

Toxidermies sévères de l'enfant

Syndrome de Stevens Johnson / Syndrome de Lyell

Dr Brigitte MILPIED, dermatologue

CHU de Bordeaux

brigitte.milpied@chu-bordeaux.fr

Même spectre clinique et entité histopathologique, les syndromes de Stevens Johnson et de Lyell se caractérisent par l'intensité des lésions muqueuses et le décollement cutané ; ils se différencient par le pourcentage de surface cutanée décollée (moins de 10% dans le syndrome de Stevens Johnson et plus de 30% dans le syndrome de Lyell; les formes intermédiaires étant qualifiées de formes frontières).

L'atteinte muqueuse, souvent précoce, réalise rapidement au niveau buccal une stomatite érosive, ulcérocrouteuse, une chéilite volontiers hémorragique avec des lésions douloureuses empêchant toute alimentation. Elle peut se prolonger au niveau du pharynx, de la muqueuse œsophagienne et concourt aux complications hydro électrolytiques majeures auxquelles sont exposés ces patients.

L'atteinte conjonctivale fréquente fait toute la gravité de ces nécrolyses épidermiques toxiques avec risque important de kératites et synéchies séquellaires.

Les muqueuses anales et génitales sont également touchées avec encore risque de séquelles synéchiantes, notamment chez l'enfant.

L'atteinte bronchique peut être à l'origine de détresse respiratoire aiguë.

L'atteinte cutanée débute par un érythème maculopapuleux confluent, aigu, douloureux, d'extension rapide en quelques heures à quelques jours, suivi d'un décollement épidermique réalisant de volumineuses phlyctènes, rapidement rompues laissant le derme à nu, selon l'aspect classiquement décrit en "bas plissé" ou "linge mouillé". Le signe de Nikolsky (décollement d'épiderme nécrosé à la pression du doigt) est présent. La fièvre élevée est constante.

Les complications systémiques, hydroélectrolytiques, infectieuses, sont celles des grands brûlés et imposent la prise en charge de ces patients dans une unité spécialisée de soins intensifs ou dans un service de traitement des grands brûlés.

Le pronostic est fonction de l'étendue du décollement .La mortalité varie de 5 % pour le syndrome de Stevens Johnson, à 30 % pour le Lyell.

La cicatrisation cutanée s'obtient en moyenne en 3 semaines parfois avec des séquelles pigmentaires, mais le pronostic fonctionnel est lié essentiellement aux séquelles muqueuses (oculaires +++).

En cas de doute diagnostique avec une nécrolyse infectieuse (Lyell staphylococcique) l'histologie confirme le diagnostic en révélant la nécrose et le clivage de l'ensemble de l'épiderme, contrairement aux épidermolyses bactériennes où le décollement est plus superficiel sous-corné.

Le syndrome de Stevens Johnson devra être différencié de l'érythème polymorphe vrai, d'origine post-infectieuse (viral.-herpes ,mycoplasme). La présence de pseudococardes plaide en faveur de l'origine toxique, et celle de vraies cocardes (trois cercles concentriques) à disposition volontiers acrale plaide plutôt en faveur de l'érythème polymorphe post infectieux.

Les syndromes de nécrolyse épidermique toxique (TEN) sont rares (1 à 2 cas par million d'habitants par an) ; chez l'adulte les principaux médicaments inducteurs sont les antiépileptiques, les sulfamides antibactériens, les AINS, la névirapine et l'allopurinol.

Chez l'enfant (10% des NET) les médicaments hautement inducteurs sont les sulfamides, le phénobarbital, la lamotrigine, la carbamazépine. Trois autres drogues ont été trouvées également associées : l'acide valproïque, le paracétamol et les AINS.

Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse

Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse est une forme grave de toxidermie associant une éruption cutanée sévère, des atteintes viscérales grevant le pronostic vital dans 10% des cas et des anomalies hématologiques.

Initialement décrit avec les anti convulsivants, les sulfones, la liste des médicaments inducteurs ne cesse de s'allonger ; ce syndrome est de plus en plus souvent rapporté dans la littérature sous l'acronyme de DRESS pour "Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms".

