une fois pendant la phase aiguë pour les autres sites (ORL [on rappelle l'importance pronostique de la recherche d'une atteinte laryngée à l'admission], gynécologique, anal...). Des soins de bouche antiseptiques et antalgiques et des soins génitaux par vaseline sont pratiqués de manière pluri-quotidienne (**Annexe 8**).

Un soin d'aspiration des conduits auditifs externes sera également intéressant au moment de la réépidermisation pour aspirer les squames épidermiques en cas d'otalgie et éviter le risque d'otite secondaire due à la macération avec la présence de lésions suintantes.

L'Annexe 9 résume tous les grands principes des soins de support (soins symptomatiques) de la NE en phase aiguë.

4.9 Réanimation

Prise en charge générale :

Un quart des patients atteints de NE sont admis en réanimation au cours de leur hospitalisation. **Cette admission est motivée par :**

- Une volonté de **surveillance rapprochée** dans une unité de soins continus du fait d'une surface cutanée décollée d'emblée étendue ($\geq 30\%$) ou d'extension rapide, d'une hyperalgésie morphino-dépendante, d'un sepsis ou d'un encombrement bronchique ;
- Une **indication absolue de prise en charge en réanimation** devant une instabilité hémodynamique, une détresse respiratoire aiguë, des troubles de la conscience ou toute autre défaillance d'organe nécessitant l'admission en réanimation

L'éventuelle limitation d'accès aux soins de réanimation devra être discutée au cas par cas, autant que possible en amont, et ce d'autant plus que les patients atteints de NE sont fréquemment âgés, comorbides, à la prise en charge complexe.

Prise en charge hémodynamique et rénale :

Elle repose principalement sur la **gestion des fluides**, calquée sur celle des grands brûlés. La quantité de liquide nécessaire à la réanimation hydrique pendant les 24 premières heures peut être estimée à l'aide de nombreuses formules de réanimation, dont aucune n'est optimale. Nous proposons d'utiliser la formule de Brooke modifiée (voir supra), car les patients atteints de NE ont tendance à présenter une perte de liquide moins importante que les patients brûlés. Le volume de réhydratation perfusé est réévalué pluriquotidiennement et de manière multimodale (évaluation clinique, biologique, échocardiographique), en privilégiant les outils de monitoring non invasifs compte tenu du risque infectieux élevé. Il n'y a pas de recommandation propre pour la substitution en albumine mais elle pourra être raisonnablement envisagée au cas par cas chez les patients les plus hypoalbuminémiques (< 20 g/L), ce d'autant plus qu'il existe un état de choc associé.

Le recours aux **catécholamines** et à l'opothérapie substitutive se fera selon les mêmes modalités que chez les patients non atteints de NE (en gardant à l'esprit la grande volodépendance de ces patients).

L'insuffisance rénale aiguë est une complication fréquente de la NE (30%). Le recours à l'épuration extra-rénale (9% des patients), plus fréquent lorsque l'allopurinol est responsable de la NE, grève le pronostic (80% de mortalité chez les dialysés). Les modalités d'épuration extra-rénale ne sont pas spécifiques.

Prise en charge respiratoire :

La **ventilation mécanique** est nécessaire chez environ 25% des patients et d'autant plus fréquemment que le pourcentage de surface cutanée décollée est important.

La ventilation non invasive n'est *a priori* pas recommandée en raison des lésions cutanées et du risque d'encombrement lié à l'atteinte ORL spécifique possible associée. Il n'existe cependant pas de donnée concernant l'utilisation de la VNI au cours de la NE.

L'intubation oro-trachéale est souvent difficile et doit être anticipée et réalisée dans un environnement adapté. Aux indications habituelles d'intubation oro-trachéale (détresse respiratoire, choc, coma), il faut rajouter la nécessité de sédation en cas de douleur non contrôlée (empêchant notamment les soins cutanéomuqueux). Par ailleurs, il faut probablement intuber précocement les NE présentant des signes évocateurs de lésions épithéliales trachéo-bronchiques spécifiques (hypersécrétion bronchique avec difficulté à drainer les sécrétions, atteinte laryngée en nasofibroscopie, dyspnée et hypoxémie dans les 48 heures du diagnostic) car ces derniers sont à haut risque d'insuffisance respiratoire aiguë sur obstruction des voies aériennes supérieures et d'intubation difficile.

Le recours à la ventilation mécanique invasive justifie la réalisation d'une endoscopie bronchique, idéalement au cours des 24 premières heures. Elle permet, dans plus d'un tiers des cas, le diagnostic d'atteinte trachéo-bronchique spécifique caractérisée par l'abrasion initialement focale voire d'emblée extensive de l'épithélium bronchique proximal. Dans de tels cas, des fibro-aspirations, volontiers quotidiennes les premiers jours, pourraient permettre de prévenir ou de lever des atélectasies secondaires à la formation de bouchons muqueux. L'endoscopie bronchique permet également de compléter le bilan infectieux avec des prélèvements ciblés (aspiration bronchique, prélèvement distal protégé, lavage broncho-alvéolaire).

Le recours au décubitus ventral et à l'assistance circulatoire extra-corporelle n'est pas spécifiquement contre-indiqué.

Au total, le pronostic des patients atteints de NE ventilés de manière invasive reste sombre avec une mortalité en réanimation de l'ordre de 50%.

Prise en charge neuropsychologique :

Une anesthésie générale peut être nécessaire pour contrôler la douleur. L'analgésie doit être multimodale utilisant volontiers la kétamine. Le mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote (MEOPA) ou le méthoxyflurane peuvent être des alternatives aux opioïdes en réanimation, notamment pour les soins cutanés de surface limitée. La prévention active du syndrome de détresse post-traumatique doit être envisagée dès la réanimation avec la mise en place le plus précocement possible d'un soutien psychologique.

Prévention des complications infectieuses :

Au cours de la NE, les **facteurs associés au risque de sepsis** sont l'étendue du décollement cutané, le diabète, l'hypothermie, l'utilisation préalable de corticoïdes et l'admission en réanimation. Ainsi, 27% des patients admis en réanimation développent une bactériémie, principale complication infectieuse des NE. Il n'y a pas encore de données chiffrées quant à l'incidence des pneumonies acquises sous ventilation

mécanique mais la durée de ventilation prolongée et l'atteinte bronchique fréquente de ces patients suggèrent une incidence élevée dans cette population.

Afin de prévenir ces infections, les soins cutanés pluriquotidiens doivent être poursuivis selon les mêmes modalités qu'en dehors de la réanimation. On privilégiera, dans la mesure du possible, l'emploi de cathéters périphériques insérés en priorité en zone saine. Lorsque l'utilisation de cathéters centraux devient nécessaire, le recours à des **cathéters imprégnés d'un antiseptique** (e.g., sulfadiazine argentique, minocycline-rifampine, chlorhexidine) peut être envisagé (sauf contre-indication liée à l'imputabilité médicamenteuse). Ces derniers ne doivent être changés qu'en cas de suspicion de complication (e.g., infection, dysfonctionnement) et non systématiquement.

La gestion des voies aériennes est semblable aux patients non atteints de NE. Une vigilance particulière sera nécessaire en cas d'utilisation d'humidificateur chauffant, dont l'efficacité peut être prise en défaut chez les patients très fébriles. En cas de dysfonction avérée ou suspectée d'un humidificateur chauffant, chez un patient ayant une température corporelle >38,5 °C, il conviendra de privilégier l'utilisation d'un filtre humidificateur.

Les fibroscopies bronchiques ne doivent pas être répétées systématiquement au risque de favoriser des saignements muqueux et des bouchons fibrino-hématiques.

Prise en charge métabolique et digestive :

Afin d'éviter une trop grande déperdition thermique et calorique, l'admission du patient se fera préférentiellement dans une chambre à sas, avec comme objectif de maintenir la **température de la chambre entre 28 et 32°C**. Le relevé de la température doit être fait toutes les 4 heures, par mesure centralisée chez le patient de préférence (à l'aide d'une sonde thermique vésicale pour les patients intubés). En cas de persistance de l'hypothermie malgré une température de la pièce entre 28 et 32°C, une couverture chauffante pourra être ajoutée. Au contraire, excepté si la température du patient excède 40°C (risque exceptionnel d'hyperthermie maligne, impliquant des mesures de contrôle thermique à discuter au cas par cas), il faudra veiller à ne pas arrêter de réchauffer la pièce si le patient est fébrile (la fièvre entraînant une déperdition calorique au niveau de la peau plus importante).

