ATTEINTES OCULAIRES AU COURS DE LA TOXIDERMIE MEDICAMENTEUSE: A PROPOS DE 10 CAS

PW Atipo-Tsiba (1), S Bayonne (2), R Messe Ambia Koulimaya (1)
(1) Service d'Ophtalmologie CHU de Brazzaville, (2) Service de Médecine Hôpital de Base de Talangai Brazzaville
Correspondance: Docteur P-W ATIPO – TSIBA Ophtalmologue, Chef de service d'ophtalmologie – CHU de Brazzaville, Enseignent à l'université Marien Ngouabi – Brazzaville, BP: 1355 Brazzaville (République du Congo), Tél: 00242055513485, Email: williams.atipo@yahoo.fr

RESUME
But : intérêt des collyres stéroïdes dans le traitement des atteintes oculaires liées aux toxidermies
Matériels et méthodes : Il s'agit d'une série de 10 patients souffrant d'une toxidermie avec atteinte oculaire, rattachée à une prise orale de *sulfaméthoxazole*, répertoriés sur une période de 4 ans au CHU de Brazzaville.
Résultats : Six syndromes de Lyell (SL) et 4 syndrome Stevens-Johnson (SSJ) ont été colligés ; l'âge moyen était de 18.5 ans, le sex ratio était égale à 1, et la conjonctivite pseudomembraneuse (70%) était la forme la plus fréquente. Trois cas de cécité bilatérale (30%) toutes compliquant la forme pseudomembraneuse du syndrome de Lyell étaient notés.
Conclusion : l'utilisation des collyres stéroïdes dès la phase aigue de ces lésions, même lorsqu'elles étaient sévères, semble contribuer à une guérison avec peu ou pas de séquelles.
Mots clés : Syndrome de Lyell - Syndrome de Stevens-Johnson - Cécité –Prévention

INTRODUCTION

Les toxidermies sont les plus fréquentes réactions immunoallergiques médicamenteuses répertoriées au niveau des structures de pharmacovigilances dans le monde [1]. Parmi elles, le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique ou syndrome de Lyell (SL) constituent les formes les plus sévères en raison des séquelles éventuelles et de la mortalité induites surtout dans les pays pauvres [2] .
Le SL accompagne une dermatose réalisant un tableau impressionnant, analogue à ce que l'on peut voir chez les grands brulés. Il peut être d'origine immunoallergique conséquence d'une sensibilisation à certains médicaments, sulfamides en tête. Il est parfois associé à certains agents infectieux, en particulier au VIH.
Le SSJ se distingue du précédent par les signes cutanés qui réalisent l'aspect d'un érythème de topographie symétrique et d'aspect en cocarde, parfois centrée sur une lésion bulleuse. L'aspect de l'atteinte dans les formes graves réalise un tableau similaire à celui du SL.
Dans ces deux syndromes, l'atteinte oculaire réalise une conjonctivite qui évolue schématiquement en deux phases [4, 5, 6], la première qualifiée d'aigue et la seconde dite chronique.
Phase aigue: conjonctivite bilatérale contemporaine de l'éruption cutanée. Elle peut être catarrhale, hémorragique ou pseudomembraneuse. Sa sévérité suit celle de l'éruption cutanée. Une conjonctivite purulente est susceptible de se développer en cas de surinfection bactérienne. Ce tableau peut s'enrichir d'une uvéite antérieure ou d'une kératite avec érosions, ulcères, voire perforation oculaire durant cette phase de la maladie qui dure 2 à 4 semaines [7].
Phase chronique: les lésions cutanées et muqueuses guérissent généralement sans séquelles. La conjonctivite fait exception à cette règle en raison de la cicatrice fibro-rétractile qui se développe. Cette cicatrice est stable une fois le stade aigu passé, mais elle est responsable de complications oculaires tardives qui évoluent pour leur propre compte. Leur pronostic dépend directement de la sévérité de l'épisode aigu, et d'autant plus que le traitement initial ai eu peu d'influence pour en empêcher l'apparition. Les conjonctives pseudomembraneuses sont les plus à risque de séquelles sévères : symblépharon, entropion, trichiasis, vascularisation et ulcération de la cornée, kératinisation cornéo-conjonctivale.
La prévalence de la cécité liée à ces syndromes varie entre 3 et 10% dans les pays riches [3]. Nous n'avons pas trouvé dans notre littérature des données précises sur l'Afrique noire. Néanmoins en raison de la morbidité élevée de l'infection par le VIH, de l'insuffisance en personnel qualifié et de la pauvreté "endémique", cette prévalence devrait être plus élevée que dans les pays riches. Les sulfamides sont souvent incriminés dans la survenue des formes graves de toxidermie bulleuse [8, 9, 10]. En Afrique, en raison de leur très faible coût cette classe pharmaceutique est encore largement utilisée comme anti paludique, ou anti bactérien ou encore de le traitement préventif de certaines infections opportunistes au cours du SIDA. Nous rapportons une série de 10 cas de toxidermie (6 SL et 4 SSJ) attribuée au *sulfaméthoxazole*. Ce travail a eu pour objectif de décrire à la fois les atteintes oculaires et leur prise en charge au CHU de Brazzaville.

