



Article Original

Les Toxidermies Sévères à l'Hôpital de Référence de Talangai à Brazzaville(Congo)

Severe adverse cutaneous reactions at the Talangai Reference Hospital of Brazzaville, Congo

ES Bayonne Kombo^{1,3*}, HC Loubove², A Kanga Okandze¹, A Gathsé^{3,4}.

¹Service de Dermatologie et Maladies infectieuses, Hôpital de Référence Talangai, Brazzaville, Congo

²Service de Pédiatrie, Hôpital de Référence de Talangai, Brazzaville, Congo

³Faculté de Sciences de la Santé, Université Marien Ngouabi, Brazzaville, Congo.

⁴Service de Dermatologie, CHU Brazzaville, Congo.

*Auteur correspondant : BAYONNE KOMBO Edith Sophie, Email : sophiekb@outlook.com, B.P. 13423 Brazzaville, Congo.

Hôpital de référence de Talangai : 35 avenue des 3 martyrs, Talangai, Brazzaville, Congo

Mots clés : Toxidermie sévère, syndrome de Lyell, Syndrome de Stevens-Johnson, médicaments, Congo.

Keywords. Severe Adverse cutaneous reaction, Toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, drug, Congo.

RÉSUMÉ

Introduction. Les toxidermies sévères sont des affections graves. L'objectif était de déterminer les formes cliniques et décrire le profil étiologique et évolutif des toxidermies sévères admises dans un hôpital de district à Brazzaville, au Congo. **Patients et méthodes.** Il s'agissait d'une étude rétrospective menée de juin 2015 à mai 2019 à l'hôpital de référence de Talangai, incluant les patients hospitalisés pour toxidermie sévère répondant aux critères de l'OMS et du RegiSCAR. Les données démographiques et cliniques ont été recueillies et traitées avec Microsoft Excel 2016. **Résultats.** Dix huit patients ont été inclus d'âge moyen 31,4 ans et sex ratio 1. Quatre étaient des enfants. Les antécédents de toxidermie étaient retrouvés dans 6 cas. Il s'agissait de quatre cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (SHM), huit cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), quatre cas de nécrolyse épidermique toxique (NET) et deux cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG). Cinq patients étaient séropositifs pour le VIH. Les sulfamides étaient responsables dans 12 cas, la névirapine dans 3 cas, l'amoxicilline dans 2 cas et l'allopurinol dans un cas. La durée moyenne du séjour hospitalier était de 14 jours. Les séquelles pigmentaires étaient constatées chez 14 patients et les complications ophtalmologiques chez 3 patients. **Conclusion.** Le SSJ/NET est la forme dominante de toxidermie sévère. Les sulfamides, le plus souvent automédiqués, sont les principaux médicaments inducteurs. L'évolution est favorable en termes de mortalité. Des actions visant la limitation de l'accès aux médicaments et l'adaptation des protocoles de traitement sont à mener.

ABSTRACT

Introduction. Severe adverse cutaneous reactions are life-threatening conditions resulting from the use of systemic medications. The objectives were to determine the clinical forms and describe the etiological and evolutionary profile of severe adverse cutaneous reactions (SCAR) admitted in a district hospital in Brazzaville, Congo. **Patients and methods.** This was a retrospective study conducted from June 2015 to May 2019 at the Talangai Reference Hospital, including inpatients with SCAR, meeting the WHO's criteria and RegiSCAR criteria. Demographic and clinical data was collected and processed with Microsoft Excel 2016. **Results.** Eighteen patients were included, average age 31.4 years. Four were children. The sex ratio was 1. The history of cutaneous adverse reaction was found in 6 cases. These included four cases of drug-induced hypersensitivity syndrome (DHS), eight cases of Stevens-Johnson syndrome (SJS), four cases of toxic epidermal necrolysis (NET), and two cases of acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP). Five patients were HIV positive. Sulfonamides were responsible in 12 cases, nevirapine in 3 cases, amoxicillin in 2 cases and allopurinol in 1 case. The mean inpatient stay was 14 days. Pigmentary sequelae were found in 14 patients and ophthalmological disorders were found in 3 patients. **Conclusion.** SSJ and NET are the dominant forms of SCAR. Sulfonamides, most often in self-medication, are the main causative drugs. The evolution is favorable as regards mortality. Actions living limiting access to drugs and adaptation of treatment protocols are to be conducted.