L'atteinte digestive n'est pas rare (10%) et, pour les formes sévères, associée à une mortalité importante (45%). Elle peut toucher l'œsophage et/ou l'intestin grêle ou le côlon. Elle se manifeste par des douleurs abdominales, une diarrhée profuse, un mélaena ou des rectorragies. La stratégie de nutrition est calquée sur celle des patients non atteints de NE en réanimation. La cible énergétique pourra être initialement hypocalorique/protidique (6 kcal/kg/jour) durant les premiers jours, surtout chez les patients les plus sévères, puis ascensionnée à 25-35 kcal/kg/jour, selon la phase de récupération, en privilégiant la voie entérale, sauf en cas de lésions muqueuses oeso-gastro-duodénales objectivées à l'endoscopie. Celles-ci imposent une nutrition parentérale transitoirement. La nutrition entérale sera le cas échéant reprise après constatation d'une cicatrisation muqueuse ou après respect d'un délai de cicatrisation à discuter au cas par cas.

La surveillance du résidu gastrique n'est pas recommandée.

4.10 Traitements à visée étiologique

A ce jour, les données de la littérature, reposant essentiellement sur des séries rétrospectives ou des études non contrôlées de faible envergure, ne permettent pas de recommander un traitement immunomodulateur à visée étiologique en phase aiguë de la NE.

Même s'ils sont utilisés par certains centres, seuls ou combinés, la corticothérapie générale, les immunoglobulines intraveineuses, la ciclosporine, les anti-TNF ou d'autres immunosuppresseurs, et les facteurs de croissance hématopoïétiques n'ont pas prouvé leur intérêt. En effet, en comparaison aux soins de support exclusifs, aucune de ces classes thérapeutiques n'a montré à ce jour par des études de bonne qualité méthodologique son efficacité pour réduire la mortalité, arrêter la progression du décollement ou accélérer la cicatrisation cutanéomuqueuse (voir argumentaire). Le thalidomide est contre-indiqué car associé à une surmortalité.

Les essais thérapeutiques, difficiles à conduire du fait de la rareté de la maladie, sont une mission des centres experts de la NE. Leur but est de stopper plus rapidement la progression du décollement, d'accélérer la cicatrisation cutanéomuqueuse et de réduire la mortalité.

4.11 Information du patient et du médecin traitant à la sortie d'hospitalisation

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

Un document écrit mentionnant le(s) médicament(s) contre-indiqué(s) et autorisé(s) sera remis au patient (carte d'allergie et liste la plus exhaustive possible des médicaments interdits, cf **Annexe 10**), de même que les coordonnées du centre de référence, des sites constitutifs et des centres de compétence TOXIBUL, et des partenaires associatifs (**Annexe 2**). Il peut également être utile de remettre au patient un document court et synthétique sur la maladie, à destination des personnels soignants qu'il pourrait être amené à consulter ultérieurement, pour leur apporter des connaissances générales sur cette maladie rare (**Annexe 11**).

Le médecin traitant doit être informé que la fréquence, la sévérité et l'évolutivité des séquelles des NE imposent un suivi systématique parfois prolongé sur plusieurs années, et dont les coûts et la durée peuvent justifier d'une demande de prise en charge à 100% en affection hors liste. La rédaction initiale du protocole de soins, insistant sur le suivi multidisciplinaire en centre expert et basé sur le PNDS, peut être faite par le médecin hospitalier (Loi du 4 août 2005).

5. Suivi et prise en charge des séquelles

Il débute dès la fin de la phase aiguë. Il est **organisé par le dermatologue** du centre de référence ou de compétences en collaboration avec le médecin traitant. Son rythme est fonction de la nature et de la sévérité des séquelles. **Sa durée minimale est d'un an, dépendant ensuite des besoins de chaque patient.**

Le suivi inclut :

- ❖ **dépistage et prise en charge des séquelles** par des spécialistes expérimentés en liaison avec le centre de référence ou les centres de compétence, et en lien avec le médecin traitant.
- ❖ **prise en charge allergologique** : réalisation des tests allergologiques cutanés en centre de référence ou de compétences, visant à identifier le médicament coupable si plusieurs médicaments ont été initialement soupçonnés et à proposer des alternatives qui seraient indispensables au patient.

5.1 Objectifs

Dépister précocement des séquelles, en particulier oculaires et psychologiques, pour mettre en œuvre des mesures thérapeutiques capables d'en minimiser la gravité et 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 (tests allergologiques) ;
- ▶ 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).

5.2 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. C'est ce dernier qui coordonne le suivi multidisciplinaire.

Les professionnels impliqués outre le dermatologue référent sont :

- ▶ ophtalmologiste spécialiste de la surface oculaire ;
- ▶ gynécologue ou urologue ;
- ▶ stomatologue/odontologue (prévention, correction des troubles dentaires) ;
- ▶ ORL ;
- ▶ psychiatre et/ou psychologue ;
- ▶ pneumologue (EFR, imagerie pulmonaire) ;
- ▶ gastro-entérologue (endoscopie) ;
- ▶ chirurgien plasticien ou dermatologue (laser/chirurgie réparatrice) ;
- ▶ neurologue et/ou médecin de la douleur (exploration et traitement des douleurs cutanées) ;
- ▶ autres spécialistes d'organe selon les besoins ;
- ▶ diététicien(ne) ou nutritionniste ;

- ▶ kinésithérapeute ;
- ▶ infirmière.

Les professionnels informent les patients sur l'aide et le soutien que peuvent apporter les partenaires associatifs (liste en **Annexe 2**).

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'orientation professionnelle, l'information sur la législation par rapport au handicap en liaison avec les médecins du travail, et les MDPH. Elle fait le lien avec le dermatologue pour la mise en place des dossiers de demande d'indemnités de handicap (ex : allocation adulte handicapé) si elles s'avèrent nécessaires. Les associations pour malvoyants et aveugles et les centres basse vision proposent des formations sur l'accessibilité pour les personnes déficientes visuelles.

Les acteurs pour les tests allergologiques sont le dermato-allergologue ou l'allergologue du centre de référence ou de compétences, habitué aux tests allergologiques des toxidermies graves, et le pharmacien (pour la préparation des tests).

5.3 Modalités du suivi

Le suivi sera **régulier dans la première année**, par exemple à 1 ou 2 mois après la sortie d'hospitalisation, puis à 6 mois et 1 an. Ce suivi pourra être prolongé et/ou rapproché en fonction des séquelles observées. Dans certains cas, des consultations peuvent être encore nécessaires plusieurs dizaines d'années après l'épisode aigu.

En l'absence de séquelles à 1 an, un suivi systématique n'est probablement plus justifié sauf demande du patient. Toutefois on donnera au malade et à son médecin traitant les coordonnées d'un correspondant spécialiste à contacter en cas de problème.

Les tests allergologiques sont pratiqués idéalement dans les 3 à 6 mois suivant la phase aiguë.

Les séquelles sont souvent multiples à fort impact sur la qualité de vie. Le dermatologue référent doit prendre du temps pour une prise en charge globale et multidisciplinaire du patient. L'empathie et l'écoute sont capitales.

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.

- ▶ interrogatoire minutieux et prolongé du patient sur son état général, la qualité/quantité de son alimentation, la reprise de ses activités quotidiennes, de sa vie familiale, professionnelle et sociale, son humeur, la qualité de son sommeil etc...
- ▶ poids (à comparer au poids avant la maladie)
- ▶ examen dermatologique de la peau (troubles de pigmentation, cicatrices hypertrophiques, naevus éruptifs, photosensibilité, douleurs cutanées) ; des phanères (ongles, cheveux) ; des muqueuses (notamment buccale et génitale) ;
- ▶ examen ophtalmologique systématique incluant notamment la recherche d'un syndrome sec, de brides, d'anomalie des cils, et un examen à la lampe à fente qui

conditionnera la surveillance ultérieure et le traitement (fiche standardisée d'examen ophtalmologique en phase chronique en **Annexe 12**) ;

- ▶ examen buccal incluant un bilan dentaire et la recherche d'un syndrome sec ;
- ▶ examen gynécologique à la recherche de synéchies vulvo-vaginales et d'un syndrome sec;
- ▶ examen ORL ;
- ▶ examen clinique pulmonaire et explorations fonctionnelles respiratoires (spirométrie, pléthysmographie, mesure de la DLCO, test de marche, etc.) souhaitables 1 à 3 mois après la phase aiguë, tout particulièrement en cas d'atteinte trachéo-bronchique spécifique, de syndrome de détresse respiratoire aiguë ou de symptômes respiratoires résiduels. Le suivi ultérieur sera adapté selon l'évolution clinique et les résultats de l'évaluation initiale;
- ▶ évaluation psychiatrique et/ou psychologique et mise en place d'un suivi adapté ;
- ▶ vérification que le patient est bien en possession de sa carte d'allergie.

Le rôle de l'assistante sociale est capital pour aider le patient dans ses démarches, parfois de manière très prolongée : prise en charge à 100%, remboursement des transports vers les centres experts, reprise de l'activité professionnelle, prise en charge de son handicap éventuel (dossier MDPH), demande d'indemnisation etc...

