

## MedPeer Publisher

Abbreviated Key Title: MedPeer

ISSN : 3066-2737

homepage: <https://www.medpeerpublishers.com>

---

# SYNDROME DE LYELL RÉCIDIVANT : RAPPORT DE CAS D'UNE PATIENTE PRÉSENTANT DEUX ÉPISODES SUCCESSIFS INDUITS PAR L'ALLOPURINOL PUIS LA CEFTRIAZONE

**DOI:** 10.70780/medpeer.000QGOD

## AUTEUR ET AFFILIATION

Hafid El Alaoui Amine <sup>1</sup>, Benani Mohamed <sup>1</sup>, Chouikh Chakib <sup>1</sup>, Karim El Khatib <sup>1</sup>, Hicham Balkhi <sup>1</sup>,

<sup>1</sup> Service de réanimation des brûlés, département d'anesthésie et de réanimation, hôpital Militaire d'Instruction MOHAMMED V, faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, MAROC

Corresponding author: HAFID EL ALAOUI AMINE.

## RÉSUMÉ

**Contexte :** Le syndrome de Lyell ou nécrolyse épidermique toxique (NET) est une réaction cutanée sévère potentiellement mortelle, le plus souvent d'origine médicamenteuse. Les récurrences sont exceptionnelles et soulèvent des questions sur les mécanismes de sensibilisation croisée.

**Observation :** Nous rapportons le cas d'une patiente de 72 ans ayant présenté deux épisodes de syndrome de Lyell à moins d'un mois d'intervalle : le premier induit par l'allopurinol, le second par la ceftriazone. Le second épisode a été d'évolution fulminante avec décollement cutané supérieur à 60% de la surface corporelle et issue fatale malgré une prise en charge intensive.

**Discussion :** Ce cas soulève l'hypothèse d'une possible synergie entre ces deux médicaments ou d'un mécanisme de sensibilisation croisée ayant favorisé la survenue précoce et la sévérité du second épisode.

**Conclusion :** Ce rapport de cas illustre la nécessité d'une vigilance particulière chez les patients ayant des antécédents de syndrome de Lyell et souligne l'importance d'identifier les facteurs de risque de récurrence.

**Mots-clés :** Syndrome de Lyell, nécrolyse épidermique toxique, allopurinol, ceftriazone, récurrence, sensibilisation croisée

## MOTS-CLÉS

Syndrome de Lyell, nécrolyse épidermique toxique, allopurinol, ceftriazone, récurrence, sensibilisation croisée

## ARTICLE PRINCIPAL

### **Introduction :**

Le syndrome de Lyell, également désigné sous le terme de nécrolyse épidermique toxique (NET), correspond à la forme la plus grave des réactions cutanées médicamenteuses à type de bulles, caractérisée par un décollement de la peau affectant plus de 30% de la surface corporelle (1). Il s'agit d'une affection rare, avec une incidence estimée à 1-2 cas par million d'habitants par an, et d'un pronostic sombre pouvant entraîner le décès de l'ordre de 30 à 50% des malades selon les séries (2).

L'allopurinol constitue l'une des causes médicamenteuses les plus fréquentes de syndrome de Lyell, notamment en Europe et en Asie, où il peut être responsable de jusqu'à 17% des cas rapportés (3). Ce risque est majoré par des prédispositions génétiques, comme la présence de l'allèle HLA-B\*5801, plus fréquent chez les personnes de phénotype asiatique (4).

Les antibiotiques de la famille des céphalosporines, bien qu'ayant été rapportés moins fréquemment, peuvent également induire des réactions cutanées sévères de type Stevens-Johnson/Lyell (5). La ceftriaxone, une céphalosporine de troisième génération parmi les plus prescrites, a ainsi été impliquée dans de rares cas de syndrome de Lyell cités dans la littérature (6).

Une reprise du syndrome de Lyell est exceptionnelle et pose la question des mécanismes impliqués et des facteurs de risque de récurrence (7). Nous rapportons ici le cas exceptionnel d'une patiente ayant présenté deux épisodes consécutifs de syndrome de Lyell à moins d'un mois d'intervalle, consécutifs à deux médicaments différents.

### **Observation :**

#### Antécédents

Madame A.B., âgée de 72 ans, présentait plusieurs comorbidités :

- Diabète de type 2 sous antidiabétiques oraux
- Hypertension artérielle sous traitement
- Goutte chronique
- Antécédent récent (30 juin au 9 juillet) d'hospitalisation pour syndrome de Lyell induit par l'allopurinol/ceftriaxone dans une clinique privée
- Hospitalisation pour anémie sévère (Hb à 5 g/dL) avec méléna, ayant nécessité une transfusion
- Fibroscopie gastrique révélant un ulcère gastrique, traité par inhibiteurs de la pompe à protons

### Histoire de la maladie actuelle

Dans un contexte de pyélonéphrite emphysemateuse persistante traitée par sonde JJ, la patiente a reçu une dose unique de ceftriaxone 2g. Trois heures après l'administration, elle a développé un décollement cutané étendu dans le cadre d'un syndrome de Lyell, motivant son transfert en réanimation des brûlés.