PATIENTS ET METHODE

Il s'agit d'une série de 10 patients souffrant d'une toxidermie avec atteinte oculaire, rattachée à une prise orale de *sulfaméthoxazole*. Ils ont été répertoriés sur une période de 4 ans au CHU de Brazzaville (janvier 2007 - décembre 2010). Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- prise médicamenteuse récente (moins de 2 semaines)
- molécule incriminée pouvant induire une toxidermie, documentée par la littérature ou par le Vidal* (dictionnaire thérapeutique)

L'insuffisance de moyens techniques au CHU de Brazzaville ne nous a pas permis de réaliser certains tests biologiques (recherche de toxique dans le sang, dosage des Ige). La recherche étiologique du médicament s'est basée sur un interrogatoire rigoureux du malade et/ou de son entourage. Ont été exclus toute forme de SSJ ou de SL survenue sur un terrain particulier (drépanocytose, immunodépression de toute origine, diabète...) susceptible d'influer sur l'efficacité éventuelle des soins oculaires et du traitement général. Les 8 paramètres suivants ont été analysés :

- l'âge
- le sexe
- le délai entre l'apparition des signes et la prise du médicament (D1)
- le délai entre l'apparition des signes et la consultation au CHU (D2)
- les lésions oculaires à la première consultation au CHU (L1)
- les lésions oculaires à 7 mois (L 2)
- l'acuité visuelle à 7 mois (AV). Aucun cas de cécité n'ayant été note au premier examen. L'acuité visuelle a été évaluée grâce à l'échelle de "Snellen". La cécité a été définie comme l'état d'un œil avec une acuité visuelle inférieure ou égale à 1/10
- la durée du traitement des lésions oculaires.

Notre prise en charge a été la suivante :

Conjonctivite en phase aigue:

- conjonctivite catarrhale : collyre antibiotique (Tobramycine) X 3/ jour, collyre anti-inflammatoire non stéroïdien (Indométacine) X 3/jour, larmes artificielles en mono dose X 3/ jour. Les collyres étaient administrés matin, midi, soir ; entre les différents collyres un intervalle de 15 mn a été respecté. Les larmes artificielles étaient instillées en dernier. La surveillance a été quotidienne, elle a consisté à bien examiner la cornée et les culs-de-sac conjonctivaux.
- conjonctivite pseudomembraneuse : collyre antibiotique (Tobramycine) X 3/ jour, collyre corticoïde (Dexamethasone) X 3/jour, pommade ophtalmique vitamine A 3 X/ jour. Les collyres ont été administrés matin, midi, soir ; entre les différents collyres un intervalle de 15 mn a été respecté. La pommade vitamine A a été administrée en dernier. Ce traitement était à chaque fois précédé d'un clivage des adhérences conjonctivo-palpébrales avec une baguette de verre. Un collyre anesthésique était instillé dans les fornix avant de débuter ce clivage, surveillance biquotidienne.

Conjonctivite en phase chronique : le traitement était symptomatique

Cette prise en charge ophtalmologique a accompagné le traitement général en rapport avec la gravité du tableau clinique.

RESULTATS

Dix cas de toxidermie avec atteintes oculaires ont été étudiés, 6 SL et 4 SSJ.

