

Syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique en milieu hospitalier à Lomé (Togo) : étude rétrospective de 89 cas

Saka B, Kombaté K, Mouhari-Toure A, Akakpo S, Tchangai-Walla K, Pitché P

Service de dermatologie, CHU Tokoin, Lomé, Togo

Med Trop 2010; **70** : 255-258

RÉSUMÉ • *Objectifs*. Documenter les aspects épidémiologiques, évolutifs et étiologiques des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et de nécrolyse épidermique toxique (NET) observés en milieu hospitalier à Lomé (Togo). *Méthode*. Il s'agissait d'une étude rétrospective portant sur les cas de SSJ/NET enregistrés au Centre Hospitalier Universitaire de Lomé de janvier 2002 à avril 2009. *Résultats*. Nous avons recensé 89 cas de SSJ/NET (76 cas de SSJ, 9 cas de NET et 4 cas de la forme de transition). L'âge moyen de nos patients était de $30,3 \pm 13,4$ ans et le sex-ratio (H/F) de 0,7. La sérologie VIH était positive chez 41 (54,6%) des 75 patients chez qui elle avait été réalisée. Il s'agissait de 36 cas de SSJ, 3 cas de NET et 2 cas de la forme de transition. Nous avons noté 9 décès (4 SSJ, 4 NET et un cas de la forme de transition) dont 6 étaient infectés par le VIH. Les séquelles étaient la cécité (3 cas), le syndrome sec modéré (1 cas), les synéchies vaginales (2 cas), les synéchies des commissures labiales (1 cas) et un cas de cicatrices hypertrophiques. Les principaux médicaments en cause étaient : les sulfamides anti-infectieux (50,6%) suivis de la névirapine (23,6%), des anti-inflammatoires non stéroïdiens (5,6%) et des antiépileptiques (3,4%). *Discussion*. Nos résultats documentent la fréquence de la névirapine parmi les nouveaux médicaments inducteurs de ces affections en Afrique en dehors des sulfamides anti-infectieux. En effet, avec l'accès aux antirétroviraux dans les pays en Afrique subsaharienne, les praticiens doivent prendre en compte ces données dans le suivi des malades.

MOTS-CLÉS • Syndrome de Stevens-Johnson. Nécrolyse épidermique toxique. VIH. Togo.

STEVENS-JOHNSON SYNDROME AND TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS IN A TEACHING HOSPITAL IN LOMÉ, TOGO: RETROSPECTIVE STUDY OF 89 CASES

ABSTRACT • *Objectives*. The purpose of this study was to document epidemiological features, outcomes, and aetiologies of Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) in a teaching hospital in Lomé, Togo. *Method*. A retrospective study of patients with SJS/TEN treated from January 2002 to April 2009 in a teaching hospital in Lomé was conducted. *Results*. During the study period, 89 patients were treated for SJS/TEN, i.e., SJS in 76 cases, TEN in 9, and overlapping SJS/TEN in 4. Mean age was 30.3 ± 13.4 years and sex ratio (M/F) was 0.7. Serological testing for HIV was carried out in 75 patients and was positive in 41 (54.6%) including 36 patients with SJS, 3 with TEN and 2 with overlapping SJS/TEN. A total of 9 patients died including 4 with SJS, 4 with TEN and one with overlapping SJS/TEN. Six of the patients who died were HIV-infected. Complications included blindness in 3 cases, moderate dry eye syndrome in 1, vaginal synechiae in 2, synechiae of labial commensures in 1, and hypertrophic scars in 1. Antibacterial sulphonamides (50.6%) were the most commonly implicated drugs followed by nevirapine (23.6%), non-steroidal anti-inflammatory drugs (5.6%), and anti-epileptic medications (3.4%). *Discussion*. Our results also document the high frequency of nevirapine as a new SJS/TEN cause unrelated to antibacterial sulphonamides. With increasing access to HIV medication in sub-Saharan Africa countries, practitioners should take these data into account for patient monitoring.

