

SYNDROMES DE STEVENS-JOHNSON ET DE LYEEL APRÈS LA PRISE DE RIFAMPICINE-ISONIAZIDE CHEZ 8 MALADES INFECTÉS PAR LE VIH AU TOGO

P. PITCHE, T. MOUZOU, C. PADONOU, K. TCHANGAI-WALLA

Med Trop 2005 ; 65 : 359-362

RÉSUMÉ • Les toxidermies sont des accidents fréquents chez les patients infectés par le VIH. Parmi ces toxidermies, le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET) ou syndrome de Lyell, constituent des formes graves du fait de leur mortalité. Nous rapportons 8 cas de SSJ/NET, induits par l'association rifampicine-isoniazide chez les patients infectés par le VIH, observés en milieu hospitalier à Lomé (Togo). Il s'agissait de 5 hommes et 3 femmes dont l'âge moyen était de 28 ans. Tous les malades étaient au stade de sida. Nous avons observé 3 cas de SSJ, et 5 cas de NET. La toxidermie était survenue dans 6 cas au cours de l'initiation du traitement dans un délai moyen de 16 jours. Dans deux cas l'éruption apparaissait respectivement 6 jours et 8 jours après le début de traitement pour une rechute de la tuberculose. Le décollement moyen de la surface corporelle à l'admission au cours du SSJ était de 8 %, et de 55,7 % au cours de la NET. Nous avons noté 5 décès dont 4 au cours du NET. Cette étude documente la responsabilité de l'association rifampicine-isoniazide dans la survenue de SSJ/NET chez les patients infectés par le VIH. L'infection par le VIH constitue un facteur de risque de ces toxidermies au cours des traitements antituberculeux. Par ailleurs l'existence d'une infection opportuniste, témoin d'une immunodépression, pourrait constituer un facteur de mauvais pronostic au cours de ces toxidermies graves.

MOTS-CLÉS • Syndrome de Stevens-Johnson - Nécrolyse Epidermique Toxique - VIH - Rifampicine - Isoniazide.

STEVENS-JOHNSON SYNDROME AND TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS AFTER INTAKE OF RIFAMPICIN-ISONIAZID: REPORT OF 8 CASES IN HIV-INFECTED PATIENTS IN TOGO

ABSTRACT • Dermatological reactions are frequent drug-related complications in patients with HIV infection. The most serious disorders are Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN), a.k.a. Lyell's syndrome, that are potentially fatal. The purpose of this report is to describe 8 cases of SJS/TEN observed in Lomé teaching hospital (Togo) after intake of a combination of rifampicin-isoniazid by HIV-infected patients. There were 5 men and 3 women with a mean age of 28 years. All patients presented AIDS. The disorder was SJS in 3 cases and TEN in 5. In 6 cases, manifestations occurred during initiation of treatment (mean delay for onset, 16 days). In the remaining two cases, manifestations occurred 6 days and 8 days respectively after beginning treatment for recurrent tuberculosis. Mean skin detachment was 8 % in patients with SJS and 55.7 % in patients with TEN. Five patients including 4 with TEN and 1 with SJS died. This study documents incrimination of combined rifampin-isoniazid treatment in the occurrence of SJS/TEN in patients with HIV infection and confirms the severity and poor prognosis of these disorders. The presence of opportunistic infections such as pulmonary tuberculosis may be an unfavourable prognostic factor in immunocompromised patients with these severe dermatological disorders.

KEY WORDS • Stevens-Johnson syndrome - Toxic epidermal necrolysis - HIV - Rifampicin- Isoniazid.

Le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET) ou syndrome de Lyell sont des toxidermies rares mais sévères, car elles ont un mauvais pronostic (1). Ces toxidermies sont induites par plusieurs

classes de médicaments dont les anti-tuberculeux (2, 3). Les toxidermies sont relativement plus fréquentes au cours de l'infection par le VIH que dans la population générale (3, 4). En Afrique subsaharienne à cause de la prévalence élevée de la co-infection VIH et tuberculose des cas de SSJ/NET ont été déjà rapportés avec les antituberculeux, notamment la thiacétazone qui est l'antituberculeux ayant le risque le plus élevé de toxidermie sévère (5, 6). Par contre la responsabilité de l'association rifampicine-isoniazide au cours de SSJ/NET a été peu documentée (7, 8).

