

## Syndrome de Lyell induit par la Lamotrigine chez un enfant traité par Valproate de Sodium Lamotrigine-Induced Toxic Epidermal Necrolysis in a Child Treated with Sodium Valproate

Andriatahina HFP<sup>1,2\*</sup>, Rakotonandrasana F<sup>2</sup>, RalimalalaVN<sup>2</sup>, Harioly Nirina MO<sup>3</sup>, Ramarozatovo LS<sup>2</sup>,  
Rapelanoro Rabenja F<sup>2</sup>, Ranaivo IM<sup>1</sup>

1. Service de Dermatologie, Hôpital Place Kabary, Antsiranana Madagascar
2. Service de Dermatologie, Hôpital Joseph Raseta Befelatanana, Antananarivo Madagascar
3. Service des Urgences et Réanimation, CHU Tanambao, Antsiranana Madagascar

\*Auteur correspondant : Herin'Ny Fitiavana Princia Andriatahina  
andriaprinca@gmail.co

### RESUME

**Introduction :** Le syndrome de Lyell, ou nécrolyse épidermique toxique, est une toxidermie bulleuse grave du spectre syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique. Rare chez l'enfant, il constitue une urgence dermatologique. La lamotrigine est un antiépileptique associé à risque de nécrolyse épidermique toxique, particulièrement en association avec le valproate. Nous rapportons ce cas afin de souligner la gravité potentielle de cette association.

**Observation :** Il s'agit d'un garçon de 6 ans, suivi pour épilepsie de type absence et trouble du comportement, traité par valproate de sodium depuis 5 ans. Une lamotrigine avait été introduite 14 jours avant le début des symptômes. Le tableau débutait par un prurit plantaire devenu diffus, suivi de lésions papuleuses puis bulleuses généralisées, associées à des douleurs à la miction. L'enfant était fébrile à 39°C et présentait des bulles flasques, des érosions post-bulleuses étendues, un signe de Nikolsky positif, une chéilite érosive et une atteinte buccale. La surface cutanée atteinte était estimée à 80%. La lamotrigine et le valproate ont été arrêtés. La prise en charge reposait sur les soins de support. L'évolution était favorable, avec cicatrisation complète après quatre semaines. Le valproate a été réintroduit à cette période. À cinq mois, il persistait des dyschromies post-inflammatoires diffuses, sans lésion active.

**Conclusion :** L'arrêt immédiat du médicament suspect, les soins de support précoces et l'éducation des parents sur les signes d'alerte restent essentiels.

**Mots-clés :** enfant ; lamotrigine ; nécrolyse épidermique toxique ; syndrome de Lyell

### ABSTRACT

**Introduction:** Toxic epidermal necrolysis, also known as Lyell syndrome, is a severe bullous drug reaction belonging to the Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis spectrum. Rare in children, it represents a dermatological emergency. Lamotrigine is an antiepileptic drug associated with a risk of toxic epidermal necrolysis, particularly when combined with valproate. We report this case to highlight the potential severity of this drug combination.

**Case presentation:** A 6-year-old boy with absence epilepsy and behavioral disorders had been receiving sodium valproate for five years. Lamotrigine had been introduced 14 days before symptom onset. The condition began with plantar pruritus that became generalized, followed by papular and then generalized bullous lesions associated with painful urination. The child was febrile (39°C) and presented with flaccid bullae, extensive post-bullous erosions, a positive Nikolsky sign, erosive cheilitis, and oral mucosal involvement. The affected body surface area was estimated at 80%. Lamotrigine and valproate were discontinued. Management consisted of supportive care. The outcome was favorable, with complete healing within four weeks. Valproate was reintroduced after four weeks. At five-month follow-up, diffuse post-inflammatory dyschromia persisted without active lesions.

**Conclusion:** Immediate withdrawal of the suspected drug, early supportive care, and parental education regarding warning signs remain essential.

**Keywords:** child, lamotrigine, Lyell syndrome, toxic epidermal necrolysis

## INTRODUCTION

---

Le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (SJS/TEN) constituent un spectre de réactions cutanéomuqueuses sévères, rares mais potentiellement mortelles. Ces affections sont caractérisées par une nécrose kératinocytaire massive responsable d'un décollement épidermique, de bulles flasques, d'érosions douloureuses et d'une atteinte muqueuse fréquente [1]. La classification repose principalement sur l'étendue du décollement cutané : moins de 10% de la surface corporelle pour le syndrome de Stevens-Johnson, 10 à 30% pour les formes de chevauchement, et plus de 30% pour la nécrolyse épidermique toxique ou syndrome de Lyell [2].

