



SYNDROMES DE STEVENS JOHNSON ET DE LYELL EN PEDIATRIE AU CENTRE NATIONAL HOSPITALIER UNIVERSITAIRE HKM DE COTONOU

Zohoun L¹, Alihonou F¹, Bognon G², d'Almeida M¹

1 : Clinique de Pédiatrie et de Génétique Médicale du Centre National Hospitalier Universitaire Hubert Koutoukou Maga de Cotonou. Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou, Université d'Abomey Calavi

2 : Service de Pédiatrie du Centre Hospitalier Universitaire Départemental Ouémé Plateau, Faculté des Sciences de la Santé, Université d'Abomey Calavi

Auteur correspondant : Zohoun Lutécia, Email : luteciaz@yahoo.fr, Tél : + 229 95857900

RESUME

Introduction : Le syndrome de Lyell ou Nécrolyse épidermique Toxique (NET) et le syndrome de Stevens Johnson (SJS) constituent des toxidermies rares et graves pouvant engager le pronostic vital. L'étude avait pour objectif de décrire le profil clinique et thérapeutique de ces deux syndromes chez l'enfant en pédiatrie au centre National Hospitalier et Universitaire-HKM de Cotonou.

Méthodes et patients : Il s'agissait d'une enquête rétrospective et descriptive, portant sur tous les cas de SJS/NET admis dans ledit service au cours de la période du 1^{er} janvier 2015 au 31 décembre 2018. Ont été étudiés l'âge des enfants, le délai de survenue des lésions, le type de toxidermie, les médicaments incriminés, les traitements administrés, l'évolution.

Résultats : Au total 9 cas de SJS et 4 cas de NET étaient enregistrés. Sept enfants étaient de sexe masculin, l'âge moyen était de 7ans et le sex-ratio de 1,16. L'imputabilité était établie dans six cas. Les molécules identifiées étaient le paracétamol, le cotrimoxazole, la pénicilline A, la quinine. Tous les enfants avaient bénéficié d'un suivi dermatologique et ophtalmologique. Les soins locaux, la rééquilibration hydroélectrolytique, la reprise précoce de l'alimentation per os, ont permis une évolution favorable dans la quasi-totalité des cas. Un décès était enregistré en rapport avec une NET. Une ulcération cornéenne et une cicatrisation anormale avec ankylose des articulations des coudes et genoux étaient les complications immédiates retrouvées. Aucune déclaration pour la pharmacovigilance n'était effectuée.

Conclusion : Le SJS et la NET sont peu fréquents en pédiatrie au CNHU mais potentiellement graves et handicapant. Une procédure de déclaration pour la pharmacovigilance doit être instaurée.

Mots clés : Lyell- Stevens-Johnson-enfant

ABSTRACT

Introduction : Toxic epidermal necrolysis (TEN) and Stevens Johnson syndrome (SJS) are rare and serious, life-threatening toxidemias. The aim of the study was to describe the clinical and therapeutic profile of these two syndromes in children in pediatrics at the National Hospital and University Centre-HKM in Cotonou.

Methods and patients : It was a retrospective and descriptive survey of all SJS/NET cases admitted to the service during the period 1 January 2015 to 31 December 2018. The age of the children, time of onset of injuries, type of toxidermia, drugs involved, treatments administered, course of treatment were studied.

Results : We identified 9 cases of SJS and 4 cases of NET. Seven of children were male, the average age was 7 years, with a sex ratio of 1.16. Causality assessments were established in 6 cases. The molecules identified were paracetamol, cotrimoxazole, penicillin A, quinine. All the children had received dermatological and ophthalmological follow-up. Local care, hydroelectrolytic rebalancing and early resumption of per os nutrition allowed a favourable evolution in almost all cases. One death was recorded in connection with a NET. Corneal ulceration and abnormal healing with ankylosis of the elbow and knee joints were the immediate complications found. No pharmacovigilance reports were made.