Ce travail avait pour objectif de rapporter 8 cas de SSJ/NET induits par l'association rifampicine-isoniazide chez des malades infectés par le VIH observés en milieu hospitalier à Lomé (Togo).

• Travail du Service de Dermatologie (P.P., Maître de conférences agrégé; C.P. Interne; K.T., Professeur, chef de service) et du Service de réanimation des brûlés (T.M., Docteur en médecine) CHU-Tokoïn, Lomé, Togo.

• Correspondance : P. PITCHE, BP 81056, Lomé, Togo • Fax 00 228 221 36 75 •

• Courriel : ppitche@yahoo.fr •

• Article reçu le 17/08/2004, définitivement accepté le 14/06/2005.

OBSERVATIONS

Nous avons observé entre 1995 et 2003, 8 cas de SSJ/NET hospitalisés dans les services de dermatologie et réanimation des brûlés du Centre Hospitalier Universitaire de Lomé (Tableau I). Le diagnostic de SSJ/NET était basé sur des arguments cliniques (érosion des muqueuses, décollement bulleux de la peau, évaluation de la surface décollée) et histologique (nécrose épidermique).

Il s'agissait de 3 femmes et 5 hommes dont l'âge moyen était de 28 ans. Tous les patients étaient au stade de sida. Il s'agissait dans 5 cas de NET et de 3 cas de SSJ. La surface moyenne de décollement cutané à l'admission au cours de SSJ était 8 %, et celle de NET était de 55,7 % (Fig. 1 et 2). Le délai moyen de survenue de l'éruption était de 16 jours dans 6 cas après l'initiation du traitement antituberculeux. Ce délai était respectivement de 6 jours et de 8 jours au cours de deux cas après la reprise du traitement lors d'une rechute de la tuberculose. Six patients avaient une neutropénie avec une lymphopénie (pour des raisons techniques le dosage des CD4 n'a pas été effectué). Cinq malades avaient une anémie ayant nécessité dans deux cas une transfusion sanguine. En dehors de la tuberculose quatre malades souffraient de diarrhée chronique ayant aggravé l'état de déshydratation au cours des cas de syndrome de Lyell ou NET. Nous avons noté une surinfection de la peau par *Staphylococcus aureus* associé à des bacilles Gram négatifs chez 6 patients. Le traitement a consisté à des mesures de réanimation (correction de troubles hydro-électrolytiques ; oxygénothérapie, aspiration), de bains antiseptiques ; la désinfection et l'humidification des muqueuses pour prévenir les infections et les synéchies, une antibiothérapie de couverture à large spectre. Nous avons noté 5 cas de décès au cours de l'hospitalisation dont 4 cas chez des patients ayant présenté la NET. Les causes de décès étaient un sepsis à *Pseudomonas aeruginosa* dans 2 cas, et une insuffisance respiratoire aiguë dans 3 cas chez des malades souffrant par ailleurs de déshydratation sévère. Un cas de syndrome sec et une uvéite antérieure ont été observés au cours de l'évolution ultérieure du seul cas de NET encore vivant. Les séquelles dyschromiques persistantes étaient notées chez tous les patients qui ont survécu.



Figure 1 - Syndrome de Lyell : décollement épidermique étendu.



Figure 2 - Atteinte des muqueuses oculaire nasale et buccale.

Tableau I - Résumé des données démographiques et cliniques des 8 cas de syndrome de Stevens Johnson (SSJ) et de nécrolyse épidermique toxique (NET) survenus chez des patients infectés par le VIH à Lomé (Togo).