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

Les toxidermies sont des effets indésirables cutanés des médicaments. Le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET) constituent des toxidermies graves pouvant entraîner le décès et sont caractérisés par un décollement étendu de l'épiderme et des érosions des membranes muqueuses (1). Ce sont des affections rares (2), avec une incidence plus élevée chez les personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) que dans la population générale (3, 4). Par ailleurs depuis l'avènement des multithérapies antirétrovirales, il existe un risque supplémentaire de la survenue de ces affections lié à la toxicité de certains de ces médicaments (5, 6). La plupart des études ayant été consacrées à ces affections en Afrique subsaharienne ont été réalisées avant l'ère de la vulgarisation des antirétroviraux (7, 8). Notre étude a eu pour objectifs de documenter les aspects épidémiologiques, évolutifs et étiologiques des SSJ/NET dans le contexte de la pandémie du VIH et de la vulgarisation des multithérapies antirétrovirales au Togo.

Malades et méthode

Il s'agissait d'une étude rétrospective portant sur les cas de SSJ/NET vus et/ou hospitalisés dans les services de dermatologie et de réanimation des brûlés du CHU de Lomé de janvier 2002 à avril 2009. Tous les malades vus et/ou hospitalisés pour SSJ/NET ont été examinés par un dermatologue pour poser le diagnostic et évaluer la surface cutanée décollée à l'entrée. Les variables étudiées étaient : les données démographiques (âge, sexe), cliniques (surface cutanée décollée, atteinte des muqueuses, durée d'hospitalisation, terrain associé, évolution), et étiologiques (le ou les médicaments en cause). La sérologie VIH n'a pas été systématiquement réalisée. Tous les cas de SSJ/NET inclus dans notre étude répondaient aux critères de classification internationale (9). Ainsi, nous avons parlé de SSJ lorsque le décollement épidermique atteignait moins de 10% de la surface cutanée, de NET au dessus de 30% et de la forme de transition entre 10 et 30%. Les critères d'imputabilité médicamenteuse utilisés dans le service pour rechercher le médicament en cause sont ceux de la pharmacovigilance Française (10). Nous avons retenu en priorité le ou les médicaments à haut risque de SSJ/NET selon les données du SCAR-Study (3) et de l'EuroSCAR-Study (11).

• Correspondance : barthelemysaka@yahoo.fr

• Article reçu le 01/01/2009, définitivement accepté le 23/02/2010.

Résultats

Durant la période de notre étude, 89 cas de SSJ/NET dont 76 cas de SSJ, 9 cas de NET et 4 cas de la forme de transition ont été recensés. La moyenne de la surface cutanée décollée était de $4,5 \pm 2,09\%$ pour le SSJ, $15,3 \pm 3,69\%$ pour la forme de transition et $40,0 \pm 2,08\%$ pour la NET. L'âge moyen de nos patients était de $30,3 \pm 13,4$ ans (extrêmes: 5 mois et 70 ans) et le sex-ratio (H/F) de 0,7. Soixante et onze (79,8%) des 89 patients avaient un âge compris entre 20 et 49 ans. La sérologie VIH était positive chez 41 (54,6%) des 75 patients chez qui elle avait été réalisée. Il s'agissait de 36 cas de SSJ, 3 cas de NET et 2 cas de la forme de transition.

Sur les 89 patients, 70 étaient hospitalisés contre 19 qui étaient vus seulement en consultation.

La durée moyenne d'hospitalisation était de $15,6 \pm 7,99$ jours (extrêmes : 4 jours et 45 jours). Nous avons noté 9 décès (4 cas de SSJ, 4 cas de NET et un cas de la forme de transition) dont 6 étaient infectés par le VIH, parmi lesquels trois souffraient d'une toxoplasmose cérébrale; les principales causes de décès étaient les chocs hypovolémiques et septiques (tableau 1).

Les malades guéris étaient perdus de vue après un délai moyen de suivi de 3 mois (extrêmes : 2 semaines et 18 mois). Nous avons noté 3 cas de cécité, 2 cas de synéchies vaginales et un cas de synéchies des commissures labiales au cours du SSJ; un cas de syndrome sec modéré au cours de la NET et un cas de cicatrices hypertrophiques au cours de la forme de transition.

Les sulfamides anti-infectieux et la névirapine étaient les principaux médicaments en cause de SSJ/NET, aucun médicament n'a été retrouvé dans 6 cas de SSJ et 2 cas de NET (tableau 2). Deux patients infectés par le VIH et ayant souffert de SSJ avaient pris simultanément la névirapine et un sulfamide anti-infectieux posant le problème d'imputabilité médicamenteuse.