L'âge moyen était de 18.5 ans [6 ans - 37 ans], il y avait autant de femmes (5) que d'hommes (5) soit un sex ratio égale à 1. Le délai moyen entre l'apparition des signes et la prise du médicament (D1) était de 5.5 jours [3 jours- 10 jours], le délai moyen entre l'apparition des signes et la consultation au CHU (D2) était 13.2 jours [2 jours, 35 jours]. Les lésions oculaires étaient symétriques dans les 10 cas. Les lésions oculaires à la première consultation au CHU (L1) étaient dominées par la forme pseudomembraneuse (7 cas/10), suivie par la forme catarrhale (3cas/10), aucune forme hémorragique n'a été notée. Trois cas de cécités bilatérales avaient été notés, soit une prévalence de 30%. Les 3 lésions cécitantes étaient représentées par une kératinisation cornéo-conjonctivale (2 cas/3) et 1 cas de néo vascularisation cornéenne centrale. Toutes les trois faisaient suite à une conjonctivite pseudomembraneuse secondaire à un SL. La durée moyenne du traitement oculaire était de 10 jours [7 jours, 21 jours].

Les tableaux I et II représentent les caractéristiques épidémiologiques et cliniques de la population étudiée

Tableau I : caractéristiques épidémiologiques

Cas	âge (ans)	sexe	type	D1	D2
N°1	32	M	SL	3	10
N°2	6	M	SSJ	6	7
N°3	15	F	SL	4	25
N°4	9	F	SL	3	35
N°5	37	M	SL	10	30
N°6	19	M	SSJ	8	2
N°7	30	M	SSJ	9	3
N°8	6	F	SSJ	10	7
N°9	8	F	SL	3	5
N°10	23	F	SL	5	8

M : sexe masculin F : sexe féminin D1 et D2 en jour

Tableau II : caractéristiques cliniques

Cas	AV (OD)	AV(OG)	L1	L2
N°1	6/10	5/10	Pseudom.	Taie centrale
N°2	10/10	10/10	Catarrhale	Aucune
N°3	PL-	PL-	Pseudom.	Kératinisation
N°4	PL-	PL-	Pseudom.	Kératinisation
N°5	MM	CD	Pseudom.	Néo vx. cornéens
N°6	8/10	10/10	Catarrhale	Taie para centrale
N°7	10/10	10/10	Catarrhale	Aucune
N°8	7/10	8/10	Pseudom.	Taie para centrale
N°9	5/10	10/10	Pseudom.	Taie para centrale
N°10	10/10	10/10	Pseudom.	Aucune

OD : œil droit ; OG : œil gauche
AV : acuité visuelle
CD : décompte des doigts à 30 cm
MM : mouvements de la main à 10 cm
PL- : absence de perception lumineuse
Pseudom. : pseudomembraneuse
Kératinisation : kératinisation cornéo-conjonctivale (fig.1)
Néo. vx cornéens : importante néo vascularisation cornéenne

DISCUSSION

Les mécanismes immunoallergiques qui déterminent l'évolution vers une forme grave ou une forme simple de la toxidermie bulleuse sont encore mal connus, et ne font l'objet d'aucun consensus pour l'instant. Certains cofacteurs, comme l'infection par le VIH, favoriseraient l'émergence des tableaux cliniques sévères [2, 11, 12].

Les deux sexes sont atteints dans des proportions équivalentes, 50% d'hommes et 50% de femmes dans notre série, résultat similaire aux données de la littérature [8, 13].

L'âge moyen était de 18.5 ans, relativement plus jeune que dans la littérature [2, 8, 13] qui le situe autour de 30 ans. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que les auteurs sus cités [2, 8,13] ont inclus dans leurs enquêtes les formes de toxidermies en rapport avec l'infection par le VIH. L'infection par ce virus demeure à ce jour une maladie de l'adulte, la transmission étant essentiellement sexuelle.

En moyenne, les patients ont été vus au CHU de Brazzaville 13.2 jours [2 jours, 35 jours] après le début de leur symptomatologie, 8 en phase de conjonctivite aigue et 2 en phase chronique. Ce délai de consultation est l'un des facteurs déterminants dans la survenue ou non des séquelles graves, car une prise en charge précoce réduit le risque d'apparition des lésions oculaires graves. Dans notre série parmi les 3 patients qui ont développé une cécité, 2 d'entre eux ont consulté en phase de conjonctivite chronique, et le 3eme a été vu en phase aigue mais très tardive (25 jours).

La forme pseudomembraneuse a été la seule pourvoyeuse de cécité dans notre série, avec comme lésions cécitantes, une kératinisation cornéo-conjonctivale pour 2 patients et une néo vascularisation cornéenne pour le dernier. Ce constat a été aussi fait par POWER W.J (7), il décrit la forme pseudomembraneuse comme étant la plus grave.

