

Article original

Manifestations buccales des toxidermies : aspects épidémiologiques, étiologiques, cliniques et thérapeutiques du spectre Stevens-Johnson / Lyell

Paul Dèbé Amadou Niang^{1,*}, Suzanne Oumou Niang², Babacar Tamba¹, Alpha Kounta¹, Soukèye Dia Tine¹, Abdou Ba¹, Bineta Catherine Gassama-Barry¹, Mame Thierno Dieng², Boubacar Diallo¹, Assane Kane²

¹ Service de Chirurgie buccale, Département d'Odonto-Stomatologie, Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie, Dakar, Sénégal

² Service de Dermatologie, CHU Aristide Le Dantec, Dakar, Sénégal

(Reçu le 18 février 2011, accepté le 30 mars 2011)

Mots clés :
syndrome de
Stevens-Johnson /
syndrome de Lyell /
ulcérations buccales

Résumé – Le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et le syndrome de Lyell (SL), ou nécro-épidermolyse toxique, représentent des réactions cutanées d'hypersensibilité rares, habituellement d'origine médicamenteuse, potentiellement mortelles.

L'objectif de cette étude était de décrire les aspects épidémiologiques, étiologiques, cliniques et thérapeutiques du spectre SSJ-SL au Sénégal.

Les dossiers de patients atteints de SSJ, de SL et du syndrome de chevauchement (SC), hospitalisés dans le Service de Dermatologie du CHU Aristide Le Dantec de Dakar, entre janvier 2001 et décembre 2006, ont été étudiés. Les dossiers de 72 patients (32 hommes et 40 femmes), âgés de 6 à 78 ans, ont été colligés. L'étiologie était médicamenteuse dans 68,1 % des cas ; les antibiotiques représentaient 34,3 % des médicaments incriminés.

Dans 89,5 % des cas, les premières manifestations étaient apparues entre 1 et 15 jours après la prise médicamenteuse et, dans 62 % des cas, les manifestations buccales étaient prédominantes. Au total, les lésions buccales sont observées dans 93,1 % des cas ; il s'agit le plus souvent d'ulcérations touchant surtout la demi-muqueuse labiale (respectivement dans 97 % et 61,2 % de ces cas).

Les atteintes buccales au cours du spectre SSJ-SL étaient fréquentes et sévères. Leur caractère souvent inaugural devrait permettre un diagnostic précoce de la maladie.

Key words:
Stevens-Johnson syndrome /
toxic epidermal necrolysis /
oral ulcers

Abstract – **Oral manifestations of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis.** The aim of this study was to assess the importance of oral manifestations of Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) in a population of Senegalese patients. We retrospectively studied epidemiologic aspects and clinical spectrum of patients with SJS, TEN and SJS-TEN overlap. This study was conducted in dermatologic clinic of the Aristide Le Dantec teaching hospital, during 6 years. We recorded the features and compared the data with other recent statistics.

Seventy-two patients (6–78 years old) were admitted. The sex ratio was 0.8 (32 men, 40 women). Forty-nine cases (68.1%) were caused by drugs. The most frequent manifestations at disease onset were oral (62%). Oral mucosal involvement was seen in 93.1% of patients. The majority of oral manifestations observed throughout the disease course were oral erosions (97%). The vermilion border is the most commonly affected site (61.2%).

SJS-TEN spectrum in Senegalese patients is characterized by a variety of clinical oral manifestations in agreement with the medical literature. Erosions of the lips are the major oral signs.

* Correspondance : dbniang@hotmail.com

Les syndromes de Stevens-Johnson (SSJ) et de Lyell (SL) représentent une réaction cutanée d'hypersensibilité rare, se traduisant par des macules érythémateuses, irrégulières, s'étendant rapidement, donnant éventuellement des lésions en cocarde et des bulles. Les lésions cutanées sont accompagnées d'une atteinte de la muqueuse buccale, génitale et oculaire; l'atteinte est au minimum bifocale [1-4]. Le décollement épidermique est inférieur à 10 % de la surface corporelle dans le SSJ, alors qu'il est supérieur à 30 % dans le SL; le syndrome du chevauchement (SC) se caractérise par une atteinte cutanée comprise entre 10 et 30 % [1, 3, 5-7].