INTRODUCTION

Les toxidermies sévères sont des affections cutanées graves dues à l'ingestion de médicaments par voie systémique. Elles regroupent le spectre syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/Nécrolyse épidermique toxique (NET) ou syndrome de Lyell, le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (SHM) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) [1]. Ce sont réactions cutanées médicamenteuses immunologiques soutenues par un mécanisme d'hypersensibilité de type IV selon de modèle de Gell et Coombs [2].

Leur incidence annuelle est faible, mais elles peuvent engager le pronostic vital et être responsables de séquelles invalidantes [1]. L'incidence du spectre SSJ/NET est estimée à deux cas par million de patients par an [1]. L'incidence de la PEAG varie d'un à cinq cas par million de patients par an [3]. L'incidence du SHM est estimée à un pour 1000 expositions aux médicaments [4]. Un diagnostic précoce et un traitement rapide de ces affections sont impératifs pour améliorer la morbidité et la mortalité. Cela implique la participation de plusieurs catégories de professionnels de la santé, tels que les dermatologues, les pédiatres, les médecins généralistes, les réanimateurs et les infirmières. Dans le but d'évaluer la gestion des toxidermies sévères que, cette étude avait pour objectifs de déterminer les formes cliniques, de décrire le profil étiologique et évolutif des toxidermies sévères admises dans un hôpital de district à Brazzaville.

PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agissait d'une étude rétrospective, transversale, réalisée de Juin 2015 à mai 2019, soit une période de cinq ans, dans deux services de l'Hôpital de Référence de Talangaï à Brazzaville, au Congo : le service de Dermatologie et Maladies infectieuses ainsi que le service de Pédiatrie. L'Hôpital de Référence de Talangaï est un établissement de santé de deuxième niveau selon la pyramide sanitaire du Congo et un hôpital de première référence pour les problèmes dermatologiques des enfants et des adultes. Il fournit une couverture sanitaire pour une population de 334.459 habitants.

La population d'étude était composée de patients reçus au service de Dermatologie et Maladies infectieuses pour une symptomatologie suggestive de toxidermie sévère et hospitalisés dans un des services de l'hôpital. Les dossiers médicaux des patients de tous âges, ayant développé une symptomatologie de SSJ/NET ou de PEAG classée "probable" ou "certaine" selon les critères de l'OMS et une symptomatologie de SHM classée "probable" ou "définie" selon la cotation du RegiSCAR ont été inclus [5,6]. La responsabilité du médicament était évaluée selon la méthode française pour le SJS/NET et la PEAG [7]. Le RegiSCAR était utilisé pour le SHM [6].

Les variables de l'étude étaient des données démographiques et cliniques. Les données démographiques étaient l'âge et le sexe. Les données cliniques étaient le service d'hospitalisation, l'existence d'antécédents de réaction cutanée aux médicaments, le médicament responsable, le délai de survenue des

symptômes (délai entre le début du traitement et l'apparition des premiers symptômes), la forme clinique de toxidermie, le statut sérologique du VIH, le type de perturbation organique, les complications, le traitement et l'évolution à 2 mois de l'épisode morbide.

Les données étaient collectées et traitées sur une base de données Microsoft Excel®2016, logée au service de Dermatologie et Maladies infectieuses. Les données quantitatives ont été exprimées en moyennes avec leur valeurs extrêmes. Les données qualitatives ont été exprimées en valeur absolue et en pourcentage.