Chez l'enfant, ces toxidermies sévères sont moins fréquentes que chez l'adulte, mais elles peuvent engager le pronostic vital et entraîner des séquelles cutanées, muqueuses, oculaires ou psychologiques [3]. Les données pédiatriques restent limitées, et les recommandations thérapeutiques spécifiques à l'enfant sont encore moins nombreuses que chez l'adulte [4].

Les médicaments sont les principaux déclencheurs des SJS/TEN. Chez l'enfant, les antibiotiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les antiépileptiques sont fréquemment impliqués, notamment dans les contextes de pathologie convulsive [5,6]. La lamotrigine est un antiépileptique bien connu pour son risque de réactions cutanées sévères, particulièrement durant les premières semaines de traitement [7]. L'association lamotrigine-valproate mérite une attention particulière. Le valproate peut diminuer le métabolisme de la

lamotrigine, augmenter son exposition systémique et favoriser la survenue d'effets indésirables cutanés sévères [7]. Dans une revue internationale de pharmacovigilance pédiatrique, la majorité des cas de SJS/TEN associés à la lamotrigine survenaient dans les huit premières semaines de traitement, avec un délai médian d'apparition de 15 jours [7].

Un cas de syndrome de Lyell chez un enfant malgache de 6 ans, survenu deux semaines après l'introduction de la lamotrigine chez un patient traité au long cours par valproate est rapporté.

## OBSERVATION

---

Il s'agit d'un garçon de 6 ans, vu en consultation dans le nord de Madagascar pour un prurit de la région plantaire, devenu secondairement diffus. Une semaine après le début du prurit, l'enfant présentait des lésions papuleuses puis des lésions bulleuses généralisées, associées à des douleurs à la miction. L'enfant était suivi pour épilepsie de type absence et trouble du comportement. Il recevait du valproate de sodium depuis 5 ans. Une lamotrigine était récemment introduite, à la dose de 0,15 mg/kg, 14 jours avant l'apparition des premiers symptômes cutanés. D'autres traitements étaient administrés mais après le début du prurit et des lésions cutanées tels que prednisolone, hydrocortisone, azithromycine, bétaméthasone,

vitaminothérapie et autres traitements symptomatiques.

À l'examen clinique, l'enfant était fébrile à 39°C. L'atteinte cutanée était diffuse, estimée à environ 80% de la surface corporelle. Les lésions associaient des macules érythémato-violacées, des bulles flasques, des érosions post-bulleuses étendues et des zones de décollement épidermique. Le signe de Nikolsky était positif. L'atteinte du visage était marquée par des lésions érosives et croûteuses, une chéilite importante, des croûtes péri-orales et une atteinte de la muqueuse buccale. Le cou et le tronc présentaient de larges nappes érosives, rouges, douloureuses et suintantes, avec des lambeaux épidermiques périphériques (Figure 1). Le dos et l'abdomen présentaient des plages érythémato-violacées diffuses, associées à des zones d'érosion et de décollement. Les douleurs à la miction faisaient suspecter une atteinte muqueuse génitale ou urétrale. Le bilan biologique identifiait un syndrome inflammatoire biologique, sans atteinte rénale, hépatique ou hydro-électrolytique significative.

Devant l'atteinte cutanée supérieure à 30%, le décollement épidermique, les bulles flasques, le signe de Nikolsky positif, la fièvre, l'atteinte muqueuse et la chronologie médicamenteuse, le diagnostic de syndrome de Lyell, probablement induite par la lamotrigine, était retenu. La lamotrigine et le valproate ont été arrêtés. L'enfant était

hospitalisé en dermatologie. La prise en charge s'était reposée sur l'arrêt des médicaments suspects, une surveillance clinique rapprochée, les antalgiques, la réhydratation, les soins locaux quotidiens, les soins buccaux et une antibiothérapie par amoxicilline-acide clavulanique adaptée au poids.



**Figure 1** : Érosions étendues du tronc vues de face, à fond rouge vif, avec décollement épidermique périphérique



**Figure 2** : Séquelles pigmentaires résiduelles du dos à 5 mois

L'évolution était progressivement favorable. Après environ une semaine d'hospitalisation, les lésions étaient moins suintantes, avec assèchement progressif des érosions et début de réépithélialisation. Les croûtes labiales et cervicales persistaient, mais l'état cutané général s'améliorait. L'enfant est sorti après deux semaines d'hospitalisation. À quatre semaines du début de l'épisode, la cicatrisation cutanée était complète, sans nouvelle lésion active. Le valproate de sodium a été repris à cette période. À cinq mois, l'examen notait des dyschromies post-inflammatoires diffuses du tronc et du dos, faites de macules hyperpigmentées et hypopigmentées, sans signe de récurrence (Figure 2).