Discussion

Notre travail nous a permis de documenter les aspects épidémiologiques, évolutifs et étiologiques des cas de SSJ/NET en milieu hospitalier à Lomé. L'étude montre une relative fréquence des SSJ/NET, et parmi les médicaments inducteurs de ces toxidermies la névirapine tient une place importante à côté des sulfamides anti-infectieux. Notre étude est intéressante par le nombre de cas induits par les antirétroviraux. Ces aspects sont liés à l'incidence élevée de l'infection à VIH dans le pays, mais aussi et surtout à l'accessibilité aux multithérapies antirétrovirales. En effet, la prévalence de l'infection à VIH dans le pays en 2008 était de 3,2%, et la couverture thérapeutique en médicaments antirétroviraux est passée de

Tableau 2. Médicaments en cause de SSJ/NET dans notre étude.

Médicaments en cause	Effectif	Fréquence (%)
Sulfamides anti-infectieux	45	50,6
Névirapine	21	23,6
AINS	5	5,6
Antiépileptiques	3	3,4
Analgésiques	2	2,3
Sulfamides/Névirapine	2	2,3
Aminopénicillines	1	1,1
Médicament chinois	1	1,1
Infusions	1	1,1
Non retrouvé	8	8,9
Total	89	100

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

3% en 2002 à 41,7% en 2008 (12). D'autres études portant sur ces SSJ/NET en Afrique subsaharienne ont noté la présence d'un nombre élevé de personnes infectées par le VIH (7, 8). Contrairement aux séries africaines, les cas de SSJ/NET sur terrain VIH sont négligeables en Europe (3, 5). Ceci s'explique par la très faible prévalence de l'infection à VIH en Europe contrairement à l'Afrique subsaharienne. Nous avons noté une prédominance féminine contrairement à la série antérieure (7). Cette prédominance féminine est également observée dans la plupart des séries européennes et asiatiques (13-16). Par ailleurs, les SSJ/NET sont survenus chez des sujets relativement jeunes dans notre étude comme dans celle de Pitché *et al.* (7). Par contre, les âges moyens rapportés dans les séries européennes et asiatiques sont plus élevés et varient de 45,4 à 52,2 ans (13-16). Les taux de mortalité notés au cours du SSJ et de la forme de transition dans notre étude sont superposables à ceux rapportés par la plupart des auteurs. Les taux de mortalité au cours de la NET dans notre étude comme dans les autres études en Afrique subsaharienne sont supérieurs à 40% (7, 8). Par contre, les taux de mortalité rapportés au cours de la NET en Europe et en Asie sont plus bas et varient entre 6,2 et 29,5% (13, 14, 16). La sous-médicalisation en Afrique subsaharienne (retard de consultation, structures de soins et de réanimation archaïques ou inadaptées) et les problèmes d'accessibilité financière des malades aux traitements adéquats expliquent ce contraste. Fait caractéristique des séries africaines, tous les patients décédés au cours du SSJ, aussi bien dans notre étude que dans celle de Pitché *et al.* (7), étaient infectés par le VIH, et la majorité souffraient d'une infection opportuniste (100% dans la série de Pitché *et al.* (7), 50% dans notre série). De même, les malades décédés au cours de la NET au Sénégal comme au Togo étaient également majoritairement infectés par le VIH (80% au Sénégal (8), 100% dans la série de Pitché *et al.* (7) et 33,3% dans notre étude). Ces résultats montrent qu'en dehors de la sous-médicalisation et de la pauvreté des pays africains, l'infection à VIH avec son cortège de maladies opportunistes constitue un facteur de mauvais pronostic au cours des SSJ/NET. En effet, l'immunodépression induite par le VIH et ses maladies opportunistes fragilisent les

Tableau 1. Décès et causes de décès au cours des SSJ/NET.