Conclusion : SJS and NET are uncommon in pediatrics at CNHU but potentially serious and disabling. A reporting procedure for pharmacovigilance should be established.

Key words : Lyell- Stevens-Johnson-child

INTRODUCTION

Le syndrome de Lyell ou Nécrolyse épidermique Toxique (NET) et le syndrome de Stevens Johnson (SJS) constituent des pathologies aiguës, rares et graves pouvant engager le pronostic vital. Il s'agit de l'expression cutanéomuqueuse d'effets indésirables médicamenteux encore appelés toxidermie [1]. Les mécanismes en jeu dans leur survenue sont immuno-allergiques ou pharmacologiques [1,2]. Bien

qu'un bilan allergologique soit possible dans les cas d'immuno-allergie, aucun test biologique ne permet d'affirmer la responsabilité médicamenteuse devant une toxidermie [1]. Le diagnostic se base en pratique sur les critères d'imputabilité tenant compte de l'expression clinique, la chronologie des événements et prise médicamenteuse, l'élimination des diagnostics différentiels [1,3]. A notre connaissance, il existe

peu de données rapportées en milieu hospitalier sur les toxidermies graves chez l'enfant au Bénin. L'objectif de cette étude était d'en déterminer les aspects cliniques, thérapeutiques et évolutifs en pédiatrie au CNHU.

PATIENTS ET METHODES

L'étude était rétrospective et descriptive, du 1^{er} janvier 2015 au 31 décembre 2018. Elle avait porté sur tous les enfants âgés de un mois à 18 ans, admis aux urgences pédiatriques du Centre National Hospitalier Universitaire (CNHU) pour éruption cutanée survenue dans les suites d'une prise médicamenteuse. Seuls ont été inclus les enfants ayant bénéficié d'un avis dermatologique pour la confirmation du diagnostic de toxidermie et la recherche étiologique. Les variables étudiées étaient en rapport avec les caractéristiques cliniques (âge, sexe, circonstances de survenue, état à l'admission, type et localisation des lésions, médicaments

en cause), thérapeutiques (traitements administrés en pédiatrie) et évolutifs (complications, guérison, séquelles, décès). Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des enfants et ont été gérées en toute confidentialité.

RESULTATS

Fréquence hospitalière

Au total 13 cas de SJS et de NET étaient confirmés au cours des 4 ans soit une fréquence hospitalière de trois cas par an, pour une admission annuelle moyenne de 3500 enfants.

Caractéristiques cliniques

Parmi les enfants admis sept étaient de sexe masculin avec un sex-ratio de 1,16. L'âge moyen des enfants était de sept ans (extrêmes de 5 à 13 ans). Les circonstances de survenue, les antécédents médicaux, l'état des enfants à l'admission, et le type de toxidermie sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1 : circonstances de survenue, antécédents médicaux et état des enfants à l'admission

Items	Effectif (n=13)
Circonstances de survenue : triade fièvre-prise médicamenteuse-éruption cutanée	13
Délai entre prise médicamenteuse et éruption	
≤1j	0
2-4j	5
≥ 5j	8
Antécédents médicaux	
Atopie	1
Infection à VIH	1
Epilepsie	1
Etat à l'admission	
Altération de l'état général	13
Fièvre	10
Détresse respiratoire	0
Ictère	0
Présence de lésions bulleuses	6
Décollement épidermique	7
Atteinte oculaire	13
Atteinte buccale	13
Atteinte OGE	4
Anomalies de la BU	0
Type de toxidermie	
Syndrome de Stevens-Johnson	9
Nécrolyse Epidermique Toxique	4

Recherche étiologique

Une imputabilité était établie dans 6 cas /13. Les médicaments retrouvés étaient : le paracétamol (n=2), le cotrimoxazole (n=2), la pénicilline A (n=1), la quinine (n=1). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens étaient suspectés dans un cas, le phénobarbital dans un cas. En dehors des deux patients traités pour épilepsie et infection à VIH (respectivement sous phénobarbital et association zidovudine + lamivudine + névirapine) la prise médicamenteuse chez les enfants était une automédication sur initiative des parents.