## DISCUSSION

Le syndrome de Lyell représente la forme la plus sévère du spectre SJS/TEN. Le diagnostic est essentiellement clinique, devant l'association d'un contexte médicamenteux compatible, d'une fièvre, de lésions cutanées douloureuses, de bulles flasques, d'un décollement épidermique, d'un signe de Nikolsky positif et d'une atteinte muqueuse [1].

Dans cette observation, l'atteinte cutanée était estimée à 80% de la surface corporelle, ce qui classe le tableau dans la nécrolyse épidermique toxique. L'atteinte muqueuse buccale et labiale, associée aux douleurs à la miction, renforce également le diagnostic. L'imputabilité de la

lamotrigine apparaît très probable. Le délai entre l'introduction de la lamotrigine et le début des symptômes était d'environ 14 jours. Ce délai est très proche du délai médian de 15 jours rapporté dans une revue internationale des cas pédiatriques de SJS/TEN associés à la lamotrigine [7]. L'association au valproate constitue un élément important de ce cas. Dans la littérature, la comédication par valproate est rapportée comme un facteur associé au SJS/TEN chez les enfants traités par lamotrigine [7]. Cette association doit donc être prescrite avec prudence, avec une augmentation progressive des doses et une information claire des parents sur le risque d'éruption cutanée.

Les autres médicaments reçus par l'enfant ont été introduits après le début du prurit et des lésions cutanées. Ils paraissent donc moins susceptibles d'être responsables de l'épisode initial. Néanmoins, dans toute toxidermie sévère, la chronologie précise de tous les médicaments reçus reste indispensable pour discuter l'imputabilité.

La prise en charge du SJS/TEN repose d'abord sur l'arrêt immédiat du médicament suspect. Ce point est constant dans les recommandations internationales, qui insistent aussi sur l'importance des soins de support et d'une prise en charge multidisciplinaire [8]. Les soins de support comprennent la réhydratation, la correction des troubles hydro-électrolytiques, le contrôle de la douleur, la prévention de l'hypothermie, les soins locaux atraumatiques, les soins buccaux, la prise en charge nutritionnelle et la surveillance infectieuse [4]. Le rôle de l'antibiothérapie systématique reste discuté. Elle n'est généralement pas recommandée à titre

systématique en l'absence d'infection documentée, mais elle peut être discutée en cas de suspicion de surinfection, de contexte septique ou selon les ressources disponibles et l'état clinique du patient [9]. Dans ce cas, une antibiothérapie par amoxicilline-acide clavulanique adaptée au poids a été administrée.

Les traitements immunomodulateurs, comme les corticoïdes systémiques, les immunoglobulines intraveineuses, la ciclosporine ou les anti-TNF, restent discutés. Les études et recommandations disponibles montrent une hétérogénéité importante des pratiques, surtout chez l'enfant [4,10]. Certaines séries pédiatriques rapportent l'utilisation d'immunoglobulines, de corticoïdes ou de ciclosporine, mais les preuves restent insuffisantes pour établir un protocole unique [11]. Des travaux récents suggèrent un intérêt possible de la ciclosporine et des anti-TNF dans certaines formes sévères, mais leur place exacte chez l'enfant reste à préciser [12,13]. L'étanercept a été rapporté dans quelques cas pédiatriques de nécrolyse épidermique toxique, avec une évolution favorable, mais les données restent limitées [14]. Dans ce cas, l'évolution favorable a été obtenue sans traitement immunomodulateur spécifique, sous arrêt du médicament suspect et soins de support. Cela souligne l'importance d'une prise en charge précoce, rigoureuse et adaptée aux moyens disponibles.

Le pronostic du SJS/TEN chez l'enfant est généralement meilleur que chez l'adulte, mais les formes de nécrolyse épidermique toxique restent graves [14]. Une cohorte pédiatrique américaine a montré une mortalité globale faible chez les enfants hospitalisés pour SJS/TEN, mais plus

élevée dans les formes de nécrolyse épidermique toxique que dans les formes de Stevens-Johnson [15].

Les séquelles sont fréquentes et justifient un suivi prolongé. Elles peuvent être cutanées, pigmentaires, oculaires, muqueuses, unguéales ou psychologiques [3]. Chez ce patient, l'évolution à cinq mois était marquée par des dyschromies post-inflammatoires diffuses, sans nouvelle lésion active.