RÉSULTATS

Population d'étude

Sur 37 patients admis au cours de cette période pour une réaction cutanée aux médicaments, 18 étaient des formes sévères. L'âge moyen des patients était de 31,6 ans (2-60). Quatre cas avaient moins de 15 ans. Le sex ratio (M/F) était de 1. Des antécédents de réactions cutanées aux médicaments étaient retrouvés dans 6 cas (33,3%). Les quatre enfants étaient hospitalisés au service de Pédiatrie et 14 cas ont été hospitalisés au service de Dermatologie et Maladies infectieuses.

Formes cliniques de toxidermie sévère

Dans l'ensemble des cas, les formes cliniques identifiées était constituées de quatre cas de SHM, huit cas de SSJ, 4 cas de NET (figure 1), et deux cas de PEAG (figure 2). Le spectre SSJ/NET représentait 66,7% des cas. Chez les enfants, les formes identifiées étaient 2 cas de SSJ et 2 cas de NET.

Les comorbidités retrouvées étaient l'hypertension artérielle chez deux patients et la goutte chez un patient. Cinq cas (27,8%) étaient séropositifs pour le VIH.



Figure 1 : Nécrolyse épidermique toxique (Syndrome de Lyell) chez une fille de 5 ans



Figure 2 : Pustulose exanthématique aigue généralisée chez une patiente de 42 ans

Profil étiologique

Les médicaments responsables de toxidermie sévère étaient les sulfamides dans 12 cas (66,7%), la névirapine dans 3 cas, l'amoxicilline dans 2 cas et l'allopurinol dans un cas (Tableau 1). Le médicament étaient prescrit par un médecin dans 10 cas (55,5%). Dans 8 cas, il s'agissait d'une automédication. Le délai moyen d'apparition des symptômes était de 12 jours (3-30).

Tableau 1 : Médicaments responsables et délai d'apparition des symptômes en fonction de la forme clinique

N°	Forme clinique	Délai (jours)	Médicaments responsables
01	SHM	30	Sulfaméthoxazole
02	SHM	21	Névirapine
03	SHM	20	Allopurinol
04	SHM	21	Névirapine
05	SSJ	8	Sulfaméthoxazole
06	SSJ	8	Névirapine
07	SSJ	12	Sulfaméthoxazole
08	SSJ	10	Sulfaméthoxazole

Tableau 1 : Médicaments responsables et délai d'apparition des symptômes en fonction de la forme clinique (suite)

N°	Forme clinique	Délai (jours)	Médicaments responsables
09	SSJ	8	Sulfaméthoxazole
10	SSJ	13	Sulfaméthoxazole
11	SSJ	8	Sulfaméthoxazole
12	SSJ	8	Sulfaméthoxazole
13	NET	7	Sulfadoxine
14	NET	7	sulfaméthoxazole
15	NET	15	sulfaméthoxazole
16	NET	14	Sulfaméthoxazole
17	PEAG	4	Amoxicilline
18	PEAG	3	Amoxicilline

SHM-Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse,

SSJ- Syndrome de Stevens Johnson,

NET-Nécrolyse épidermique toxique, PEAG- Pustulose exanthématique aigue généralisée

Profil évolutif

L'atteinte hépatique était retrouvée dans quatre cas (28,6 %). Il s'agissait de 3 sur 4 patients présentant un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse et un patient ayant développé une NET. Une atteinte rénale étaient constatée chez un patient atteint de SHM. Il n'y avait pas d'atteinte organique au cours du SSJ. La surinfection bactérienne avait compliqué la NET dans un cas pédiatrique.

Outre l'arrêt du médicament incriminé, le traitement symptomatique, associant des soins antiseptiques cutanés et/ou muqueux ainsi que des antihistaminiques, était réalisé chez tous les patients. Les corticostéroïdes systémiques étaient administrés chez 4 patients atteints du SHM. Les immunoglobulines intraveineuses n'étaient pas utilisées. Une céphalosporine de 3^{ème} génération était utilisée dans un cas.

La durée moyenne du séjour hospitalier était de 14 jours (9-24). Aucun patient n'était décédé. Le tableau 2 illustre les séquelles retrouvées.