Bilans paracliniques

Ils avaient permis de diagnostiquer une insuffisance rénale fonctionnelle avec créatininémie à 15 mg/dl et urée à 0,57 g/l (n=1), une hyponatrémie légère à 130 meq/l (n=1), une anémie microcytaire hypochrome arégénérative avec hémoglobine à 8 g/dl (n=1), une thrombopénie sévère à 33 G/l (n=1). Les transaminases étaient normales chez tous les patients.

Traitements administrés

Tous les enfants étaient hospitalisés, en chambre individuelle et avaient bénéficié d'une consultation ophtalmologique. Le médicament incriminé ou suspecté était immédiatement arrêté. La prise en charge des cas de NET était faite conjointement avec le service des grands brûlés de l'hôpital. L'apport hydrique au cours des 24 premières heures était calculé en fonction de la surface corporelle atteinte en utilisant la formule de Carvajal [4]. L'alimentation entérale était débutée chez tous les enfants 48 heures après l'admission. Il s'agissait de liquides (bouillie de céréales fluide, jus de fruits pressés, yaourt) donnés à la paille, en petites quantités en fonction des capacités de chaque enfant. Aucun enfant n'avait bénéficié de corticothérapie, ni d'assistance ventilatoire. Les médicaments administrés sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2 : traitements administrés en hospitalisation

Thérapeutique	Effectif (n=13)
Perfusion intraveineuse de sérum glucosé 5% avec ions et solution d'acides aminés	13
Concentré plaquettaire standard	1
Antipyrétique (Paracétamol)	7
Antibiotiques	
ceftriaxone	1
Carbapénem	1
Morphine per os	1
Antihistaminique per os	2
Sédatif léger per os	2
Xylocaïne gel buccal	1
Collyre et pommade antiseptique	13
Soins buccaux	13
Topiques cutanés/pansement	13

Evolution

La durée moyenne de séjour était de 16 jours (extrêmes de 4 à 60 jours). Deux enfants avaient présenté une surinfection avec isolement d'*Escherichia Coli* à l'hémoculture, et de *Klebsiella pneumoniae* à l'examen cyto bactériologique des urines. L'antibiothérapie adaptée à l'antibiogramme avait permis une issue favorable. Douze enfants étaient sortis guéris. Un décès était enregistré, il s'agissait d'un cas de

NET. Aucune déclaration de pharmacovigilance n'était faite. La liste des médicaments incriminés ou suspectés a été remise aux parents dans un seul cas. Une ulcération cornéenne et une cicatrisation anormale avec ankylose bilatérale des articulations des coudes et genoux étaient les complications immédiates observées. Les rendez-vous de suivi après la sortie n'étaient respectés par aucune famille.

DISCUSSION

La fréquence hospitalière des syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell est faible en pédiatrie au CNHU avec trois cas par an. La majorité des enfants présentait le syndrome de Stevens-Johnson (SJS). Adégbidi et coll. dans une étude rétrospective menée dans le service de dermatologie du même hôpital avait recensé sur une période de 12 ans, 7 cas de toxidermies graves chez l'enfant dont 6 cas de SJS [5]. Akakpo et al au Togo, sur une période de 15 ans avaient rapporté 14 cas dont 9 de SJS [6]. Ces résultats sont conformes aux données de la littérature selon lesquelles il s'agit de toxidermies rares chez l'enfant [1,7]. Bien que rares, la mortalité à court terme (6 semaines) de ces deux syndromes peut atteindre 23%, justifiant qu'ils constituent une urgence diagnostique et thérapeutique [1]. Sur le plan clinique et histologique, il existe un continuum entre le SJS et la NET. La distinction entre ces deux syndromes se base sur le pourcentage de surface corporelle décollée-décollable : < 10% pour le SJS, > 30% pour le NET.