La reprise du valproate à quatre semaines de l'épisode est un point important. Dans la mesure où la lamotrigine était le médicament le plus suspect, la reprise du valproate seul peut être envisagée si le bénéfice neurologique est important et si aucune alternative n'est préférable. Cette reprise doit rester prudente, avec surveillance clinique étroite et mention claire de la contre-indication définitive à la lamotrigine dans le dossier du patient.

Cette observation rappelle l'importance de l'éducation thérapeutique. Les parents doivent être informés que toute éruption cutanée survenant après l'introduction d'un antiépileptique, surtout dans les premières semaines, doit conduire à une consultation rapide et à l'arrêt du médicament suspect après avis médical.

## CONCLUSION

---

Le syndrome de Lyell est une urgence dermatologique rare mais grave chez l'enfant. Dans cette observation, la chronologie de survenue, l'introduction récente de la lamotrigine, l'association au valproate, l'atteinte cutanée étendue et l'atteinte muqueuse rendent

l'imputabilité de la lamotrigine très probable. L'arrêt de la lamotrigine, l'interruption transitoire du valproate et les soins de support ont permis une évolution favorable, avec cicatrisation complète à quatre semaines. La persistance de dyschromies post-inflammatoires à cinq mois rappelle l'importance du suivi prolongé après un épisode de SJS/TEN (Syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique).

## REFERENCES

- Shah H, Parisi R, Mukherjee E, Phillips EJ, Dodiuk-Gad RP. Update on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Diagnosis and Management. *Am J Clin Dermatol* 2024;25:891-908.
- Hasegawa A, Abe R. Recent advances in managing and understanding Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *F1000Research* 2020;9:F1000 Faculty Rev-612. <https://doi.org/10.12688/f1000research.24748.1>
- Creighton R, Gupta S, Langille C, Sutherland A. Diagnosis and management of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in pediatric patients: a systematic review of clinical guidelines and consensus statements. *Pediatr Dermatol* 2026 May-Jun;43(3):579-89.
- McPherson T, Exton LS, Biswas S, Creamer D, Dziewulski P, Newell L et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in children and young people, 2018. *Br J Dermatol* 2019;181:37-54.
- Liotti L, Caimmi S, Bottau P, Bernardini R, Cardinale F, Saretta F et al. Clinical features, outcomes and treatment in children with drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Acta Bio-Medica Atenei Parm* 2019;90:52-60.
- Abtahi-Naeini B, Dehghan M-S, Paknazar F, Shahmoradi Z, Faghihi G, Sabzghabae AM et al. Clinical and Epidemiological Features of Patients with Drug-Induced Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Iran: Different Points of Children from Adults. *Int J Pediatr* 2022;2022:8163588.
- Egunsola O, Star K, Juhlin K, Kardaun SH, Choonara I, Sammons HM. Retrospective review of paediatric case reports of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with lamotrigine from an international pharmacovigilance database. *BMJ Paediatr Open* 2017;1:e000039.
- Pisano C, Brown M, Jambusaria A. A comparison of international treatment guidelines for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Int J Dermatol* 2023;62:397-403.
- Rahman A, Tabassum S, Ayub F, Khan A, Tahir A, Sonawalla A et al. Paediatric Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: patterns and outcomes in a retrospective Pakistani cohort. *BMJ Paediatr Open* 2025;9:e003984.
- Chang H-C, Wang T-J, Lin M-H, Chen T-J. A Review of the Systemic Treatment of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Biomedicines* 2022;10:2105.
- Güvenir FA, Çayhan VS, Balci SK, Dere R, Çelik HI, Emeksiz S et al. Evaluation of clinical features and treatment modality of pediatric patients with Steven Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: a single-center experience. *Turk J Med Sci* 2025;55:461-9.
- Martinez Villarreal JD, Cardenas-de la Garza JA, Ionescu M-A, Tatu AL, Busila C, Mokni M et al. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Review of Current Management and Innovative Therapies. *Int J Dermatol* 2025;64:1164-72.
- Dewi ST, Qomariah LN, Sarkowi WK, Puspitasari M, Khalidah M, Anggatama M et al. Combination of cyclosporine A and methylprednisolone to treat pediatric Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis overlap syndrome. *Dermatol Rep* 2023;15:9656.
- Jeong MS, Choi YY, Ahn YH, Lee K, Park JS, Suh DI. Etanercept treatment for pediatric toxic epidermal necrolysis induced by deflazacort: a case report and literature review. *Front Immunol* 2024;15:1342898.
- Antoon JW, Goldman JL, Shah SS, Lee B. A Retrospective Cohort Study of the Management and Outcomes of Children Hospitalized with Stevens-Johnson Syndrome or Toxic Epidermal Necrolysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:244-250.e1.