Tableau 2 : Séquelles de toxidermie sévère chez 18 patients à l'Hôpital de Référence de Talangai

Séquelles	Effectif	Nombre par forme clinique
Troubles pigmentaires	14	SSJ (8) NET (4) PEAG (2)
Dystrophie unguéale	2	NET (2)
Kératite	2	NET (2)
Photophobie	1	NET (1)

SSJ- Syndrome de Stevens Johnson,

NET-Nécrolyse épidermique toxique,

PEAG- Pustulose exanthématique aigue généralisée.

DISCUSSION

Le spectre de SJS /TEN est la forme clinique de toxidermie la plus fréquente dans notre étude. Cette entité clinique était également la forme la plus important en Guinée, où elle représentait 92,3 % des toxidermies sévères, en Inde représentant 85,7%, et en Chine correspondant à 75,6% des toxidermies sévères [8-10]. En Pennsylvanie aux Etats Unis, la forme clinique de toxidermie sévère la plus courante était le SHM encore appelé DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), représentant 54,3% des cas [11].

Dans notre étude, les médicaments en cause de toxidermie sévère avaient été délivrés sans ordonnance dans 55,5% des cas. En effet, le marché pharmaceutique informel est de plus en plus important en Afrique subsaharienne, rendant l'accès facile aux médicaments [12,13]. Ce phénomène est aggravé par les difficultés socio-économiques des pays qui limitent l'accès aux services de santé. Les cas de toxidermie sévère survenus dans ce contexte d'automédication sont probablement des situations « évitables ».

Notre étude a montré que les sulfamides étaient les principaux médicaments imputables et que la névirapine était la deuxième cause. Les constats sont similaires en Guinée où les principaux médicaments responsables sont les sulfamides, la névirapine et les médicaments antituberculeux [8]. Au Togo, les sulfamides ont été identifiés comme principaux médicaments inducteurs de SSJ/NET, suivi de l'association isoniazide-rifampicine et de la pénicilline [14]. En Chine, en Turquie, en Corée et en Pennsylvanie aux USA, les principaux médicaments rapportés étaient les anticonvulsivants et les antibiotiques [10,11,15-16]. Une étude réalisée en Corée a révélé une plus grande responsabilité de l'allopurinol [17]. Il est clairement établi un lien entre certains médicaments et le génotype HLA pour certaines toxidermies sévères, notamment l'abacavir et HLA-B*57:01 pour le SHM, la carbamazépine et le HLA-B*57:02 pour le SSJ/NET [18]. Des spécificités régionales concernant les génotypes HLA et leur impact sur l'incidence du SSJ et de la NET ont été rapportées [19]. Des études le génotype HLA au cours des toxidermies sévères liées aux sulfamides en Afrique sub-sahariennes seraient d'un grand intérêt.

Dans cette étude, le traitement a été symptomatique et quatre cas ont nécessité une corticothérapie systémique. Il n'y avait pas de décès mais des séquelles cutanées et ophtalmologiques. Il n'y a pas de consensus pour la prise en charge des toxidermies sévères, le traitement symptomatique est la principale stratégie thérapeutique [1,19,20]. Pour le SSJ/NET, les corticostéroïdes systémiques sont parfois utilisés comme immunosuppresseurs non spécifiques, mais leur efficacité est controversée [1,2]. Les immunoglobulines intraveineuses et la ciclosporine peuvent être utilisées, mais les avantages sont également controversés [2,19]. Pour le SHM, les corticostéroïdes systémiques constituent le traitement standard [2]. Les défaillances d'organes sont les principales causes de morbidité et de mortalité au cours du SHM, avec un taux de mortalité d'environ 10% [21]. Au cours des toxidermies sévères, des taux respectifs de mortalité de 17,5% et 2,9% et a été rapporté en Corée et en Turquie [15,16]. Nos résultats semblent encourageants.

CONCLUSION

Les toxidermies sévères sont dominées par le syndrome de Stevens-Johnson/Nécrolyse épidermique toxique. Les sulfamides, le plus souvent ingérés en automédication, sont les principaux médicaments inducteurs. La prise en charge en hôpital de district a permis de limiter la mortalité. Une action avec les pouvoirs publics est nécessaire pour encadrer l'accès aux médicaments et

réviser les protocoles de traitement incluant les sulfamides.