Le pronostic vital peut être mis en jeu par des complications hydro-électrolytiques et/ou infectieuses, parfois responsables de chocs hypovolémiques ou septiques [6]. Le taux de mortalité est de 5 à 10 % dans le SSJ et de 50 % dans le SL [1, 3, 5]. Il s'agit d'urgences thérapeutiques dans lesquelles l'identification du médicament incriminé et l'arrêt du traitement responsable sont impératifs [4, 7, 8].

Les atteintes buccales, souvent inaugurales, sont observées dans plus de 90 % des cas et retentissent sur l'état général, principalement en raison de la dysphagie [3, 5]. Le spectre SSJ-SL est rarement diagnostiqué dans des structures de santé bucco-dentaire, malgré la fréquence et le caractère souvent inaugural des manifestations buccales.

L'objectif de cette étude était de décrire les aspects épidémiologiques, étiologiques, cliniques et thérapeutiques du spectre SSJ-SL au Sénégal.

Méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive qui a été menée dans le Service de Dermatologie du CHU Aristide Le Dantec de Dakar (Sénégal). Elle a concerné les dossiers de patients atteints de SSJ, de SL et de SC sur une période de 72 mois (de janvier 2001 à décembre 2006). Le diagnostic était basé sur l'existence d'une atteinte cutanée sous forme d'érythème, de bulles, donc d'un décollement cutané, associée ou non à des lésions muqueuses.

L'imputabilité médicamenteuse était basée sur les critères intrinsèques et extrinsèques, utilisés par les centres français de pharmacovigilance. Les critères intrinsèques étaient d'ordre chronologique (délai d'apparition des lésions, évolution après arrêt du traitement ou réintroduction accidentelle) et sémiologiques (sémiologie évocatrice d'une toxidermie, facteurs favorisants, tests cutanés). Les critères extrinsèques étaient basés sur les données statistiques de la littérature. Les paramètres étudiés étaient épidémiologiques, cliniques et évolutifs.

Résultats

Aspects épidémiologiques et étiologiques

Soixante douze cas de SSJ-SL-SC (36 SL, 31 SSJ et 5 SC) ont été recensés sur une période de 72 mois, soit une

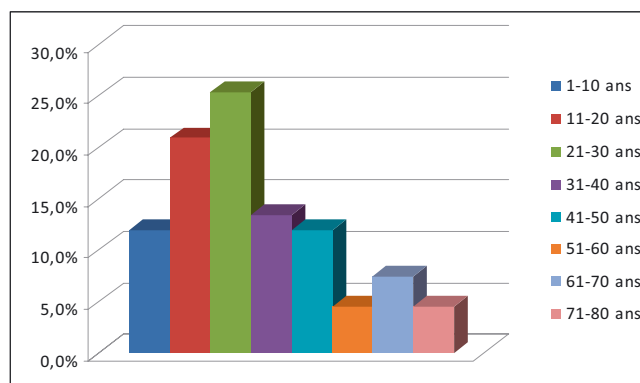


Fig. 1. Répartition des cas par tranches d'âge de 10 ans.
Fig. 1. Cases according to distribution of periods of years.

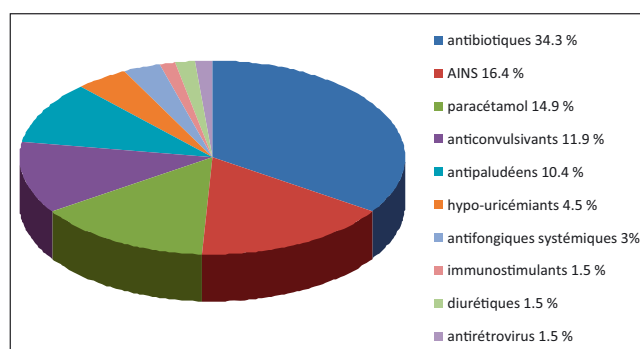


Fig. 2. Répartition, par classes thérapeutiques, des médicaments incriminés.

Fig. 2. Distribution of incriminated drugs by therapeutic classes.

fréquence de 12 cas par an. Ces cas représentaient 4 % des patients hospitalisés et 49,3 % des cas de toxidermie reçus dans le Service de Dermatologie pendant la même période. L'âge des patients était compris entre 6 et 78 ans. La répartition des cas par tranches de 10 ans est présentée dans la Fig. 1.