### Examen à l'admission

À l'admission en réanimation :

- État de conscience conservé (Glasgow Coma Scale à 15)
- Polypnée
- Évaluation hémodynamique impossible en raison du décollement cutané étendu
- Décollement cutané touchant les membres supérieurs, inférieurs, le thorax, le dos et l'abdomen
- Surface cutanée décollée estimée à plus de 60% de la surface corporelle totale

### Prise en charge initiale

La conduite thérapeutique a comporté :

- Pose d'une voie veineuse centrale
- Balnéothérapie et soins locaux à base de vaseline
- Remplissage vasculaire par Ringer Lactate (1L) et sérum salé (1L)
- Bilan biologique complet et examen cytobactériologique des urines
- Antibiothérapie par lévofloxacine 500 mg × 2/jour
- Inhibiteurs de la pompe à protons double dose
- Perfusion d'albumine

### Évolution

L'évolution a été défavorable avec :

- Développement d'une instabilité hémodynamique
- Intubation et ventilation mécanique sur critères hémodynamiques
- Syndrome d'oligoanurie
- Décès dans les suites d'une instabilité hémodynamique réfractaire

## Examens paracliniques

Les examens biologiques ont révélé :

Paramètre	Valeur 1	Valeur 2	Valeurs normales
Hémoglobine (g/dL)	10,2	9,5	12-15
Globules blancs (/mm <sup>3</sup> )	10 300	11 400	4000-10000
Lymphocytes (%)	33,4	19,5	1500-4000
Neutrophiles (%)	-	77,4	1500-7500
Plaquettes (/mm <sup>3</sup> )	336 000	318 000	150000-450000
TP (%)	45	38	70-100
TCA	1,2	1,5	<1,2
CRP (mg/L)	266	353	<5
Procalcitonine (ng/mL)	-	30,93	<0,5
Urée (g/L)	-	1,88	0,15-0,38
Créatinine (mg/L)	35	36	6-13
Bilirubine totale (mg/L)	30	36	3-10
ASAT (UI/L)	146	121	<35
ALAT (UI/L)	234	159	<40
GGT (UI/L)	382	288	<50
Phosphatases alcalines (UI/L)	578	429	40-150
Albumine (g/L)	21	21	35-50

Ces résultats témoignent d'un syndrome inflammatoire majeur, d'une cytolyse hépatique, d'une insuffisance rénale et d'une hypoalbuminémie sévère.

## **Discussion :**

### Particularités du cas

Ce cas est révélateur de plusieurs faits intéressants :

- L'exceptionnelle récurrence : La survenue de deux épisodes de syndrome de Lyell à moins d'un mois d'intervalle chez la même patiente, est un événement extraordinairement rare dans la littérature médicale (1,7).
- Médicaments incriminés : L'allopurinol et la ceftriaxone sont des médicaments appartenant à des classes thérapeutiques distinctes, les deux médicaments ont un mécanisme d'action différent et structure chimique différente, il est donc peu probable d'observer une réaction croisée classique fondée sur une forte similitude structurale (8).
- Délai d'apparition écourté : Le second épisode s'est déclaré dans les 3 heures suivant

la prise de ceftriaxone, soit un délai bien plus court qu'habituellement pour une première exposition à ce médicament (5).

- Gravité accentuée : le second épisode a été d'une évolution foudroyante avec plus de 60% de décollement cutané et un dénouement fatal, rapide (2).

### Mécanismes physiopathologiques potentiels

Plusieurs raisons peuvent expliquer cette récurrence rapide et sévère :

#### 1. Sensibilisation immunitaire

L'épisode inaugural dû à l'allopurinol pourrait avoir sensibilisé l'immunité adaptative spécifique de la patiente, la prédisposant à une réaction d'hypersensibilité sévère (1,7) :

- Une stimulation durable des LT cytotoxiques (8)
- Une augmentation de l'expression des HLA de classe I (4)
- Une surproduction des cytokines proinflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) (1)
- Une altération de la barrière de l'épiderme (9)

#### 2. Une prédisposition génétique

Alors que le lien entre HLA-B\*5801 et l'allopurinol est démontré (4), elle pourrait avoir d'autres variations génétiques la prédisposant à des réactions sévères à d'autres molécules (9,10).

Cela pourrait expliquer cette patiente particulièrement à risque.