5.4 Prise en charge des séquelles cutané-phanériennes

Les **troubles de pigmentation** sont les séquelles les plus fréquentes. Ils s'atténuent partiellement dans les 2 premières années après la phase aiguë mais disparaissent rarement complètement, surtout sur peaux pigmentées. Une **photoprotection** est donc nécessaire pendant au moins 2 ans (écrans solaires indice 50+, vêtements couvrants, éviction de l'exposition au soleil entre 12h et 16h en été).

Il n'y a pas de recommandations pour la prise en charge des séquelles hypertrophiques. Des actes de chirurgie esthétiques ou du laser peuvent être discutés au cas par cas.

Les **ongles** sont souvent atteints en phase aiguë et peuvent repousser fins, mous et dystrophiques à distance. Des vernis durcisseurs peuvent être utiles.

5.5 Prise en charge des séquelles ophtalmologiques

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

Des **recommandations générales de traitement oculaire en phase chronique** ont été éditées par le centre de référence (**Annexe 13**). Elles doivent être adaptées à chaque patient.

Le recours à des **lentilles sclérales** perméables au 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 gommant l'astigmatisme irrégulier induit et en assurant une hydratation et une protection cornéenne.

D'autres modalités thérapeutiques peuvent être utiles, à discuter avec le service d'ophtalmologie habitué à cette prise en charge : collyre à la ciclosporine, au tacrolimus,

au sérum autologue, destruction ou ablation des « cils frotteurs » (trichiasis/distichiasis) par électrolyse ou autre, greffe de membrane amniotique...
Le lien avec l'ophtalmologiste de proximité est important. Celui-ci peut être souvent sollicité, notamment pour l'ablation des cils frotteurs.

5.6 Prise en charge des séquelles psychologiques

A chaque consultation de suivi, le dermatologue doit interroger le patient sur la présence de symptômes psychiques persistants ou d'apparition récente évocateurs de complications psychiatriques de la NE : symptômes anxio-dépressifs, symptômes d'état de stress post-traumatique, troubles du sommeil, cauchemars etc...

Un soutien psychologique voire un suivi psychiatrique régulier doit être proposé si nécessaire. L'indication éventuelle d'un traitement psychotrope est posée par le psychiatre. Même si elles n'ont pas été évaluées spécifiquement dans la NE, des mesures alternatives de prise en charge, telles que l'hypnose, la sophrologie ou la relaxation, pourraient être discutées au cas par cas avec le psychiatre et/ou le psychologue.

Il faut informer les patients et leur famille des différentes possibilités de soutien et d'information mis à leur disposition : association et blogs dédiés à cette pathologie.

5.7 Prise en charge des autres séquelles

Les autres séquelles sont plus rares et requièrent une prise en charge spécifique adaptée au cas par cas. On citera :

- **Séquelles bucco-dentaires** : sialogogues, soins parodontaux et dentaires...
- **Séquelles œsophagiennes** : dilatations œsophagiennes parfois répétées, alimentation adaptée
- **Séquelles génitales** : lubrifiants, émoullients, dermocorticoïdes, dilatateurs, chirurgie de section des brides etc...Le gynécologue évaluera aussi les modalités de la reprise d'une contraception adaptée selon les besoins.
- **Séquelles pulmonaires** : les troubles de diffusion, proportionnels à la sévérité de l'atteinte cutanée, sont fréquents et en général asymptomatiques, les troubles ventilatoires restrictifs étant plus occasionnels. Rarement chez l'adulte peuvent survenir des bronchiolites oblitérantes nécessitant une prise en charge et un suivi pneumologique adaptés à la sévérité de l'atteinte bronchique et à ses complications spécifiques (surinfections, handicap fonctionnel).

L'Annexe 14 résume les modalités du suivi multidisciplinaire préconisé la première année après la phase aigüe.

5.8 Enquête de causalité, tests allergologiques

Les tests allergologiques doivent être réalisés par un **allergologue ou dermatologue allergologue spécialiste des toxidermies graves**. Il n'y a pas de recommandation précise sur le délai de réalisation des tests. Ils peuvent être proposés dès 6 semaines après la guérison de la phase aigüe, un délai trop long risque de faire perdre leur sensibilité. Leur intérêt principal réside dans l'exploration des patients avec médicaments suspects multiples, afin de lever certaines contre-indications et/ou de rechercher des alternatives selon le bénéfice attendu pour le patient. Les tests sont essentiellement *in vivo* (cutanés), car les tests *in vitro* ne sont pas disponibles dans la plupart des centres et sont d'intérêt controversés.

Seuls les **patch-tests** sont recommandés en routine. Il n'y a pas de donnée à grande échelle sur les tests intradermiques mais ils sont proposés par certains. Les tests cutanés sont bien tolérés, il n'y a pas de risque de réactivation de la NE. Toute discussion de réintroduction, qui ne doit jamais concerner un médicament hautement suspecté dans le déclenchement de la NE, doit être prise en réunion collégiale de concertation pluridisciplinaire en centre spécialisé ou centre de référence/compétence.

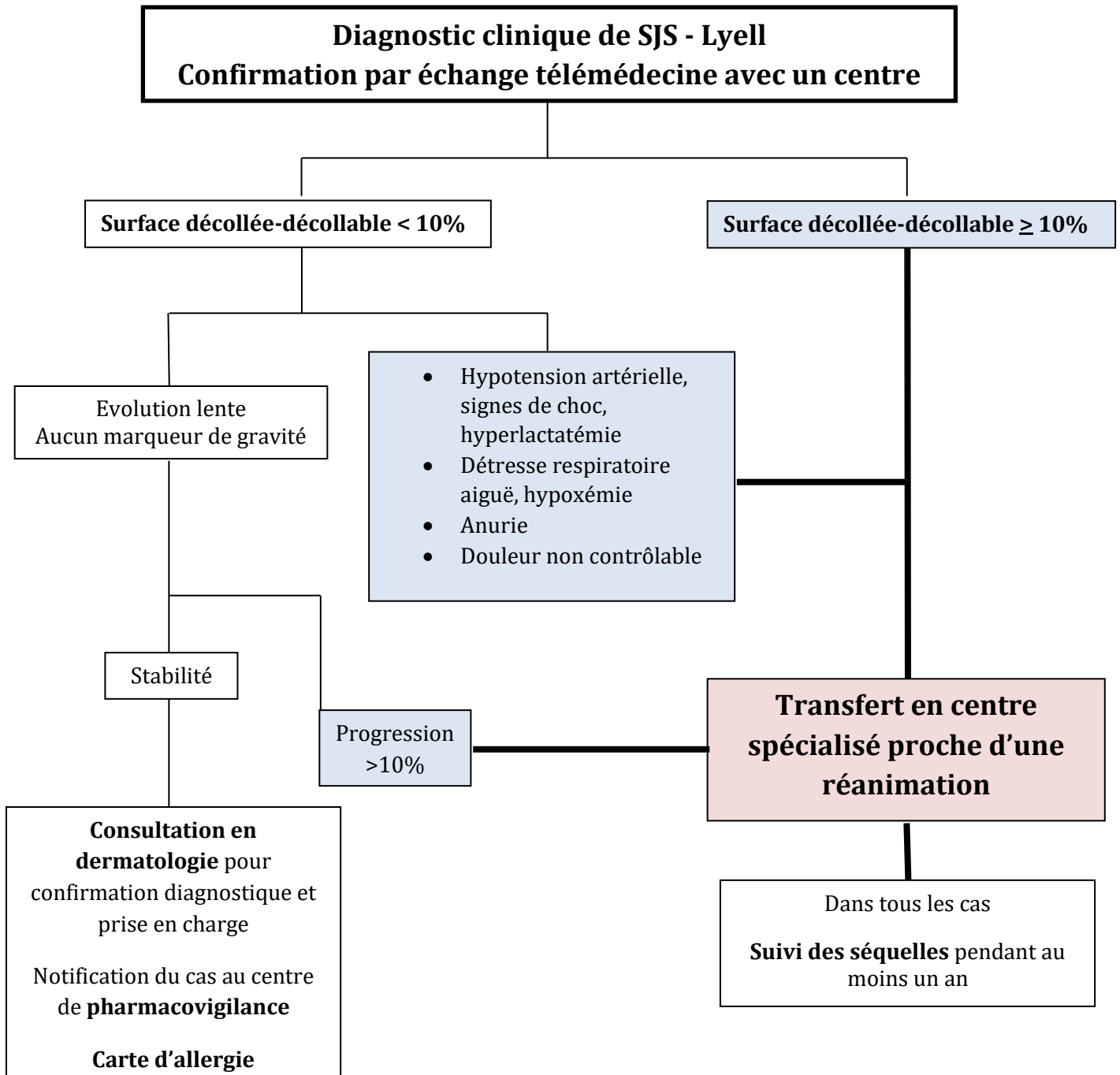
La rentabilité des patch-tests est faible dans la NE (taux de positivité 20%). Des tests négatifs n'éliminent donc pas la responsabilité de la molécule.