Cas	Age (Ans)	Sexe	Pathologies	Diagnostic	*Surface décollée (%)	Évolution
1	29	F	Tuberculose pulmonaire	NET	42	Favorable
2	24	F	Mal de Pott, tuberculose pulmonaire	NET	60	Décès
3	35	M	Tuberculose pulmonaire	SSJ	75	Favorable
4	28	M	Miliaire tuberculeuse	NET	50	Décès
5	24	F	Tuberculose pulmonaire	SSJ	6	Décès
6	20	M	Tuberculose pulmonaire	NET	60	Décès
7	39	M	Tuberculose pulmonaire	NET	48	Décès
8	44	M	Tuberculose pulmonaire	SSJ	7	Favorable

Notes : F: sexe féminin, M: sexe masculin
* Estimation en pourcentage

DISCUSSION

Nos 8 observations SSJ/NET induits par l'association rifampicine-isoniazide sont survenues uniquement chez des patients infectés par le VIH et sont caractérisées par un fort taux de mortalité notamment au cours du syndrome de Lyell ou nécrolyse épidermique toxique.

Pendant longtemps la toxicité cutanée des antituberculeux était dominée par la thiacétazone qui est un médicament fréquent inducteur de SSJ/NET (3, 5, 6, 9, 10). En effet la quasi-majorité des cas de toxidermies et surtout des formes graves comme les SSJ/NET survenant au cours du traitement antituberculeux lui étaient imputables. Si en Europe et aux Etats-Unis, les SSJ/NET sont essentiellement dus aux sulfamides anti-infectieux et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, en Afrique subsaharienne les médicaments fréquemment en cause au cours de ces toxidermies, en dehors de sulfamides, sont les antituberculeux surtout la thiacétazone (3, 4, 9, 10). Dans la seule grande série de SSJ/NET rapportée en Afrique subsaharienne, Mame-Thiemo *et Coll* avaient noté que 24 des 38 patients souffrant de la NET au Sénégal étaient dus à ce médicament. La gravité des SSJ/NET d'une part et le risque élevé de toxidermie induite par cette molécule (qui est par ailleurs bactériostatique) d'autre part ont conduit plusieurs pays africains à exclure la thiacétazone dans les régimes de traitement de la tuberculose. Ce qui est le cas au Togo où ce médicament n'est plus utilisé depuis 1996.

En dehors de la thiacétazone, les toxidermies sévères ont été peu rapportées pour d'autres antituberculeux comme la rifampicine et l'isoniazide (7, 8, 11, 12). Pourtant la rifampicine fait partie du groupe de médicaments usuels ayant un risque élevé de toxidermie (13). En effet ces médicaments peuvent induire toutes les formes de toxidermies depuis les formes mineures (exanthèmes maculo-papuleux) jusqu'aux formes graves et mortelles comme les SSJ/NET. En Europe, une étude cas-témoin avait montré que 7% de patients souffrant de SSJ/NET étaient infectés par le VIH alors que la prévalence de l'infection par VIH ne dépassait pas 0,5% dans la population générale au cours de la période de l'étude (4). Dans une autre étude, le risque de survenue de SSJ/TEN au cours du traitement par le triméthoprime-sulfaméthoxazole était estimé à 26 cas par million de personnes exposées dans la population générale contre 980 cas par million chez les personnes infectées par le VIH (14). Plusieurs études africaines confirment ce fait (4, 6, 9). En effet, dans la série de Nunn *et coll.* au Kenya, 20% de patients infectés par le VIH et traités pour tuberculose avaient une toxidermie contre 1% pour les patients VIH négatifs recevant le même régime médicamenteux (6). En Zambie, 55% des enfants infectés par le VIH et traités pour tuberculose ont développé une toxidermie contre 9% dans le groupe des enfants séronégatifs (5). Cette fréquence était au Cameroun de 9% *versus* 2% (3). L'explication de ce sur-risque lié à l'infection par le VIH n'est pas connue; certains auteurs ont évoqué l'hypothèse d'induction d'une acétylation lente chez les patients VIH (15). Mais cette hypothèse n'est pas confirmée par tous les auteurs, et il semble que le VIH pourra jouer un rôle intrinsèque indépendamment de l'état immu-

naire du patient (16). Les toxidermies dues à l'association rifampicine-isoniazide sont essentiellement mineures, les cas de toxidermies graves sont rares (7-12). La faible fréquence des toxidermies graves dues à ces deux médicaments est rassurante quand on connaît l'utilité et l'efficacité de ces molécules dans la prise en charge de la tuberculose dont la prévalence est parallèle à celle du VIH en Afrique subsaharienne.