L'éruption du syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse se manifeste habituellement par un exanthème maculopapuleux débutant à la partie supérieure du corps, s'étendant en quelques jours pour réaliser une érythrodermie volontiers œdémateuse (œdème facial souvent intense), infiltrée, parfois suintante et desquamative, mais des aspects vésiculeux, pustuleux, purpuriques ont été décrits. L'atteinte muqueuse est inconstante, observée chez un peu plus de la moitié des patients.

A cette éruption s'associent une fièvre élevée et prolongée dans plus de 90% des cas, des arthralgies, des myalgies, une polyadénopathie, une hépatite cytolitique dans la moitié des cas (mais parfois sévère avec des formes fulminantes), une atteinte pulmonaire interstitielle, une atteinte rénale interstitielle (dans 11% des cas); d'autres localisations cardiaques, thyroïdiennes, sont possibles.

Des anomalies hématologiques sont évocatrices du syndrome d'hypersensibilité: hyperleucocytose (pouvant atteindre des chiffres pseudoleucémiques), leucopénie (plus rarement), hyperéosinophilie (observée dans 30% des cas et à l'origine d'atteintes tissulaires toxiques), hyperlymphocytose atypique et syndrome mononucléosique.

Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse est caractérisé par un délai de survenue de 2 à 6 semaines c'est-à-dire plus long que celui habituellement signalé dans les exanthèmes maculopapuleux.

L'évolution est également plus prolongée sur plusieurs semaines (3 à 8 semaines en moyenne), malgré l'arrêt du médicament.

La prise en charge n'est pour l'instant pas codifiée: une corticothérapie générale est souvent proposée, avec des résultats symptomatiques immédiats mais souvent temporaires, des rechutes étant volontiers observées à la décroissance de la posologie.

Les médicaments les plus souvent incriminés sont les anti-comitiaux, les sulfamides, l'allopurinol, la disulone, la minocycline, l'abacavir, la carbamazépine.

Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)

Il s'agit d'une éruption brutale, très fébrile, débutant en général moins de deux jours après la prise médicamenteuse par de la fièvre et un érythème cuisant en nappes, commençant et prédominant dans les grands plis (aisselles, aines), sans espaces de peau saine et se couvrant en 24 heures de multiples micro-pustules superficielles (moins d'un millimètre de diamètre), amicrobiennes. Parfois la coalescence des pustules peut simuler un décollement, mais il s'agit toujours d'un détachement superficiel sous-cornée de l'épiderme ; il peut y avoir un purpura, notamment aux membres inférieurs. Une hyper polynucléose neutrophile est quasi constante, parfois très élevée (jusqu'à 30000 neutrophiles).

Cette pustulose est rapidement, en une dizaine de jours, et spontanément résolutive, avec desquamation fine superficielle.

La biopsie cutanée retrouve des pustules épidermiques sous-cornées. Le principal diagnostic différentiel est un psoriasis pustuleux.

Les médicaments principalement en cause sont les aminopénicillines et les macrolides, plus rarement les inhibiteurs calciques. L'érythème mercuriel est une PEAG induite par le mercure (souvent après bris de thermomètre).

Chez l'enfant les principaux responsables sont les aminopénicillines, les sulfamides antibactériens, les antipyrétiques, les vaccins.

La survenue très rapide de la réaction, parfois quelques heures seulement après l'administration médicamenteuse, évoque un mécanisme de mémoire immunitaire par sensibilisation préalable, en général par un topique (exemple des PEAG à la pristinamycine chez des patients sensibilisés antérieurement par la virginiamycine topique ou exemple de l'érythème mercuriel chez des patients sensibilisés antérieurement par des antiseptiques mercuriels).

Facteurs favorisant des toxidermies

Les patients ayant une hypersensibilité aux médicaments pourraient avoir une anomalie de leur capacité enzymatique de détoxification. Ces anomalies métaboliques peuvent être acquises et peut-être favorisées par des infections virales, (EBV, VIH, CMV, HHV6). Ces anomalies métaboliques pourraient également être la conséquence de facteurs génétiques prédisposant. Cette prédisposition pourrait résider dans le polymorphisme génétique des systèmes enzymatiques assurant le métabolisme et l'élimination des xénobiotiques.

Il a également été observé pour certaines toxidermies (syndrome d'hyper sensibilité à l'abacavir, syndrome de Lyell et Stevens-Johnson à l'allopurinol, carbamazépine), un lien avec certains phénotypes HLA.