Une étude multicentrique française récente a édité des propositions de prise en charge allergologique dans la NE (**Annexe 15**).

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

Par ailleurs, la déclaration de l'accident médicamenteux à la **pharmacovigilance institutionnelle** (au centre régional de Pharmacovigilance concerné) doit être systématique le plus rapidement possible.

Annexe 1 : Algorithme de transfert en milieu spécialisé d'un patient suspect de nécrolyse épidermique



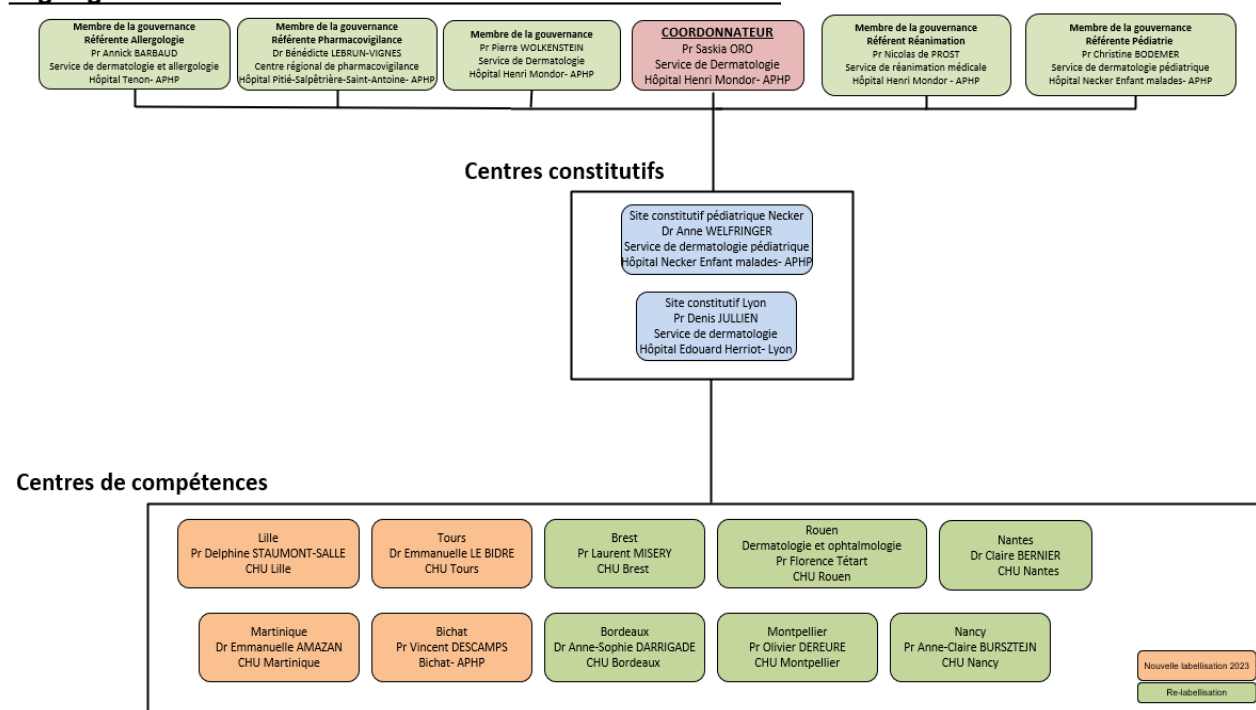
Annexe 2 : Coordonnées du centre de référence pour les Dermatoses Bulleuses Toxiques et toxidermies graves TOXIBUL, des centres de compétences et partenaires associatifs

Centre de référence :

Site internet : toxibul.fr

Organigramme

Organigramme du centre de référence TOXIBUL labellisation 2023



Centre de Référence :

Site Coordonnateur :

- Hôpital Henri Mondor, Service de dermatologie, 51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil Cedex,

Pr Saskia Oro, coordinatrice

E-mail : saskia.oro@aphp.fr

Pr Pierre Wolkenstein, chef de service et membre de la gouvernance

Secrétariat-Téléphone : 01 49 81 25 12 - Télécopie : 01 49 81 25 08

URGENCES : 01 49 81 21 11, DECT 36053

- Hôpital Henri Mondor, Service de Réanimation médicale

Pr Nicolas de Prost, membre de la gouvernance, référent réanimation

Téléphone : 01 49 81 23 89

E-mail : nicolas.de-prost@aphp.fr

- Hôpital Tenon, Service de Dermato-Allergologie, 4 rue de la Chine 75020 Paris
Pr Annick Barbaud, membre de la gouvernance, référente allergologie

Téléphone : 01 56 01 72 25

E-mail : annick.barbaud@aphp.fr

- Hôpital de la Pitié Salpêtrière, centre régional de pharmacovigilance
Dr Bénédicte Lebrun-Vignes, membre de la gouvernance, référente pharmacovigilance

Téléphone : 01 42 16 16 79

E-mail : benedicte.lebrun-vignes@aphp.fr

Sites Constitutifs :

- Lyon : hôpital Edouard Herriot, 5, Place d'Arsonval, 69003 Lyon

Pr Denis Jullien

Dr Benoit Bensaid

Téléphone : 06 60 67 94 37

E-mail : bensaidprof@gmail.com

Médecin associé : Dr Marie Tauber CHU Lyon Sud

E-mail : marie.tauber@chu-lyon.fr

- Hôpital Necker, Service de dermatologie, hôpital Necker, 149, rue de Sèvres 75015 Paris (site pédiatrique du centre de référence)

Dr Anne Welfringer

Pr Christine Bodemer, membre de la gouvernance, référente pédiatrie

Téléphone: 01 44 49 46 68

E-mail : anne.welfringer@aphp.fr

E-mail : christine.bodemer@aphp.fr

Centres de Compétences :

- Rouen, Service de dermatologie et Service d'ophtalmologie, Hôpital Charles Nicolle, 1, rue de Germont 76031 Rouen Cedex

Pr Florence Tétart (dermatologie)

Téléphone : 02 32 88 56 77

Email: florence.tetart@chu-rouen.fr

Pr Julie Gueudry (ophtalmologie)

Téléphone : 02 32 88 80 57

E-mail : julie.gueudry@chu-rouen.fr

- Montpellier : Service de dermatologie, Hôpital St-Eloi, 80 avenue Augustin Fliche, 34195 Montpellier cedex 5

Pr Olivier Dereure

Tél : 04 67 33 69 06

E-mail : o-dereure@chu-montpellier.fr

- Nancy : Département de dermatologie et allergologie, Bâtiment Philippe Canton
Hôpital Brabois, Allée de Morvan 54500 Vandoeuvre Les Nancy

Pr Anne-Claire Bursztejn

Téléphone : 03 83 15 71 46

E-mail : ac.bursztejn@chru-nancy.fr

- Bordeaux : Hôpital Saint-André, 1 rue Jean Burguet, 33075 Bordeaux

Dr Brigitte Milpied

Téléphone : 05 56 79 49 62

E-mail : sec-dermatologie.sa@chu-bordeaux.fr; brigitte.milpied@chu-bordeaux.fr

- Brest : CHRU Brest, Site Hôpital Morvan, 5 avenue Foch, 29200 Brest

Pr Laurent Misery

Téléphone : 02 98 22 33 15

E-mail : laurent.misery@chu-brest.fr

- Nantes : Service de Dermatologie, CHU Hôtel Dieu, 1 place Alexis Ricordeau,
44093 Nantes Cedex 1

Dr Claire Bernier

Tél : 02 40 08 31 41

E-mail : claire.bernier@chu-nantes.fr

- Bichat : Service de Dermatologie, Hôpital Bichat, 46 rue Henri Huchard, 75018
Paris

Pr Vincent Descamps

Téléphone : 01 40 25 82 40

Email : vincent.descamps@aphp.fr

- Tours : Service de Dermatologie, CHU TOURS Hôpital Trousseau, avenue de la
République 37170 Chambray les Tours

Dr Emmanuelle Le Bidre

Téléphone : 0247479024

Email : e.lebidre@chu-tours.fr

- Lille : Service de Dermatologie, CHU de Lille, Hôpital Claude Huriez, rue Michel
Polonovski, 59000 Lille

Pr Delphine Staumont-Sallé

Dr Frédéric Dezoteux

Téléphone : 0320444193

Email : delphine.salle@chu-lille.fr; frederic.dezoteux@chu-lille.fr

- Martinique : CHU de Martinique - Hôpital P. Zobda-Quitman, Route de
Chateauboeuf - Quartier La Meynard - CS 90632 - 97261 FORT DE FRANCE Cedex
Dr Emmanuelle Amazan

Téléphone : 05 96 55 20 00

Email : emmanuelle.amazan@chu-martinique.fr

Partenaires associatifs :

Association de patients AMALYSTE

4, rue Yves Toudic, 75010 Paris

<http://amalyste.fr>

contact@amalyste.fr

Blog de Camille Lagier

<https://www.aftermylyell.com/>

Blog Le Petit Journal du Lyell

<https://lepetitjournalduyell.fr/>

Annexe 3 : Scores pronostiques en phase aiguë : SCORTEN et ABCD-10

SCORTEN

1 point par item :

- ▶ Âge \geq 40 ans
- ▶ Cancer ou hémopathie
- ▶ Décollement cutané \geq 10 %
- ▶ Pouls \geq 120/min
- ▶ Bicarbonate $<$ 20 mmol/l
- ▶ Urée $>$ 10 mmol/l
- ▶ Glycémie $>$ 14 mmol/l

Score total	Estimation du risque de décès à la phase aiguë
0-1	3 %
2	12 %
3	35%
4	58%
5 à 7	90%

ABCD-10

Critère	Points attribués
Age \geq 50 ans	1
Décollement cutané $>$ 10%	1
Cancer actif	2
Dialyse antérieure	3
Bicarbonates $<$ 20 mmol/l	1
Nombre de points	Probabilité de mortalité
0	2,3%
1	5,4%
2	12,3%
3	25,5%
4	45,7%
5	67,4%
6 à 8	83,6%

Annexe 4 : SCORE d'imputabilité ALDEN
(à faire pour chaque médicament pris par le patient)

Sassolas B et al. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. Clin Pharmacol Ther. 2010 Jul;88(1):60-8).