Entre 10 et 30%, la toxidermie est appelée syndrome de chevauchement, forme qui n'a pas été retrouvée dans cette étude [8]. Le délai moyen entre la prise médicamenteuse et les premières lésions dans cette étude était de 4 jours (extrêmes de 2 à 6 jours). Ce délai moyen paraît plus court que celui de 8,6 jours rapporté par kourouma et al. en Côte d'Ivoire et celui de 9 jours rapporté par Koh et al. au Singapour et [9,10]. Cela pourrait suggérer une sensibilisation antérieure chez les enfants de notre étude.

La physiopathologie dans le SJS et la NET résulterait d'un processus d'hypersensibilité à médiation cellulaire retardée. Elle mettrait en jeu les lymphocytes T CD8+, avec production de facteurs tels la granzyme B et la granzuline aboutissant à une apoptose des kératinocytes [1]. L'implication de certains gènes du complexe d'histocompatibilité de classe I du système HLA est également évoquée [2]. Selon la littérature, l'épilepsie et l'infection à VIH pourraient être des facteurs favorisant la survenue de toxidermie notamment avec la prise de névirapine, et d'anticonvulsivants tels le phénobarbital [1,11]. Mais aucun lien n'avait pu être établi formellement ici chez les deux enfants présentant ces antécédents. Les médicaments incriminés dans notre étude à savoir le paracétamol, la quinine, le cotrimoxazole, la pénicilline A sont identiques à ceux rapportés dans la littérature [3,12,13]. Ces médicaments étaient tous administrés aux enfants sur initiative des parents, ce qui pose le problème de l'automédication et de la vente libre des antibiotiques sous nos cieux. Kouassi

et al à Abidjan avait également retrouvé une part importante d'automédication dans les cas de toxidermie [14]. Dans sept cas aucune cause n'était retrouvée dans notre étude. Selon Lebrun, aucun médicament n'est retrouvé dans 10% des cas, suggérant le rôle de facteurs environnementaux tels *Mycoplasma pneumoniae* [1].

Sur le plan thérapeutique, la prise en charge était purement symptomatique. L'alimentation parentérale étant quasi-inexistante sous nos cieux, celle entérale était débutée assez tôt chez tous les enfants afin d'éviter une dénutrition qui pourrait s'avérer préjudiciable. Le recours à la morphine a été nécessaire dans un cas chez un enfant hyperalgique présentant une NET. Ni la corticothérapie, ni les immunoglobulines d'efficacité controversée n'ont été utilisées dans cette étude. Il existerait par ailleurs un risque d'augmentation de la mortalité par surinfection en cas d'utilisation des corticoïdes [9]. Dans la majorité des cas, l'évolution immédiate était assez satisfaisante dans cette étude, possiblement liée à l'absence de détresse respiratoire, et à la prise en charge multidisciplinaire précoce. Le décès enregistré était parmi les enfants ayant présenté une NET.

Le pronostic en cas de SJS/NET peut être évalué par la cotation du SCORTEN dans les 24 heures suivant l'admission, la mortalité augmentant avec un score élevé [15]. Il est d'usage peu courant chez l'enfant. Selon Rybojad, le pronostic des toxidermies graves serait meilleur chez les enfants comparés aux adultes, car survenant sur un organisme aux fonctions vitales en générales excellentes [3]. L'absence de suivi sur le long terme n'avait pas permis de détecter les complications tardives telles les dyschromies cutanées, les lésions cicatricielles œsophagiennes ou des organes génitaux externes, etc [1]. L'absence de déclaration pour la pharmacovigilance est une insuffisance à relever dans cette étude.