#### 3. Facteurs favorisants :

Plusieurs éléments ont pu favoriser la sévérité de la récurrence chez cette patiente :

- Son âge : Les sujets âgés sont plus exposés aux réactions cutanées sévères (2)
- Ses comorbidités : Diabète, HTA, IR (7)
- Son terrain inflammatoire : infection urinaire persistante (pyélonéphrite emphysémateuse) (1)
- Sa dénutrition : Hypoalbuminémie sévère illustrant un terrain général altéré (2)

#### 4. Synergie des effets des médicaments

Il n'existe aucune interaction pharmacocinétique spécifique entre l'allopurinol et la ceftriaxone, mais leurs effets pourraient se combiner de plusieurs manières (5,8) :

- Métabolisme du foie : L'allopurinol et ses métabolites peuvent affecter les fonctions de neutralisation des toxines du foie, ce qui rend la patiente plus sensible aux effets indésirables des autres médicaments (3)
- Réactions immunitaires : Le contact antérieur avec l'allopurinol pourrait « sensibiliser » le système immunitaire et favoriser une réaction à la ceftriaxone (4,7)

- Stress oxydatif: Les deux médicaments pourraient favoriser une accumulation de stress oxydatif au niveau de la peau. (1,9)

### Données de la littérature

#### Allopurinol et syndrome de Lyell

L'allopurinol est reconnu comme l'une des causes les plus fréquentes de syndrome de Lyell en Europe et en Asie (3). Les études épidémiologiques montrent :

- Un odds ratio ajusté de 18 (IC 95% : 11-32) pour le développement d'un syndrome de Lyell (3)
- Une association forte avec l'allèle HLA-B\*5801, particulièrement dans les populations asiatiques (4)
- Un risque accru avec des doses supérieures à 100 mg/jour (3)
- Une mortalité élevée, particulièrement chez les patients âgés (2)

#### Ceftriaxone et réactions cutanées sévères

Bien que moins documentée, la ceftriaxone peut être responsable de réactions cutanées sévères (5,6) :

- Quelques cas de syndrome DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) rapportés (8)
- Réactions d'hypersensibilité immédiate et retardée (5)
- Mécanisme probablement médié par les lymphocytes T (7)

#### Récidives du syndrome de Lyell

Les récidives du syndrome de Lyell sont exceptionnellement rares (1,2). Les quelques cas rapportés dans la littérature concernent généralement :

- Une réexposition au même médicament ou à des médicaments de la même classe (7)
- Des récidives survenant plusieurs mois ou années après le premier épisode (1)
- Une évolution souvent plus sévère lors de la récidive (2)

#### Implications cliniques

Ce cas soulève plusieurs questions importantes pour la pratique clinique notamment la gestion des patients avec antécédent de syndrome de Lyell

- Contre-indication absolue : Éviter tout médicament ayant déjà causé un syndrome de Lyell (5)
- Vigilance accrue : Surveillance rapprochée lors de l'introduction de tout nouveau médicament (1,7)
- Information du patient : Éducation sur les signes d'alerte et nécessité de consulter rapidement (6)
- Dossier médical : Documentation précise des antécédents allergologiques (8)

## **Conclusion**

Ce rapport de cas illustre la complexité du syndrome de Lyell récidivant et soulève des questions importantes sur les mécanismes de sensibilisation croisée entre médicaments de classes différentes. La survenue de deux épisodes successifs chez cette patiente, avec une évolution particulièrement sévère du second épisode, suggère l'existence de facteurs favorisants encore mal compris.

Cette observation souligne l'importance cruciale de :

- La vigilance particulière chez les patients ayant des antécédents de réactions cutanées sévères
- La documentation précise des antécédents allergologiques
- L'évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/risque avant toute nouvelle prescription
- Le développement de recherches sur les mécanismes de sensibilisation croisée

La rareté de telles récurrences limite notre compréhension des mécanismes sous-jacents. Des études multicentriques seraient nécessaires pour mieux caractériser les facteurs de risque de récurrence et développer des stratégies de prévention adaptées.

Ce cas contribue à la littérature médicale en documentant une situation clinique exceptionnelle et en soulevant des questions importantes pour la recherche future sur les mécanismes du syndrome de Lyell récidivant.

## **DÉCLARATION DE CONFLITS D'INTÉRÊTS**

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts en lien avec cette publication. Aucun intérêt financier, personnel ou professionnel n'a influencé, de manière directe ou indirecte, la conduite, l'analyse ou la présentation des résultats de ce travail.

## **REFERENCES**

1. Mockenhaupt M. The current understanding of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011;7(6):803-13.  
<https://doi.org/10.1586/eci.11.66>
2. Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, et al. Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2013;133(5):1197-204.  
<https://doi.org/10.1038/jid.2012.510>

3. Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, et al. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(1):25-32.

<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.08.036>

4. Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al. HLA-B\*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(11):4134-9.

<https://doi.org/10.1073/pnas.0409500102>

5. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med*. 1994;331(19):1272-85.

<https://doi.org/10.1056/NEJM199411103311906>

6. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol*. 1993;129(1):92-6.

<https://doi.org/10.1001/archderm.1993.01680220104023>

7. Phillips EJ, Chung WH, Mockenhaupt M, et al. Drug hypersensitivity: pharmacogenetics and clinical syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3 Suppl):S60-6.

<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.046>

8. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol*. 2007;156(3):609-11.

<https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07704.x>

9. Chen P, Lin JJ, Lu CS, et al. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B\*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med*. 2011;364(12):1126-33.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009717>

10. McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, et al. HLA-A\*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med*. 2011;364(12):1134-43.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1013297>