L'étiologie était médicamenteuse dans 68,1 % des cas; il s'agissait d'une polymédication dans 36,7 % des cas. La répartition des médicaments incriminés en fonction des classes thérapeutiques est présentée dans la Fig. 2, et des molécules dans le Tab. I. L'étiologie n'a pas pu être déterminée dans tous les cas. Une affection sous-jacente était notée dans 29,2 % des cas; dans le Tab. II, les cas sont répartis selon les affections sous-jacentes.

Aspects cliniques

Le délai entre la première prise du médicament et l'apparition des premiers signes varie de 1 et 45 jours. Les syndromes étaient apparus dans les 15 jours suivant la première prise chez 89,5 % des patients. A l'anamnèse, les premiers signes décrits concernaient la muqueuse buccale dans 62 % des cas. La répartition des premiers signes est présentée dans

Tableau I. Répartition des médicaments incriminés selon les molécules.Table I. *Incriminated drugs distribution according to molecules.*

Substances médicamenteuses	Pourcentages
Triméthoprim-sulfaméthoxazole	20,9 %
RHEZ	6 %
Pénicillines	6 %
Thioacétazone	1,5 %
Acide acétylsalicylique	6 %
Ibuprofène	4,5 %
Diclofénac	3 %
Indocid	3 %
Paracétamol	14,9 %
Sulfadoxine	6 %
Amodiaquine	1,5 %
Chloroquine	1,5 %
Quinine	1,5 %
Phénobarbital	9 %
Prométhazine	1,5 %
Carbamazépine	1,5 %
Allopurinol	4,5 %
Griséofulvine	3 %
Thiazidique	1,5 %
Imudon	1,5 %
Néviparine	1,5 %

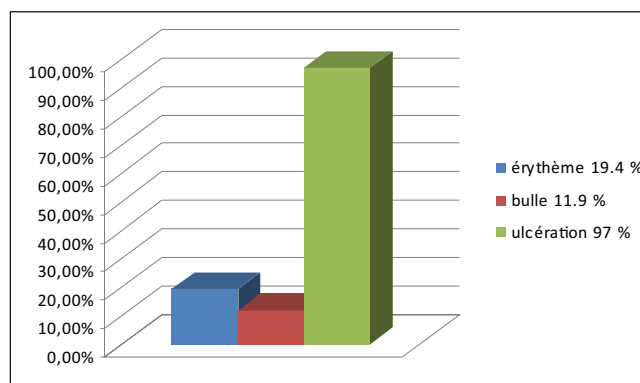
Tableau II. Répartition des cas selon les affections sous-jacentes.Table II. *Distribution of cases according to associated diseases.*

Affections sous-jacentes	Nombre de cas
Asthme	2
Diabète	1
Epilepsie	5
Gonalgie chronique	1
HTA	3
Troubles psychiatriques	1
Tuberculose pulmonaire	6
VIH-SIDA	2

Tableau III. Répartition des cas selon les premiers signes.Table III. *Distribution of cases according to first signs.*

	1 ^{ers} signes	Pourcentages
Buccaux	bucco-oculaires	32,4 %
	bucco-oculo-cutanés	8,5 %
	bucco-oculo-génito-cutanés	11,3 %
	bucco-cutanés	8,5 %
	bucco-génito-cutanés	1,4 %
Cutanés		38 %

le Tab. III. Des manifestations buccales ont été observées au cours de l'évolution dans 93,1 % des cas. La répartition de ces cas en fonction des lésions buccales est représentée dans la Fig. 3 et celle selon le siège dans le Tab. IV. Une limitation de l'ouverture buccale et une sialorrhée ont été observées dans respectivement 12,5 et 5,6 % des cas ; une altération de l'état général dans 58,3 % des cas.

**Fig. 3.** Répartition des manifestations buccales en fonction du type de lésions.Fig. 3. *Oral manifestations distribution according to the lesions type.***Tableau IV.** Répartition des manifestations buccales selon le siège des lésions.Table IV. *Distribution of oral manifestations according to the localisation.*

Siège des lésions	Pourcentages
Lèvres	62,1 %
Langue	31,3 %
Joues	14,9 %
Gencives	7,5 %
Palais	7,5 %

Aspects thérapeutiques et évolutifs

Les mesures de soutien comprenaient un traitement antibiotique et une correction hydro-électrolytique dans respectivement 87,5 et 54,2 % des cas. Des bains de bouche, avec de la polyvidone iodée, associés à des applications de sérum sulfaté et de vaseline blanche, ont été effectués systématiquement. Les mesures actives comprenaient une corticothérapie dans 18,1 % des cas et un traitement antihistaminique dans 15,3 % des cas.