CONCLUSION

Le SJS et la NET sont rares en pédiatrie au CNHU mais potentiellement mortels. La prise en charge multidisciplinaire est assez bien codifiée, mais le suivi à long terme des enfants est à améliorer. Une procédure de déclaration pour la pharmacovigilance doit être instaurée dans le service.

REFERENCES

- 1- Lebrun-Vignes B, Valeyrie-Allanore L. Toxidermies. Revue de Médecine Interne 2015 ; 36 : 256-270

- 2- Thielen AM, Trellu-Toutous L, Desmeules J. Les toxidermies médicamenteuses. *Rev. Med Suisse* 2008 ; 4 :1671-1675
- 3- Rybojad M. Toxidermies de l'enfant : actualités. *Réalités pédiatriques* 2013 ; 181 :29-34
- 4- Vinsonneau C, Benyamina M. Prise en charge initiale du grand brûlé. *Réanimation* 2009 ; 18 :679-686
- 5- Adégbidi H, Atadokpède F, Sagbo G, Koudoukpo C, d'Almeida M, Teclessou J, N'dah P, Djoonyam A, Eroume AT, Yedomon HG, Do Ango Padonou F. Toxidermies chez les enfants à Cotonou, Bénin. *Mali Médical* 2012 ; 27 (1) :42-46
- 6- Akakpo AB, Saka B, Abilogoun-Chokki AE, Teclessou JN, Mahamadou G, Gnassingbe W, Mouhari-Toure A, Kombate A, Pitche P. Syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell chez les enfants en milieu hospitalier à Lomé, Togo, de 2000 à 2015. *Médecine et Santé Tropicales* 2018 ; 28(3) :332-333 doi : 10.1684/mst.2018.0797
- 7- Hsu YD, Brieva J, Silverberg NB, Paller AS, Silverberg JI. Pediatric Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2017 ; 76(5) :811-817 doi : 10.1016/j.jaad.2016.12.024
- 8- Treat J. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic necrolysis epidermolysis. *Pediatric Annals* 2010 ; 39 (10) :667-674
- 9- Kourouma HS, Kouassi YI, Diabaté A. Profil épidémiologique-clinique des toxidermies bulleuses chez l'enfant à Abidjan (Côte d'Ivoire). *Bull. Soc. Pathol. Exot* 2014 ; 107(3) : 142-145 doi :10.1007/s13149-014-0360-y
- 10- Koh MJ, Tan YK. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Asian Children. *J AM Acad Dermatol* 2010 ; 62(1) : 1-54 doi :10.1016/j.jaad.2009.06.085
- 11- Finkelstein Y, Soon GS, Acuna p, George M, Pope E, Ito Shinya, Shear NH, Koren G, Shannon M, Bournissen-Garcia F. Recurrence and outcomes of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in children. *Pediatrics* 2011 ; 128 ; 723 doi :10.1542/peds.2010-3322
- 12- Segal AR, Doherty KM, Legott J, Zlotoff B. Cutaneous reactions to drugs in children. *Pediatrics* 2007 ; 120 ; doi :10.1542/peds.2005-2321
- 13- Levi N, Bastuji-Garin S, Mockenhaupt M, Roujeau JC, Flahault A, Kelly JP, Martin E, Kaufman DW, Maisson P. Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in children : a pooled analysis. *Pediatrics* 2009 ; doi :10.1542/peds.2008-1923
- 14- Kouassi Y.I, Kourouma H.S, Kouassi K.A, Allou AS, Ahogo KC, Ecra E.J, Kassi KN, Gbery IP, Kaloga M, Kanga K, Sangare A. Automédication et toxidermies bulleuses à Abidjan : aspects épidémiologiques, cliniques et évolutifs. *Rev. Cames Santé* 2017 ; 5(1) :49-53
- 15- Peter GJ, Lehloenya R, Diamini S, Risma K, White KD, Konvinse KC, Phillips EJ. Severe delayed cutaneous and systemic reactions to drugs : a global perspective on the science and art of current practice. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017 ; 5(3) :547-563