Le traitement des complications oculaires graves (conjonctivite pseudomembraneuse) n'est pas codifié [14], il fait l'objet d'un débat entre les partisans des collyres stéroïdes d'emblée et les opposants à cette attitude thérapeutique. Au centre, le risque de surinfection bactérienne grave. Ce travail a permis de montrer que ce risque pourrait être minimisé en renforçant la surveillance clinique, celle ci a été biquotidienne dans notre enquête. Aucun cas de complication ophtalmologique grave n'a été noté chez nos 5 patients (5 pseudomembraneuse/8) vus en phase aigue et traités d'embler avec des collyres stéroïdes.

CONCLUSION

Les atteintes oculaires de la toxidermie sont redoutables, 30% de cécités dans notre série. Le syndrome de Lyell dans sa forme pseudomembraneuse représente la forme la plus sévère. Dans les formes graves, l'utilisation des collyres stéroïdes dès la phase aigue semble avoir un effet bénéfique dans le processus de cicatrisation des lésions oculaires.

REFERENCES

1- Wolkenstein P & Roujeau JC – Toxidermies. Edition technique. *Encycl. Med. Chir (*Paris-France). Dermatologie 12–930–A–10. 1995, 7p.
2- P. Pitche, T. Mouzou, C. Padonou, K. Tchangai-Walla. Syndromes de Stenvens-Johnson et de Lyell après la prise de rifamycine-isoniazide chez 8 malades infectés par le VIH au Togo. *Med Trop2005;65 : 359-362*
3- Flament J, Storck D. Oeil et pathologie générale. *Soc Fr Ophtalmol Masson, Paris 1997: 750- 755*
4- Binaghi M., Koso M., Roujeau J.C., Coscas G. – Les complications oculaires du syndrome de Lyell : notions récentes à propos de 26 cas. *J. Fr. Ophtalmol., 1985, 8, 239-243.*
5- Binaghi M., Koso M., Saiag Ph, Roujeau J.C., Coscas G- Atteinte oculaire au cours du syndrome de Lyell. Incidence, évolution, pronostic. *Ophtalmologie,* 1982,2, 121-122
6- Clay C., Pouliquen Y., Chauvaud D. – Les manifestations oculo-palpébrales du syndrome

de Lyell et du syndrome de Stevens-Johnson. *Bull. Mém. Soc. Fr. ophtalmol., 1977, 88, 237-241.*

7- Power W.J., Ghoraishi M., Merayo-Lloves J. et al.- Analysis of the acute ophthalmic manifestations of the erythema multiforme, Stevens-Johnson. Toxic epidermal necrolysis diseas spectrum. *Ophthalmology, 1995, 102, 1669-1676.*

8- Saka B, Kombate K, Mouhari – Toure A., Akakpo S, Tchangai – Walla K, Pitche P. Syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique en milieu hospitalier a Lomé (Togo) : étude rétrospective de 89 cas. *Méd Trop 2010, vol. 70,* n° 3, pp. 255-258

9- Saïaga P, Caumese, Chosidoxo, Revuz J and Roujeau JC. Drug induced toxic epidermal necrolysis in patients with HIV infection. *J Am. Acad Dermatol 1992; 120: 395 - 6*

10- Boni S, Gbe K, Kouassi KL, Toure – Konan ML, Kaloga M, Coulibali F, Fanny A. Les atteintes oculaires de la nécrolyse épidermique toxique au CHU de Treichville (Abidjan – Cote d'Ivoire). *Médecine d'Afrique Noire - n° 5709 – Aout/ sept. 2010 – pages 401 – 406*

11- Coopman SA, Jonhson RA, Platt et Stern RS- Cutaneous diseases and drug reaction in HIV infection. *N Engl J Med 1984, 125, 357-361.*

12- Wolkenstein P et Roujeau JC – Toxidermie. Editions techniques. *Encycl. Med. Chir* (Paris-France), Dermatologie 12–930–A–10. 1995, 7p.

13- Pitche P., Panadou C-S; Kombate K, Mouzou T, Tchangaî – Wall K. Syndrome de Stevens – Johnson et nécrolyse épidermique toxique à Lomé (Togo). Ann Dermatol Venerol. 2005; 132 (6- 7): 531 - 4

14- Kammoun B, Sellam D, Chlif F, Mseddp M, Bouacida W, Ben Zina Z, Turki H, Fekp- Cecité compliquant un syndrome de Steven-Johnson. Les nouvelles dermatologiques. 2005, vol. 24, n*9, CAH1, pp, 552-555.