1/ Délai entre premier jour de la prise du médicament et premier jour de la réaction (index date) :

Suggestif	+3	de 5 à 28 jours
Compatible	+2	de 29 à 56 jours
Plausible	+1	de 1 à 4 jours
Peu probable	-1	>56 jours
Exclus	-3	médicament commencé le jour de l'index date ou après

NB : En cas de réaction antérieure à la même molécule :

Suggestif	+3	de 1 à 4 jours
Plausible	+1	de 5 à 56 jours

2/ Médicament présent dans le corps le jour de l'index date :

Cohérent	0	médicament continué jusqu'à l'index date ou arrêté avant mais moins de 5 demi-vies d'élimination du médicament avant l'index date.
Douteux	-1	médicament arrêté plus de 5 demi-vie avant l'index date mais présence d'une insuffisance hépatique ou rénale ou suspicion d'interactions médicamenteuses (prise de plus de 5 médicaments).
Exclus	-3	médicament arrêté plus de 5 demi-vies avant l'index date sans insuffisance hépatique ou rénale et pas d'interactions médicamenteuses (prise de moins de 5 médicaments).

3/ Prechallenge/rechallenge:

Positif même médicament et même réaction	+4	SJS-TEN après prise du même médicament
Positif médicament ou réaction	+2	SJS-TEN après prise d'un médicament apparenté ou autre réaction avec le même médicament

Non spécifique	+1	autre réaction après prise d'un médicament apparenté
Inconnu	0	pas d'exposition préalable à ce médicament
Négatif	-2	prise antérieure du même médicament sans réaction

4/ Arrêt du médicament:

Neutre	0	médicament arrêté
Négatif	-2	médicament continué sans problème

5/ Notoriété du médicament (études cas-témoins Mockenhaupt et al. J Invest Dermatol 2008)

Fortement associé	+3	médicament à haut risque
Associé	+2	médicament à risque (moindre)
Suspect	+1	cas rapportés, médicament sous surveillance
Inconnu	0	tous les autres médicaments
Non suspect	-1	pas d'argument d'association selon les études épidémiologiques antérieures avec nombre de sujets exposés suffisant

Score intermédiaire = total des items précédents: de -11 à 10

6/ Autre cause

Ranger par ordre décroissant tous les scores intermédiaires de tous les médicaments pris par le patient (du plus élevé au plus bas).

Si un des médicaments a un score intermédiaire >3, enlever 1 point au score intermédiaire de tous les autres médicaments pris par le patient

Score ALDEN final -12 à 10 (pour chaque médicament) : définit le niveau de responsabilité de chaque médicament pris par le patient dans la survenue du syndrome de Stevens-Johnson - Lyell

<0	très improbable
0-1	improbable
2-3	possible
4-5	probable
≥6	très probable

Annexe 5 : HLA associés aux nécrolyses épidermiques et populations concernées

Médicament	HLA	Population fortement associée	Recommandation de dépistage
<u>Carbamazépine</u>	<u>B*15:02</u>	Chinois Han Thaïlandais Asie du Sud-Est Indiens	Taïwan, Singapour, Thaïlande En France, dépistage HLA B*15 :02 recommandé pour les populations à risque
	<i>B*15:11</i> <i>B*59:01</i>	Japonais, Coréens Japonais	
	<i>A*31:01</i>	Européens du Nord Japonais	
	<i>B*15:11</i>	Japonais	
<u>Oxcarbazépine</u>	<u>B*15:02</u>	Chinois Han Thaïlandais Asie du Sud-Est	Taïwan En France, dépistage HLA B*15 :02 recommandé pour les populations à risque
	<i>A*31:01</i>	Européens du Nord Japonais	
Phénytoïne	<i>B*15:02</i>	Chinois Han, Thaïlandais	
	<i>B*13:01</i>	Chinois Han	
	<i>Cw*08:01</i>	Chinois Han	
	<i>DRB1*16:02</i>	Chinois Han	
Lamotrigine	<i>B*15:02</i>	Chinois Han	
	<i>B*38</i>	Chinois Han	
	<i>B*58:01</i>	Européens	
	<i>A*68:01</i>	Européens	
	<i>Cw*07:18</i>	Européens	
	<i>DQB1*06:09</i>	Européens	
	<i>DRB1*13:01</i>	Européens	
<u>Allopurinol</u>	<u>B*58:01</u>	Chinois Han Thaïlandais Coréens	En France, dépistage HLA B*58 :01 recommandé pour les populations à risque
Sulfamides antibactériens	<i>Cw*4</i> <i>B*38</i>	Chinois Han Européens	
Nevirapine	<i>C*04:01</i>	Malawi	
Dapsone	<i>B*13:01</i>	Chinois Han	
Oxicams	<i>B*73</i>	Européens	
	<i>A*2</i>	Européens	
	<i>B*12</i>	Européens	

En gras et soulignées les principales associations à connaître avec dépistage préthérapeutique recommandé.

NOM/ETIQUETTE DU PATIENT

Annexe 6 : EXAMEN
OPHTALMOLOGIQUE (au lit du patient)
Nécrolyse épidermique en phase aiguë

Date de l'examen :

Nom de l'ophtalmologiste :

Examen initial

Suivi

Examen de sortie

Stade évolutif	Critères	œil droit	œil gauche
Stade 0	Pas d'atteinte ophtalmologique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stade 1	Hyperhémie conjonctivale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stade 2	Conjonctivite pseudo-membraneuse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Adhérences conjonctivales réversibles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Discret raccourcissement du fornix	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Kératite ponctuée superficielle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stade 3	Ulcère cornéen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Symlépharons / brides conjonctivales irréversibles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Observations :

Prescriptions :

Patient à revoir dans : jours

Sources : "Analysis of the acute ophthalmic manifestation of the erythema multiforme/ Stevens-Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis disease spectrum" William J.Power, FRCS, FRCOphth, Mohammed Ghoraishi, MD, Jesus Merayo-Llodes, MD, Renato A. Neves, MD, C. Stephen Foster, MD, FACS.

Sotozono C et al. Predictive Factors Associated With Acute Ocular Involvement in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. Am J Ophthalmol. 2015 Aug;160(2):228-237.e2.

Annexe 7 : Recommandations de soins ophtalmologiques en phase aiguë de nécrolyse épidermique

Thorel D et al. Management of ocular involvement in the acute phase of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: french national audit of practices, literature review, and consensus agreement. Orphanet J Rare Dis 2020 Sep 22;15(1):259.

Examen ophtalmologique à l'admission (voir fiche d'examen ophtalmologique)

Stades 0-1

Stades 2-3

TRAITEMENT LOCAL SYMPTOMATIQUE

- Nettoyage au serum physiologique
 - Ablation mécanique des pseudomembranes
 - Larmes artificielles sans conservateurs
 - Pommade à la vitamine A
 - +/- Antiseptiques sans conservateurs
 - +/- Corticoïdes locaux
- Soins toutes les heures ou toutes les deux heures les deux premiers jours*

Discussion au cas par cas

Greffe de membrane amniotique

Réévaluation à J2

Stade 0-1

Stade 2-3

Poursuite du traitement

Surveillance ophtalmologique toutes les 24 à 48 heures selon la gravité

Annexe 8 : Soins de bouche et soins génitaux en phase aiguë de nécrolyse épidermique

Soins génitaux (deux fois par jour)

Femmes :

Toilette vulvaire quotidienne au moment de la toilette du corps (eau et savon doux)

Ablation prudente de la fibrine et rupture prudente des brides vulvaires (coton tige)

Conformateur vaginal (si disponible) OU « tampon » vaseliné (compresses enroulées dans un préservatif ou un doigt de gant) dans le vagin, à laisser en place pendant une heure.