Evolution	SSJ	NET	Forme de	
	n=76 (%)	n=9 (%)	n=4 (%)	n=89 (%)
Décès	4 (5,3)	4 (44,4)	1 (25)	9 (10,1)
VIH négatif	0	3	0	3
VIH positif	2	0	1	3
VIH positif + Toxoplasmose cérébrale	2	1	0	3
Causes de décès				
Choc hypovolémique	0	4	0	4
Choc septique	3	0	1	4
Décompensation de la tare sous-jacente	1	0	0	1

SSJ : syndrome de Stevens-Johnson; NET : nécrolyse épidermique toxique; VIH : virus de l'immunodéficience humaine

Tableau 3. Principaux médicaments en cause de SSJ/NET selon les séries.

Rang	Notre étude (Togo) 2002-2009	Pitché <i>et al.</i> (7) (Togo) 1992-2001	Halevy <i>et al.</i> (19) (Europe/Israël) 1997-2001	Yamane <i>et al.</i> (16) (Japon) 2000-2006	Mame Thierno <i>et al.</i> (8) (Sénégal) 1995-2000	Guedry <i>et al.</i> (14) (France) 1994-2002
1	Sulfamides	Sulfamides	Antiépileptiques	Antiépileptiques	Antituberculeux	Antibiotiques
2	Névirapine	Antituberculeux	Allopurinol	Antibiotiques	Sulfamides	Antiépileptiques
3	AINS	Antiépileptiques	Cotrimoxazole	AINS et MF	Antiépileptiques	AINS
4	Antiépileptiques	Aminopénicillines	Névirapine	Allopurinol	AINS	Allopurinol

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

MF : Médicaments contre le froid

malades et constituent des facteurs de co-morbidité surtout quand on est obligé d'arrêter les sulfamides anti-infectieux et qu'on n'a pas d'alternatives disponibles car trop onéreuses pour traiter correctement ces infections.

Au cours du suivi de nos patients, les séquelles oculaires étaient les plus fréquentes et les plus graves parmi les séquelles observées (génétales, cutanées, psychologiques) (17).

Les SSJ/NET sont presque exclusivement induits par un médicament (18), et un même médicament peut être responsable de tous les grades de sévérité. Au cours de notre étude, la recherche de la cause de SSJ/NET avait abouti dans 91 % à un médicament comparable aux 92,5 % de la série de Pitché *et al.* (7). En dehors de l'étude sénégalaise, les sulfamides anti-infectieux étaient les plus fréquemment en cause de SSJ/NET dans les séries africaines, contrairement aux études européennes et japonaises où cette place est occupée par les antiépileptiques ou les antibiotiques. En seconde position dans notre étude, venait la névirapine qui était absente des autres séries en dehors de l'étude européenne multicentrique où elle occupait la 4^e place. Par ailleurs, l'allopurinol présent dans les séries européennes et asiatiques n'a pas été retrouvé dans les séries africaines. Enfin, contrairement à d'autres études africaines où les médicaments antituberculeux étaient fortement impliqués, nous n'avons pas noté de SSJ/NET induits par ces médicaments (tableau 3).

La fréquence élevée de la névirapine dans notre étude est en relation avec la progression de la couverture thérapeutique en médicaments antirétroviraux dans le pays (12). Et la névirapine fait partie du protocole de première ligne le plus utilisé au Togo (20). Nos résultats devraient amener les praticiens à prendre en compte la toxicité de la névirapine dans la gestion des effets secondaires des antirétroviraux dans le cadre du suivi des malades infectés par le VIH.

Aucun médicament n'avait été identifié dans 6 cas de SSJ et 2 cas de NET dans notre étude. Ces cas seraient probablement induits par un médicament traditionnel ou des infections qui n'ont pas été recherchées dans notre étude à cause de l'étroitesse de notre plateau technique. Dans les pays développés où ces problèmes techniques ne se posent pas, la recherche étiologique a mis en cause une infection à *Mycoplasma pneumoniae* au cours du SSJ (16, 21).

Conclusion

Notre étude confirme la fréquence et la sévérité des SSJ/NET chez les patients infectés par le VIH et documente la fréquence de la névirapine parmi les nouveaux médicaments inducteurs de ces affections. Nos résultats montrent qu'il faut mettre un accent important dans la formation des agents de santé dans le cadre du passage à l'échelle des interventions du programme national de prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH.