Les syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell sont considérés actuellement comme deux spectres d'une même affection, avec un continuum sur le gradient de sévérité (17, 18). En effet, ces deux syndromes, contrairement à l'érythème polymorphe, sont presque exclusivement induits par un médicament (18). Cliniquement c'est l'étendue du décollement de la surface corporelle qui permet de les différencier. Quand le décollement est inférieur ou égal à 10% : il s'agit du SSJ; quand il est supérieur ou égal à 30% : c'est la NET; entre 10 et 30% il s'agit de la forme frontière ou *overlap syndrome* (19). Tous nos cas de SSJ/NET répondaient aux critères de classification internationale (19). La méthode d'imputabilité médicamenteuse utilisée était celle préconisée par la pharmacovigilance française (20). Dans notre série, il était difficile de discriminer les deux produits car ils sont combinés dans un seul comprimé et les deux médicaments sont potentiellement inducteurs de SSJ/NET.

Le taux de mortalité au cours de la NET noté dans notre série est plus élevé par rapport à ceux rapportés par les études des pays du Nord qui se situe entre 25 et 30% (1, 21). Mais ce taux est comparable à celui retrouvé par la majorité d'auteurs en Afrique subsaharienne: 60 à 91% dans les séries de plus de 5 cas (3, 5, 9). Le fort taux de mortalité observé dans les études africaines peut être expliqué par plusieurs facteurs. En effet, compte tenu des difficultés d'accessibilité (économique et géographique) aux centres de soins modernes, les malades consultent souvent tardivement dans les services spécialisés; par ailleurs les structures de soins ne sont pas nécessairement adaptées (absence de réanimation dermatologique, équipements archaïques) pour la prise en charge efficiente de ce type d'affections (5, 9). De même, le non respect des règles d'hygiène et par la famille des malades et par le personnel soignant, dans un environnement tropical, ne permet pas de lutter efficacement contre les surinfections cutanées dans les hôpitaux chez ce genre de malades très exposés. En dehors de la sous médicalisation des pays africains, avec tous les problèmes de la qualité de la prise en charge que cela engendre, la forte mortalité de la NET observée dans ces pays est aussi, probablement, due en partie à la prévalence élevée de l'infection par le VIH. En effet l'immunodépression liée au VIH, avec son cortège de maladies opportunistes, fragilise les malades souffrant de SSJ/NET, et pourrait constituer un facteur de mauvais pronostic au cours de SSJ/NET (3, 9). Classiquement les facteurs pronostiques identifiés au cours de SSJ/NET sont l'âge, le pourcentage de peau décollée, la fonction rénale et l'atteinte pulmonaire (22, 23). En pratique l'identification du médicament responsable est une démarche importante car son éviction rapide est un facteur de bon

pronostic au cours de l'évolution de SSJ/NET (24). En effet malgré les avancées importantes obtenues ces dernières années dans la compréhension de la physiopathologie de ces affections (25), en dehors de la qualité des mesures de réanimation et des soins locaux, il n'existe pas encore de traitement spécifique efficace et validé de SSJ/NET (25, 26). Le coût des traitements par les immunoglobulines intraveineuses proposées par certaines équipes des pays du Nord est inaccessible pour les malades en Afrique subsaharienne.