(NB : Les dermocorticoïdes sont à réserver à la prise en charge des synéchies ou brides à la phase chronique, après réépidermisation)

En cas de présence de dispositif intra-utérin : pas de retrait systématique, mais y penser en cas de sepsis sans point d'appel.

Hommes :

Décalottage et toilette du gland pendant la toilette du corps, ablation prudente de la fibrine et rupture prudente des brides

Vaseline ou huile de paraffine puis recalottage

Soins de bouche (six fois par jour)

A faire faire par le patient lui-même s'il en est capable (ne pas avaler la préparation); à défaut par les soignants au bâtonnet

Nettoyage intrabuccal avec préparation contenant :

- 1 flacon de Paroex® 90 ml
- 1 flacon de Mycostatine® (24mL) sauf contre-indication médicale
- 1 flacon de xylocaïne à la naphazoline 5% (24mL)
- 250 ml de bicarbonate 14p.1000 pour soins de bouche

Application pluriquotidienne de vaseline sur les croûtes des lèvres.

Annexe 9 : Traitement symptomatique et soins de support en phase aiguë de la nécrolyse épidermique (syndrome de Stevens-Johnson - Lyell)

Mesures générales	
Chauffage de la chambre	Maintien d'une température ambiante 28-32°C (pour patients avec surface décollée-décollable ≥ 10%)
Lit adapté	Lit fluidisé
Antalgiques (évaluer avec échelle numérique, EN)	Si EN < 4 : antalgiques paliers 1 ou 2 Si EN ≥ 4 : titration de morphine et dose de fond IVSE adaptée à la douleur selon EN, débiter à 0,5 mg/h + bolus avant les soins (PCA)
Anxiolytiques	Hydroxyzine (sauf contre-indication) ; évaluation psychiatrique et psychologique précoce puis régulière
Antipyrétiques	Uniquement si fièvre mal tolérée (paracétamol)
Hydratation	Adaptée à la surface décollée initiale puis adaptation selon la diurèse <ul style="list-style-type: none"> - Formule initiale: 1,5 mL x % surf décollée-décollable x kg/j - Objectif diurèse horaire 0,5 à 1 mL/kg/h (surveillance toutes les 4 heures) - Solutés: *jusqu'à début de l'alimentation entérale ou parentérale : glucosé 10% 1 L + NaCl 8 g/L + le reste en soluté cristalloïde (sérum physiologique ou Ringer lactate) *puis soluté cristalloïde + potassium et phosphore selon les besoins Si diurèse insuffisante : passer 1 litre de soluté cristalloïde en 8 heures et augmenter le débit de base. Correction des troubles électrolytiques (ex : hypophosphorémie)
Sondage urinaire	Systématique, pour surveillance de la diurèse
Nutrition entérale	Par sonde nasogastrique, objectif 25-35 kcal/kg/jour selon tolérance Contre-indiquée si atteinte œsophagienne
Prévention complications thromboemboliques	Héparine de bas poids moléculaire isocoagulante
Oxygénothérapie	Selon saturation en O2 surveillée toutes les 2 à 4 heures
Prévention des infections	Cartes bactériennes tous les 2-3 jours jusqu'à épidermisation Pas d'antibiothérapie systématique, uniquement sepsis documenté
Soins cutanéomuqueux	
Antiseptie	Bain antiseptique quotidien (eau à 37-39°, chlorhexidine diluée au 1/5000 ^e = 3 flacons de 500 mL d'Hibiscrub® pour une baignoire de 250L) Si bain pas possible, pulvérisations de chlorhexidine diluée 1 fois/j, à rincer (50 ml de chlorhexidine aqueuse (unidoses) dans 250 ml d'eau stérile) Antalgiques avant les soins
Soins cutanés	Antalgiques avant les soins Percer les bulles Pas de débridement ni de broyage « Matelas » de pansements hydrocellulaires sur les zones d'appui, aucun pansement collant Vaseline pluriquotidienne sur les convexités et le visage
Soins des yeux	Collyres mouillants sans conservateurs toutes les 4 heures Pommade vitamine A ophtalmique toutes les 2 à 4 heures Surveillance ophtalmologique pluri hebdomadaire, ablation mécanique des brides par l'ophtalmologiste
Soins génitaux	Ablation prudente des brides pendant la toilette Homme : décalottage + vaseline 2 fois/j Femme : tampon vaseliné à laisser une heure dans le vagin 2 fois par jour
Soins de bouche	Toutes les 4 heures : nettoyage de la bouche (au bâtonnet ou bains de bouche) avec la préparation suivante : -Paroex® 90 ml -Mycostatine® 24 ml (sauf contre-indication médicale) -Xylocaïne à la naphazoline 5%® 24 ml -Bicarbonate pour bains de bouche 14p.1000, 250 ml

Annexe 10 : Modèle de carte d'allergie médicamenteuse

Modèle Carte à plier

Pages 1 et 4

<p>PERSONNE A PREVENIR EN PRIORITE</p> <p>Mme/M. _____ Tél _____ Médecin Traitant _____ Tél _____</p> <p>Suivi(e) par le Centre de Référence/Compétence Dermatoses Bulleuses Toxiques et Toxidermies graves</p> <p>Adresse : Service de Dermatologie Hôpital : _____ Adresse : _____ Tél : _____</p> <p>orphanet  Fédération Française des Maladies Rares Dermatologiques</p>	<p> États-Unis • Québec • France REPUBLIQUE FRANÇAISE</p> <p>MINISTÈRE CHARGÉ DE LA SANTÉ</p> <p> maladies rares</p> <p>CARTE D'URGENCE Emergency card</p> <p>Photo</p> <p>CARTE D'ALLERGIE CUTANEE</p> <p> NOM : Prénom :</p>
--	---

Pages 2 et 3

<p>Je soussigné, Dr _____ (Hôpital /tel) : _____</p> <p>Certifie que ce patient a présenté une réaction médicamenteuse à type de :</p> <p>_____</p> <p>Médicaments responsables :</p> <p>_____</p> <p>Date de la réaction :</p>	<p>Contre-indication(s) :</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>Médicaments autorisés en remplacement :</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>
---	--

Annexe 11 : Fiche d'information sur la maladie à l'intention des soignants

Nécrolyse épidermique : syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell

Epidémiologie

La nécrolyse épidermique regroupe les syndromes de Stevens-Johnson (SJS) et de Lyell (ou nécrolyse épidermique toxique, NET). Son incidence est de 2 à 6 cas par millions d'habitants et par an. L'âge moyen des patients est de 50 ans, mais les enfants peuvent être touchés. Par définition, la surface cutanée décollée-décollable dans le SJS est de moins de 10%, dans le Lyell de plus de 30%, et entre les deux on parle de syndrome de chevauchement (« overlap »). Le SJS et le syndrome de Lyell sont induits par un médicament dans 85% des cas. Les médicaments à risque sont les sulfamides antibactériens (triméthoprime/sulfaméthoxazole), l'allopurinol, certains antiépileptiques (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine, oxcarbazépine et lamotrigine), les anti-inflammatoires non stéroïdiens de la famille des oxicams, la névirapine, certains inhibiteurs de la pompe à protons (pantoprazole) et certains anticancéreux. Le score ALDEN est un score d'imputabilité utile dans les cas difficiles avec plusieurs médicaments suspects. Dans les cas sans imputabilité médicamenteuse, une origine infectieuse (*Mycoplasma pneumoniae*) ou auto-immune (lupus) peut être retrouvée, notamment chez l'enfant, mais certains cas restent sans cause reconnue à ce jour.

Les facteurs de risque sont une susceptibilité génétique (HLA) dans certaines populations, par exemple HLA B*15:02 et carbamazépine ou HLA B*58:01 et allopurinol dans les populations asiatiques, l'immunodépression quelle que soit sa cause (VIH, cancers) et les maladies auto-immunes (lupus).

Physiopathologie

Il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité de type IV aboutissant à l'activation de lymphocytes T CD8 cytotoxiques en réponse à la reconnaissance spécifique d'un médicament soit par un phénomène immunologique impliquant les cellules présentatrices d'antigène, soit par un phénomène pharmacologique de liaison directe du médicament au récepteur T lymphocytaire (« p-i concept »). Cette activation des cellules cytotoxiques aboutit à un relargage massif de cytokines (TNF α , IFN γ , interleukines...) qui induisent la synthèse de molécules effectrices (Fas-ligand, perforine, granzyme B et granulysine) à l'origine d'une nécrose des épithéliums. A ce jour, en dehors des prédispositions génétiques connues, les causes du déclenchement de cette réaction d'hypersensibilité retardée aussi sévère chez un individu donné ne sont pas connues.