Références

- Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 331 : 1272-85.
- Rzany B, Mockenhaupt M, Baur S, Schröder W, Stocker U, Mueller J, *et al.* Epidemiology of erythema exudativum multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis in Germany (1990-1992) : structure and results of a population-based registry. *J Clin Epidemiol* 1996; 49 : 769-73.
- Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, *et al.* Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995; 333 : 1600-7.
- Gimnig JE, MacArthur JR, M'bang'ombe M, Kramer MH, Chizani N, Stern RS, *et al.* Severe cutaneous reactions to sulfadoxine-pyrimethamine and trimethoprim-sulfamethoxazole in Blantyre District, Malawi. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 74 : 738-43.
- Fagot JP, Mockenhaupt M, Bouwes-Bavinck JN, Naldi L, Viboud C, Roujeau JC. Nevirapine and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *AIDS* 2001; 15 : 1843-8.
- Rotunda A, Hirsch RJ, Scheinfeld N, Weinberg JM. Severe cutaneous reactions associated with the use of human immunodeficiency virus medications. *Acta Derm Venereol* 2003; 83 : 1-9.
- Pitché P, Padonou CS, Kombaté K, Mouzou T, Tchangai-Walla K. Syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique à Lomé (Togo) : profil évolutif et étiologique de 40 cas. *Ann Dermatol Venereol* 2005; 132 : 531-4.
- Mame Thierno D, On S, Thierno Ndiaye S, Ndiaye B. Syndrome de Lyell au Sénégal: responsabilité de la thiacétazone. *Ann Dermatol Venereol* 2001; 128 : 1305-7.
- Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993; 129 : 92-6.
- 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 : 111-8.
- Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes-Bavinck JN, *et al.* Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-Study. *J Invest Dermatol* 2008; 128 : 35-44.
- Ministère de la santé du Togo : Rapport du Programme National de Lutte contre le SIDA (PNLS-Togo). Juillet 2008, 88 pages.
- Yip LW, Thong BY, Lim J, Tan AW, Wong HB, Handa S, *et al.* Ocular manifestations and complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an Asian series. *Allergy* 2007; 62 : 527-31.
- Guedry J, Roujeau JC, Binaghi M, Soubrane G, Muraine M. Risk factors for the development of ocular complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 2009; 145 : 157-62.
- Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58 : 33-40.
- Yamane Y, Aihara M, Ikezawa Z. Analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan from 2000 to 2006. *Allergol Int* 2007; 56 : 419-25.
- Roujeau JC. Syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson. *Rev Prat* 2007; 57 : 1165-70.

18. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schröder W, Roujeau JC. 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 : 1019-24.
19. Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, Fagot JP, Bouwes-Bavinck JN, Sidoroff A, 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 : 25-32.
20. Mouhari-Touré A, Saka B, Kombaté K, Tchangaï-Walla K, Pitché P. Tolérance clinique de la combinaison fixe générique stavudine/lamivudine/névirapine (Triomune*). Etude de 297 cas au Togo. *Bull Soc Pathol Exot* 2008; 101 : 404-6.
21. Bott L, Santos C, Thumerelle C, Mars A, Deschildre A, Catteau B. Syndrome de Stevens-Johnson sévère chez l'enfant : à propos de 4 observations. *Arch Pediatr* 2007; 14 : 1435-8.



Bulletin d'abonnement

médecine *tropicale*

IRBA antenne IMTSSA

Service abonnement

Allée du Médecin colonel Eugène Jamot

Parc du Pharo, BP 60109, Marseille cedex 7

Tel. : 04 91 15 01 23 • Fax : 04 91 15 01 29 • Courriel : medtrop@imtssa.fr

NOM et Prénoms :

.....

Profession :

(ou désignation de l'Etablissement)

Adresse :

(destinataire de la Revue) :

.....

Date et Signature

Les abonnements débutent à partir du premier numéro de l'année. Ils assurent le service de six numéros par an.

Tarif d'abonnement 2010 (*Tarif unique pour tous pays, frais de port inclus*)

50 euros

Prix d'un numéro

10 euros

Règlement

• Par chèque bancaire ou postal, à l'ordre de : **Régisseur d'avances et de recettes de l'IMTSSA**, Allée du Médecin colonel Eugène Jamot, Parc du Pharo, BP 60109, Marseille cedex 7

• Par virement à : Domiciliation : **TP MARSEILLE**, n° banque : **10071**, n° guichet : **13000**, n° compte : **00001005337**, RIB **38**