Conflits d'intérêt : aucun.

RÉFÉRENCES

- [1]. Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Chosidow O. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *Lancet* 2017 ;28: 390.
- [2]. Chung WH, Wang CW, Dao RL. Severe cutaneous adverse drug reactions. *J Dermatol* 2006;43(7):758-66.
- [3]. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP). A clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol* 2001;28:113-119.
- [4]. Fiszenson-Albala F, Auzeire V, Mahe E, Farinotti R, Durand-Stocco C, Crickx B et al. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol* 2003;149:1018-22.
- [5]. World Health Organisation (WHO). The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment, disponible à l'URL https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficy/WHOcausality_assessment.pdf, [consulté le 22/05/2019].
- [6]. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M 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;156:609-11
- [7]. Begaud B., Evreux J, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie* 1985 ;40(2): 111-118.
- [8]. Cissé M, Tounkara TM, Diané BF, Soumah MM, Keita M, Sako FB et al. Severe Drug Eruption in Guinea Conakry. *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications* 2014 ;4:339-43.
- [9]. Sasidharanpillai S, Riyyaz N, Khader A, Rajan U, Binitha MP, Sureshan DN. Severe Cutaneous Adverse Drugs Reactions: A Clinicoepidemiological Study. *Indian J Dermatol* 2015 ; 60(1):102.
- [10]. Qiancheng D, Qinghai Z, Chen J, Xia F, Jianyun L, Jinhua H. Severe Cutaneous adverse drug reactions of Chinese inpatient: a meta-analysis. *An Bras Dermatol* 2017 ;92 (3) : 345-49.
- [11]. Zhang C, Van D, Hieu C, Craig T. Drug-induced severe cutaneous adverse reactions: Determine the cause and prevention. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019 ;123(5):483-7.
- [12]. Ouattara A. Achat de médicaments de la rue en Afrique: essai de compréhension d'un comportement « irrationnel ». *Market Management* 2009 ; 9(1) :59-73.
- [13]. Baxerres C. Pourquoi un marché informel du médicament dans les pays francophones d'Afrique ? *Politique africaine* 2011 ;123(3) :117-36.
- [14]. Pitche P, Atebo S, Gbadoe A, Bassuka-Parent A, Mouzou A, Tchangaï-Walla K. Toxidermies bulleuses et infection à VIH en milieu hospitalier à Lomé (Togo). *Bull Soc Pathol Exot* 1997 ; 90(3), 186-8.
- [15]. Grando LS, Berger Schmitt TA, Bakos RM. Severe cutaneous reactions to drugs in the setting of a general hospital. *An Bras Dermatol* 2014 ;89(5):758-62.
- [16]. Misirlioglu E, Guvernir H, Bahceci S, Haktanir Abdul M, Can D, Usta Gu BE, et al. Severe cutaneous Adverse Drug Reactions in Pediatric Patients: A Multicenter Study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017 ;6(3) :757-63.
- [17]. Kang, M.G, Sohn K.H., Kang D.Y., Park H.K., Yang M.S., Lee, J.Y., et al. (2019) Analysis of Individual Case Safety Reports of Severe Cutaneous Adverse Reaction in Korea. *Yonsei Med J* 60(2) : 208-215.
- [18]. Jung JW, Kim JY, Park IW, Choi BW and Kang HR. Genetic markers of severe cutaneous adverse reactions. *Korean J Intern Med*. 2018 ; 33(5): 867-875.
- [19]. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrom. *Journ Rare Dis* 2010 ;5 :39. Bourrain JL. Toxidermies. *Ann Dermatol Venereol* 2019 ;146 :740-55.
- [20]. Cacoub P, Musette P, Descamps V et al. Le syndrome DRESS : une revue de la littérature. *Am J Med* 2011 ; 124: 588-597