Principales manifestations cliniques

La maladie débute souvent par des signes généraux parfois intenses (fièvre, altération de l'état général) et muqueux (douleurs pharyngées, picotements oculaires etc...). Rapidement apparaissent sur le tronc, la racine des membres et le visage des macules purpuriques et des pseudo-cocardes, qui évoluent vers des vésicules et bulles avec signe de Nikolsky et décollements en « linge mouillé » (dans le syndrome de Lyell). Toutes les muqueuses (yeux, bouche, ORL, génitale, anale) peuvent être touchées, avec des érosions étendues douloureuses. Le décollement s'aggrave dans les premiers jours, avec persistance d'une fièvre élevée. Les douleurs sont en général marquées (peau, muqueuses). L'alimentation devient difficile voire impossible. L'atteinte respiratoire est un signe de gravité qui peut conduire le patient en réanimation. La cicatrisation commence vers le 10^e jour, en général alors assez rapide sur la peau, mais plus lente sur les muqueuses. L'évolution à la phase aiguë peut être émaillée de complications infectieuses, respiratoires, métaboliques, hématologiques, hydro-électrolytiques et hémodynamiques avec une mortalité globale de 15 à 20%. Le SCORTEN est un score établi à l'admission permettant de prédire la mortalité en phase aiguë en fonction de 7 critères cliniques et biologiques.

Après la phase aiguë, la majorité des patients souffre de séquelles pouvant persister toute la vie et dont les plus fréquentes sont ophtalmologiques (syndrome sec, cils frotteurs, dysfonctionnement meibomien, symblépharons, ulcères de cornée, pouvant menacer le pronostic

visuel), cutanées (troubles de pigmentation, cicatrices hypertrophiques, douleurs, hyperesthésie), phanériennes, dentaires, génitales, respiratoires, ou psychiatriques (phobie des médicaments, syndrome anxio-dépressif, cauchemars, voire syndrome de stress post-traumatique). L'impact de ces séquelles sur la qualité de vie globale, la vie familiale et socio-professionnelle peut être très important.

Moyens diagnostiques

Le diagnostic est avant tout clinique. L'histologie cutanée montre une nécrose épidermique totale. L'immunofluorescence directe est indispensable pour éliminer une dermatose bulleuse auto-immune atypique comme un pemphigus notamment paranéoplasique ou une dermatose à IgA linéaire.

Principes du traitement

Ils sont détaillés dans le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). L'arrêt précoce du médicament suspecté est un facteur pronostic majeur. Le patient doit être hospitalisé en service de dermatologie habitué à cette prise en charge (centre de référence ou de compétence, *cf site internet du centre de référence TOXIBUL en fin de document*) et proche d'une réanimation médicale, voire directement en réanimation ou dans un centre de traitement des brûlés selon la gravité initiale de la maladie et/ou sa rapidité d'évolution. Le traitement est essentiellement symptomatique : température élevée dans la chambre, lit adapté, hydratation intraveineuse abondante adaptée au décollement et à la diurèse, nutrition entérale par sonde nasogastrique, antalgiques (morphiniques), bains ou pulvérisations antiseptiques, pansements gras ou hydrocellulaires non collants, soins ophtalmologiques, de bouche voire gynécologiques pluriquotidiens, antibiotiques si infection bactérienne prouvée. Aucun traitement de fond parfois utilisé dans certains centres (ciclosporine, corticoïdes, immunoglobuline intraveineuse, anti-TNF, facteurs de croissance hématopoïétiques...) n'a fait la preuve de son efficacité à la phase aiguë, ni en termes de mortalité ni de délai de cicatrisation.

La prise en charge spécifique des séquelles, notamment ophtalmologiques et psychologiques, est indispensable et doit être multidisciplinaire et prolongée, coordonnée par le dermatologue du centre de référence ou de compétence. La prise en charge ophtalmologique associe des collyres mouillants sans conservateurs, de la vitamine A, parfois des corticoïdes locaux, de la ciclosporine ou du tacrolimus topique, une ablation régulière des cils frotteurs, une cure des symblépharons invalidants avec greffe de muqueuse buccale etc... Des lentilles sclérales peuvent être proposées pour les séquelles oculaires les plus invalidantes. La prise en charge des séquelles cutanées reste essentiellement symptomatique (émollients, photoprotection, parfois laser pour les cicatrices hypertrophiques). Le service de dermatologie référent et les associations de patients soutiennent le patient, ses proches et le guident dans ses démarches sociales et/ou d'indemnisation.

L'accident médicamenteux doit être déclaré au centre de pharmacovigilance de la région (<https://ansm.sante.fr/page/liste-des-centres-regionaux-de-pharmacovigilance>).

Les tests allergologiques à distance peuvent être utiles si plusieurs médicaments ont été incriminés. La molécule en cause et celles de la même famille doivent alors être formellement contre-indiquées à vie et une liste précise remise au patient et au médecin traitant.

Association de patients : AMALYSTE www.amalyste.fr; contact@amalyste.fr ; Blog « After My Lyell » <https://www.aftermylyell.com/>; Blog « Le Petit Journal du Lyell et SJS » <https://lepetitjournaldulyell.fr/>;

Pour en savoir plus, contacter le centre de référence et consulter les PNDS (enfants, adultes) :

Site internet du centre de référence TOXIBUL : toxibul.fr ; Filière FIMARAD : fimarad.org

NOM/ETIQUETTE DU PATIENT

Annexe 12 : EXAMEN OPHTALMOLOGIQUE

Nécrolyse épidermique en phase chronique

Date de l'examen :

Date de la phase aiguë :

Nom de l'ophtalmologiste :

	Critères	œil droit	œil gauche
Généralités	Meilleure acuité visuelle corrigée		
	Echelle numérique (0-10) gêne ophtalmologique globale		
	Equipement contactologique en place		
Conjonctive (cotation quantitative*)	Rougeur		
	Fibrose sous-conjonctivale		
	Kératinisation conjonctivale		
	Symlépharon(s)		
	Staining conjonctival : vert de lissamine ou fluorescéine (<i>rayez la mention inutile</i>)		
Cornée (cotation quantitative*)	Kératite ponctuée superficielle		
	Ulcère		
	Opacité stromale		
	Kératinisation		
	Néovascularisation		
Cornée (secondes)	Break-up time		
Paupières et marges palpébrales (cotation quantitative*)	Rougeur		
	Dysfonctionnement meibomien (meibopression)		
	Manque de cils		
	Nombre de points lacrymaux occlus (0, 1, les 2)		
	Kératinisation du bord libre		
	Trichiasis/distichiasis		
	Entropion		

*Cotation quantitative : 0 = aucun ; + = léger ; ++ = modéré ; +++ = sévère

Conclusion/Observations particulières :

Traitement actuel :

Prescriptions :

Avis contactologue à prendre : oui non

Patient à revoir dans : semaines mois années

Annexe 13 : Recommandations de soins ophtalmologiques en phase chronique de nécrolyse épidermique

Thorel D et al. Ocular sequelae of epidermal necrolysis: French national audit of practices, literature review and proposed management. Orphanet J Rare Dis 2023 Mar 11;18(1):51.

Prise en charge de l'atteinte de la surface oculaire



Réhabilitation visuelle



1-Préservation de la surface oculaire

Larmes artificielles sans conservateur, pommade vitamine A plusieurs fois par jour

- +/- Antiseptiques/antibiotiques locaux (traitement de courte durée)
- +/- Antibio-corticoïdes locaux (cure courte) avec surveillance ophtalmologique de la tension oculaire
- +/- Ciclosporine collyre à visée d'épargne de corticoïdes
- +/- Collyre au sérum autologue
- +/- Consultation contactologique pour adaptation avec lentilles sclérales

2- Limitation des irritants de la surface oculaire

- Retrait des cils frotteurs
- Cure d'entropion si nécessaire
- Lyse des symblépharons en cas d'adaptation en lentilles sclérales impossible

3- Ulcère cornéen persistant

- Greffe de membrane amniotique
- Recouvrement conjonctival complet ou partiel en cas de risque de perforation cornéenne