Un retard de cicatrisation de la muqueuse buccale par rapport à la peau a été observé dans 15,3 % des cas ; le taux de mortalité a été de 20,8 %.

Discussion

Cette étude préliminaire a peu de valeur épidémiologique en raison du biais de sélection manifeste et du petit nombre de cas. Le caractère rétrospectif de ce travail n'a pas permis de réaliser une description précise des lésions endobuccales et de leur siège. Néanmoins, la fréquence et l'homogénéité des observations semblent confirmer le caractère souvent inaugural des lésions buccales et leur association fréquente avec d'autres lésions muqueuses ; les lésions buccales se traduisent le plus souvent par des ulcérations étendues intéressant également la demi-muqueuse labiale.

Soixante-douze cas de SSJ-SL-SC observés sur une période de 72 mois dans le Service de Dermatologie du CHU Aristide

Le Dantec de Dakar ont été colligés. Ces syndromes semblent rares : 12 cas par an. L'incidence du SSJ-SL-SC est d'environ 2 à 3 cas par million d'habitants et par an [3, 5]. Le SSJ est plus fréquent que le SL dans un rapport de 3 :1 [8-14].

L'incidence de l'hospitalisation par million d'habitants et par an dans le seul service de référence dans le domaine de la Dermatologie au Sénégal est sans doute inférieure à celle qui pourrait être observée dans la population globale. En effet, l'automédication favorisée par l'insuffisance de la pharmacovigilance est probablement responsable d'une incidence des SSJ-SL-SC plus élevée au Sénégal. Certes, quelques cas doivent être hospitalisés dans diverses structures de santé alors que d'autres échappent sans doute à toute consultation en raison de la faible couverture médicale et des pratiques traditionnelles persistantes.

Les SSJ-SL-SC touchent surtout les adultes. Toutes les tranches d'âge sont concernées mais le risque d'apparition augmente avec l'âge en raison de l'utilisation croissante des médicaments avec l'âge [1, 3, 12, 15-17]. La prédilection féminine pour les SSJ-SL-SC, dans cette série, est corroborée par les données de la littérature [1, 3, 12, 15, 17, 18].

La principale cause des SSJ-SL-SC était médicamenteuse (68,1 % des cas) ; ce qui est conforme aux données de la littérature [16, 17, 19]. En effet, les médicaments sont incriminés dans 90 % des cas de SL et dans 50 % à 80 % des cas de SSJ [3, 9, 16, 20]. L'étiologie médicamenteuse est dominée par les antibiotiques (34,3 %), les AINS (16,4 %) et les anticonvulsivants (11,4 %) comme le montrent la plupart des séries [3, 5, 7, 18, 20, 21]. Les sulfamides (triméthoprime-sulfaméthoxazole) représentent les antibiotiques les plus souvent incriminés [5, 6, 11, 14, 16]. Les pénicillines, les aminopénicillines en particulier, sont incriminées à un degré moindre [5, 6, 9, 12, 18]. L'isoniazide et l'éthambutol, antituberculeux contenus dans le RHEZ (traitement associant rifampicine, izoniazide, éthambutol et pyrazinamide), sont souvent impliqués dans les pays en développement où ils sont beaucoup utilisés dans les programmes de lutte contre la tuberculose [12, 22]. Le risque lié aux antalgiques (14,9 %), aux antipaludéens (10,4 %), aux hypo-uricémiants (4,5 %), aux diurétiques (1,5 %) et aux antirétroviraux (1,5 %) est également connu [3, 11, 12, 15, 23, 24]. Le paracétamol, antalgique incriminé au même titre que les AINS dans cette série, est un facteur de risque souvent noté, en particulier chez les enfants [23]. L'allopurinol, habituellement classé dans les causes médicamenteuses majeures, est surtout retrouvé dans les pays développés [12, 18, 20, 23].