RÉFÉRENCES

- 1 - ROUJEAU JC, STERN RS - Severe cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; **331** : 1272-1285.
- 2 - DUKES CS, SUGARMAN J, CEGIELSKI JP *et Coll* - Severe cutaneous hypersensitivity reactions during treatment of tuberculosis in patients with HIV infection in Tanzania. *Trop Geogr Med* 1992; **44** : 308-311.
- 3 - KUABAN C, BERCIÓN R, KOULLA-SHIRO S - HIV seroprevalence rate and incidence of adverse skin reaction in adults with pulmonary tuberculosis receiving thiacetazone free anti-tuberculosis treatment in Yaoundé, Cameroon. *East Afr Med J* 1997; **74** : 474-477.
- 4 - ROUJEAU JC, KELLY J, NALDI L *et Coll* - Medication use and risk of Stevens-Johnson syndrome or Toxic Epidermal Necrolysis. *N Engl J Med* 1995; **333** : 1600-1607.
- 5 - CHINTU C, LUO C, BHAT G *et Coll* - Cutaneous hypersensitivity reactions due to Thiacetazone in the treatment of tuberculosis in Zambian children infected with HIV-1. *Arch Dis Child* 1993; **68** : 665-668.
- 6 - NUNN P, KIBUGA D, GATHUA S *et Coll* - Cutaneous hypersensitivity reactions due to thiacetazone in HIV seropositive patients treated for tuberculosis. *Lancet* 1991; **337** : 627-630.
- 7 - PRAZUCK T, FISH A, SIMONNET F, NOAT G - Lyell's syndrome associated with rifampicin therapy of tuberculosis in an AIDS patient. *Scand J Infect Dis* 1990; **22** : 629.
- 8 - OKANO M, KITANO Y, IGARASHI T. Toxic epidermal necrolysis due to rifampicin. *J Am Acad Dermatol* 1987; **17** : 303-304.
- 9 - MAME THIerno D, ON S, THIerno NDIAYE S, NDIAYE B - Syndrome de Lyell au Sénégal : responsabilité de la thiacétazone. *Ann Dermatol Venereol* 2001; **128** : 1305-1307.
- 10 - OKWERA A, JOHNSON JL, VJECHA MJ *et Coll* - Risk factors for adverse drug-reactions during thiacetazone treatment of pulmonary tuberculosis in HIV-infected adults. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; **1** : 441-445.
- 11 - NYIRENDA R, GILL GV - Stevens-Johnson syndrome due to rifampicin. *Br Med J* 1977; **2** : 1189.
- 12 - WIRIMA JJ HARRIES AD - Stevens-Johnson syndrome during anti-tuberculosis chemotherapy in HIV seropositive patients: report of six cases. *East Afr Med J* 1991; **68** : 64-66.
- 13 - ZURCHER J, KREBS A - Cutaneous drug reactions. An integral synopsis of today's systemic drugs, 2nd ed. Karger, Basel 1992.
- 14 - SAIAG P, CAUMES E, CHOSIDOW O - Drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome) in patients infected with human immunodeficiency virus. *J Am Acad Dermatol* 1992; **26** : 567-574.
- 15 - FURET Y, BECHTEL Y, Le GUELLEC C *et Coll* - Clinical relevance of N-acetyltransferase type 2 (NAT 2) genetic polymorphism. *Thérapie* 2002; **57** : 427-431.
- 16 - CARR A, SWANSON C, PENNY R, COOPER DM. Clinical and laboratory markers of hypersensitivity to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia and AIDS. *J Infect Dis* 1993; **167** : 180-185.
- 17 - BACHOT N, ROUJEAU JC. Differential diagnosis of severe cutaneous drug eruptions. *Am J Clin Dermatol* 2003; **4** : 561-572.
- 18 - AUQUIER-DURANT A, MOCKENHAUPT M, NALDI L *et Coll* - Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol* 2002; **138** : 1019-1024.
- 19 - BASTUJI-GARIN S, RZANY B, STERN RS *et Coll* - Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome and Erythema Multiforme. *Arch Dermatol* 1993; **129** : 92-96.
- 20 - BEGAUD B, EVREUX JC, JOUGLARD J, LAGIER G - Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie* 1985; **40** : 111-118.
- 21 - SCHÖPF E, STUHMER A, RZANY B *et Coll* - Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. An epidemiologic study from West Germany. *Arch Dermatol* 1991; **127** : 839-842.
- 22 - LEBARGY F, WOLKENSTEIN P, GISSELRECHT M *et Coll* - Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: a prospective clinical study. *Intensive Care Med* 1997; **23** : 1237-1244.
- 23 - BASTUJI-GARIN S, FOUCHARD N, BERTOCCHI M *et Coll* - Scorten: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000; **115** : 149-153.
- 24 - GARCIA-DOVAL I, LE CLEACH L, BOCQUET H *et Coll* - Toxic Epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. Does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol* 2000; **136** : 323-327.
- 25 - VIARD I, WEHRLI P, BULLANI R *et Coll* - Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of cd95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998; **282** : 490-493.
- 26 - BACHOT N, REVUZ J, ROUJEAU JC - Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a prospective non-comparative study showing no benefit on mortality or progression. *Arch Dermatol* 2003; **139** : 33-36.