1- Adaptation avec des lentilles sclérales

2- Anti VEGF en sous conjonctival

En cas de risque d'invasion de l'axe optique par les néovaisseaux cornéens

3- Ostéo-odonto-kératoprothèse

Exceptionnel. Centre de référence

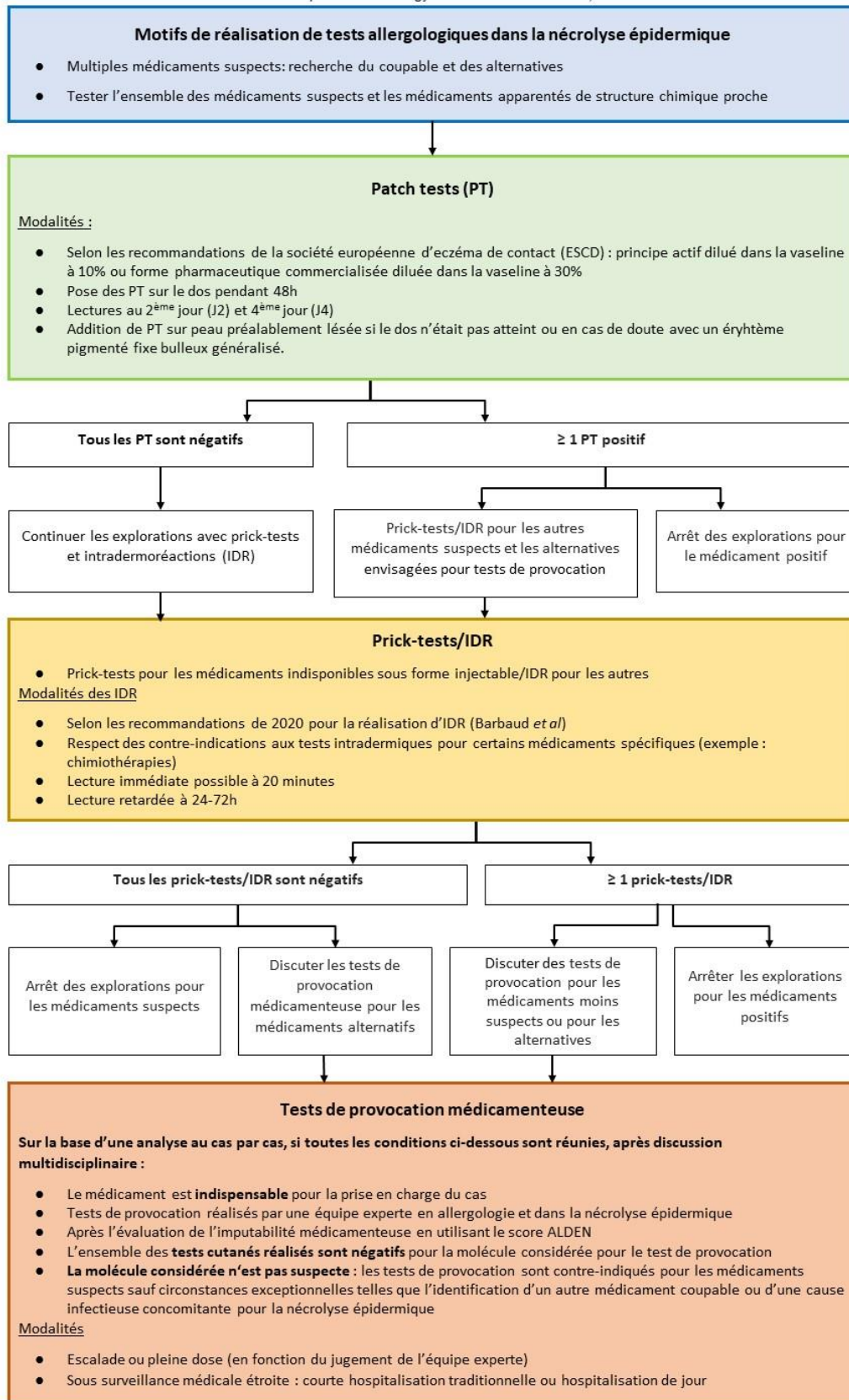
Prise en charge proposée à titre indicatif. Suivi ophtalmologique régulier nécessaire

Annexe 14 : Modalités du suivi multidisciplinaire dans la première année suivant la phase aigüe de nécrolyse épidermique

<p>1 à 2 mois après la sortie d'hospitalisation</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Examen dermatologique (peau, muqueuses, phanères) ✓ Examen ophtalmologique ✓ Consultation avec le psychiatre et/ou la psychologue ✓ Consultation ORL ✓ EFR (et consultation pneumologique si besoin) ✓ Examen gynécologique ou urologique si besoin (brides) ✓ Consultation diététique (si perte de poids et/ou difficultés alimentaires persistantes) ✓ Assistante sociale si besoin (aides à domicile, prise en charge à 100%, aide à la reprise du travail, dossier MDPH, aide à la demande d'indemnisation...) ✓ Tests allergologiques
<p>Six mois après la phase aigüe</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Examen dermatologique ✓ Examen ophtalmologique ✓ Consultation avec le(la) psychiatre et/ou le(la) psychologue ✓ Consultation odontologique/dentiste ✓ Autres spécialistes selon besoins ✓ Tests allergologiques si non faits
<p>Un an après la phase aigüe (puis selon les besoins du patient)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Examen dermatologique ✓ Examen ophtalmologique ✓ Consultation avec le(la) psychiatre et/ou le(la) psychologue ✓ EFR (et consultation pneumologique si besoin) ✓ Autres spécialistes selon besoins

Annexe 15 : Enquête allergologique

Roux C et al. Skin Testing and Drug Provocation Tests in Epidermal Necrolysis: A French Experience. J Allergy Clin Immunol Prat 2022;10:3252-3261.e2.



Annexe 16 : Liste des participants à l'élaboration du PNDS

Groupe de rédaction	Groupe de travail multidisciplinaire
<p>Saskia Oro (dermatologue et coordinatrice du PNDS – CRMR Créteil Henri Mondor)</p> <p>Nicolas de Prost (réanimateur - CRMR Créteil Henri Mondor)</p> <p>Antoine Gaillet (réanimateur - CRMR Créteil Henri Mondor)</p> <p>Ilaria Matéi (interne de dermatologie - CRMR Créteil Henri Mondor)</p> <p>Haudrey Assier (dermatoallergologue - CRMR Créteil Henri Mondor)</p> <p>Karim Zaghib (psychiatre - CRMR Créteil Henri Mondor)</p> <p>Julie Gueudry (ophtalmologiste – CCMR Rouen)</p>	<p>Audrey Colin (infirmière - CRMR Créteil Henri Mondor)</p> <p>Rachida Ouedraogo (infirmière - CRMR Créteil Henri Mondor)</p> <p>Joséphine Redlich (assistante sociale - CRMR Créteil Henri Mondor)</p> <p>Edith Courtois (diététicienne - CRMR Créteil Henri Mondor)</p> <p>Karine Chazelas (psychologue - CRMR Créteil Henri Mondor)</p> <p>Camille Hua (dermatologue - CRMR Créteil Henri Mondor)</p> <p>Pierre Wolkenstein (dermatologue - CRMR Créteil Henri Mondor)</p> <p>Emilie Sbidian (dermatologue - CRMR Créteil Henri Mondor)</p> <p>Lionel Nakad (urgentiste – Créteil Henri Mondor)</p> <p>Emilie Bequignon (ORL – CH Intercommunal de Créteil)</p> <p>Narimane Terkmane (ophtalmologiste – Créteil Henri Mondor)</p> <p>Frédéric Gaultier (odontologiste – Créteil Henri Mondor)</p> <p>Frédéric Schlemmer (pneumologue – Créteil Henri Mondor)</p> <p>Giao Do-Pham (dermatologue pathologie vulvaire – Créteil CHIC)</p> <p>Annick Barbaud (dermatoallergologue – Paris Tenon)</p> <p>Bénédicte Lebrun-Vignes (pharmacovigilante – Paris Pitié Salpêtrière)</p> <p>Clément Hoffman (réanimateur – CTB HIA Percy, Clamart)</p> <p>Pierre-Joachim Mahé (réanimateur – CCMR Nantes)</p> <p>Ronan Le Floch (réanimateur – CCMR Nantes)</p> <p>Agnès Delcampe (ophtalmologiste – CCMR Rouen)</p> <p>Bertrand Vabres (ophtalmologiste – CCMR Nantes)</p> <p>Benoit Bensaïd (dermatoallergologue – CRMR Lyon)</p> <p>Marie Tauber (dermatoallergologue – CRMR Lyon)</p> <p>Claire Bernier (dermatoallergologue – CCMR Nantes)</p> <p>Brigitte Milpied (dermatoallergologue – CCMR Bordeaux)</p> <p>Florence Tétart (dermatoallergologue – CCMR Rouen)</p> <p>Delphine Staumont-Sallé (dermatologue – CCMR Lille)</p> <p>Frédéric Dezoteux (dermatologue – CCMR Lille)</p> <p>Vincent Descamps (dermatologue – CCMR Paris Bichat)</p> <p>Laurent Misery (dermatologue – CCMR Brest)</p> <p>Anne-Claire Bursztejn (dermatologue – CCMR Nancy)</p> <p>Olivier Dereure (dermatologue – CCMR Montpellier)</p> <p>Emmanuelle Amazan (dermatologue – CCMR Martinique)</p> <p>Emmanuelle Le Bidre (dermatologue – CCMR Tours)</p> <p>Emilie Ferrat (médecine générale – Créteil)</p> <p>Association Amalyste (présidente Sophie Le Pallec)</p> <p>Blog After My Lyell (Camille Lagier)</p> <p>Blog Le Petit Journal du Lyell et SJS (Annabel, Delphine, Audrey)</p>