La polymédication, de plus en plus fréquente, constitue un obstacle pour l'identification de l'agent causal. En effet, plusieurs médicaments peuvent avoir la même imputabilité et la réintroduction de la substance suspectée n'est souvent pas possible. Les tests épicutanés qui, de plus en plus, constituent un outil dans l'imputabilité du médicament n'ont pas été pratiqués. L'infection à VIH était un facteur favorisante. Les autres éventuelles affections sous-jacentes – diabète, hypertension artérielle, tuberculose et épilepsie notamment – justifiaient un traitement qui figure dans la liste des causes

médicamenteuses majeures du SL. Dans plus de 1/3 des cas, l'étiologie n'a pas été retrouvée [11].

Les premiers signes étaient apparus dans les 15 jours suivant la prise médicamenteuse pour 89,5 % des patients ce qui correspond au délai de 2 semaines retrouvé dans 80 % des cas rapportés [1, 3, 6, 9, 18, 23]. Les manifestations buccales ont été inaugurales dans 62 % des cas et observées dans presque tous les cas. Elles étaient largement dominées par les ulcérations (97 % des cas), la demi-muqueuse labiale constituant le siège principal (61,2 % des cas) ; ceci correspond aux données de la littérature. Les manifestations buccales peuvent précéder l'éruption maculeuse ou morbilliforme de plusieurs jours [3, 5, 11, 23]. Les manifestations muqueuses sont au minimum bifocales [3]. La muqueuse buccale est la plus souvent affectée [5, 8, 18, 24] : elle est atteinte dans 90 % à 100 % des cas [8, 11, 18, 19]. L'œdème et l'érythème précèdent le développement des lésions bulleuses [3]. Les ulcérations buccales sont secondaires à des bulles rompues dès leur formation. Les ulcérations post-bulleuses, parfois hémorragiques, se recouvrent rapidement d'un enduit pseudo-membraneux ou de croûtes sur la demi-muqueuse labiale [3, 5, 8, 24]. Les sites les plus atteints sont, par ordre de fréquence décroissant, les lèvres, les joues et le palais [5, 8, 11, 23, 24] ; l'atteinte des gencives n'est pas rare [24]. Ces lésions buccales, très douloureuses, entraînent une dysphagie et peuvent s'accompagner d'une sialorrhée [3, 5, 11].

Sur le plan thérapeutique et dans le cadre des mesures de soutien, le traitement local des lésions buccales n'a comporté que des bains de bouche avec une solution de polyvidone iodée : ce traitement est insuffisant, comparé aux mesures préconisées dans la littérature [2, 3, 5]. Comme la chlorhexidine à 0,2 %, la polyvidone iodée minimise la colonisation bactérienne des lésions et contribue au contrôle de l'infection [2, 24]. Le recours à la polyvidone iodée est probablement favorisé par la grande diffusion de ce produit qui appartient à la liste des médicaments génériques essentiels établie lors de l'initiative de Bamako. Cette dernière définit la stratégie pour le renforcement des soins de santé primaire ; elle a été proposée en 1987 par l'OMS et adoptée par l'ensemble des pays de la zone sahélienne. Toutefois, les bains de bouche, quelle que soit la substance utilisée, sont insuffisants pour maintenir une bonne hygiène buccale. Il faut assurer une hygiène mécanique pour éliminer les tissus nécrotiques et permettre ainsi aux lésions buccales de guérir dans des délais normaux, c'est-à-dire avant les lésions cutanées.

Une attention supplémentaire doit être apportée aux douleurs associées aux ulcérations buccales qui impliquent une dysphagie compromettant l'apport hydrique et nutritionnel [3, 5, 6]. Les mesures de soutien doivent donc comprendre une analgésie avec des applications locales d'anesthésique [3, 5]. Malgré les douleurs, il faut réaliser l'assainissement de la cavité buccale [12] et appliquer de la vaseline blanche sur les lèvres pour protéger les lésions labiales et accélérer leur cicatrisation [2].

Le taux de mortalité de 20,8 % s'inscrit dans les résultats obtenus avec des conditions de prise en charge optimales, dans des structures modernes [1, 11, 12, 14, 19, 23].

Conclusion

Au Sénégal, les SSJ-SL-SC conservent les mêmes caractères que dans le reste du monde : fréquence faible, pathologie de l'adulte, prédilection féminine, origine médicamenteuse prédominante, ulcérations de la demi-muqueuse labiales fréquentes.

Cette affection interpelle l'odonto-stomatologiste, d'abord en tant que prescripteur de médicaments pouvant être mis en cause. Elle revêt aussi un intérêt pour l'odonto-stomatologiste en raison de la fréquence et de la précocité des lésions buccales siégeant surtout sur la demi-muqueuse labiale.

Les odonto-stomatologistes devraient jouer un rôle de premier plan dans le dépistage précoce de cette affection en raison du caractère inaugural des lésions buccales ; ces lésions étant douloureuses, la consultation initiale a bien souvent lieu en médecine bucco-dentaire.

Le traitement local et le suivi des lésions buccales semblent relégués au second plan quand n'y a pas de consultation en médecine bucco-dentaire. L'intervention des odonto-stomatologistes doit s'inscrire dans le cadre d'une prise en charge pluridisciplinaire des patients atteints de SSJ-SL-SC.

Conflits d'intérêt : aucun

Références

1. 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.
2. Fromowitz JS, Ramos-Caro FA, Flowers FP. Practical guidelines for the management of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Int J Dermatol* 2007;46:1092-4.
3. Tracey BM, Khue N. Une revue du syndrome de Stevens-Johnson et de la nécrolyse épidermique toxique. *www.dermatologie conférences.ca* 2005;4 (4).
4. Gaultier F, Rochefort J, Landru MM, Allanore L, Naveau A, Roujeau JC, Gogly B. Severe and unrecognized dental abnormalities after drug-induced epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 2009;145:1332-3.
5. Koh MJ, Tay YK. An update on Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Curr Opin Pediatr* 2009;21:505-10.
6. Parrillo SJ. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2007;7:243-7.
7. Sharma VK, Sethuraman G, Minz A. Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and SJS-TEN overlap: a retrospective study of causative drugs and clinical outcome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74:238-40.
8. Sotozono C, Ueta M, Koizumi N, Inatomi T, Shirakata Y, Ikezawa Z, Hashimoto K, Kinoshita S. Diagnosis and treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with ocular complications. *Ophthalmology* 2009;116:685-90.
9. Knowles S, Shear NH. Clinical risk management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis spectrum. *Dermatol Ther* 2009;22:441-51.
10. Evans J. Topical treatment protocol for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a brief report. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2009;36:509-11.
11. Hazin R, Ibrahim OA, Hazin MI, Kimyai-Asadi A. Stevens-Johnson syndrome : pathogenesis, diagnosis, and management. *Ann Med* 2008;40:129-38.
12. Sehgal VN, Srivastava G. Toxic epidermal necrolysis (TEN) Lyell's syndrome. *J Dermatolog Treat* 2005;16:278-86.
13. Sedghizadeh PP, Kumar SK, Gorur A, Mastin C, Boros AL. Toxic epidermal necrolysis with a rare long-term oral complication requiring surgical intervention. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;105:e29-33.
14. Al-Johani KA, Fedele S, Porter SR. Erythema multiforme and related disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103:642-54.
15. Mukasa Y, Craven N. Management of toxic epidermal necrolysis and related syndromes. *Postgrad Med J* 2008;84:60-5.
16. French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: our current understanding. *Allergol Int* 2006;55:9-16.
17. Bachot N, Roujeau JC. Differential diagnosis of severe cutaneous drug eruptions. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:561-72.
18. Borchers AT, Lee JL, Naguwa SM, Cheema GS, Gershwin ME. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Autoimmun Rev* 2008;7:598-605.
19. Koh MJ, Tay YK. An update on Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Curr Opin Pediatr* 2009;21:505-10.
20. Roujeau JC. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology* 2005;15:209:123-9.
21. Chia FL, Leong KP. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:304-9.
22. Dieng MT, Ndiaye ST, Ndiaye B. Toxic epidermal necrolysis in Senegal : responsibility of thioacetazone. *Ann Dermatol Venerol* 2001;128:1305-7.
23. Struck MF, Hilbert P, Mockenhaupt M, Reichelt B, Steen M. Severe cutaneous adverse reactions: emergency approach to non-burn epidermolytic syndromes. *Intensive Care Med* 2010;36:22-32.
24. Farthing P, Bagan JV, Scully C. Mucosal disease series. Number IV. Erythema multiforme. *Oral Dis* 2005;11:261-7.