

LES ATTEINTES OCULAIRES DE LA NECROLYSE EPIDERMIQUE TOXIQUE (NET) CHEZ LE PATIENT INFECTE PAR LE HIV : UNE ETUDE PORTANT SUR 10 PATIENTS AU CHU DE TREICHVILLE

BONI S¹, GBE K², KALOGA M³, KOUASSI KL⁴, FANNY A⁵.

- 1- Assistant chef de clinique service d'Ophtalmologie, CHU Treichville - Abidjan
- 2- Maître Assistant, service d'Ophtalmologie, CHU Treichville - Abidjan
- 3- Maître Assistant service de Dermatologie, CHU Treichville - Abidjan
- 4- Interne des hôpitaux service d'Ophtalmologie, CHU Treichville - Abidjan
- 5- Professeur titulaire service d'Ophtalmologie, CHU Treichville - Abidjan

Correspondance : Dr BONI Séverin, 08 BP 82 Abidjan 08
Email: severinboni@gmail.com

RÉSUMÉ

La necrolyse épidermique toxique (NET) est une urgence dermatologique grave dont les séquelles sont dominés par les complications oculo-conjonctivo-palpébrales.

Le but de notre étude était de décrire les lésions oculaires lors de la NET et d'évaluer les séquelles. Il s'agit d'une étude prospective descriptive et verticale de deux ans. Elle a consisté en l'examen et au suivi ophtalmologiques des patients séropositifs vis à vis du VIH admis au service de dermatologie du CHU de Treichville à Abidjan pour une NET. Vingt yeux de 10 patients ont été retenus pour cette étude, les médicaments incriminés étaient le cotrimoxazole pour 4 patients et les antirétroviraux pour 6 patients. La phase aiguë des atteintes oculaires était dominée par les conjonctivites érosives chez tous les patients et les kératites ponctuées superficielles dans 60% des cas. Le délai moyen de cicatrisation était de 29,2 jours. Les séquelles oculo-conjonctivo-palpébrales étaient observées dans 60% des yeux.

La prévention des infections opportunistes par le cotrimoxazole et les traitements antirétroviraux notamment la nevirapine exposent les patients infectés au VIH à la NET avec des séquelles oculaires pouvant conduire à la malvoyance et à la cécité.

Mots-clés : toxidermie, lyell, antirétroviraux, cornée, conjonctive, paupières

SUMMARY

TEN is a serious dermatological emergency whose sequelae are dominated by oculo-conjunctivo-palpebral complications.

We have realised a descriptive and vertical prospective study into two years. It consisted in the ophtalmological examination and follow-up of HIV positive patients admitted to the dermatology department at UHC of Treichville in Abidjan for a TEN. Twenty eyes of ten patients have been selected for that study. Incriminated medicines were cotrimoxazol among 4 patients and antiretrovirals among 6 patients. The acute phase of ocular attacks was dominated by erosive conjunctivitis among all the patients and by superficial punctuated keratitis in 60 per cent of cases. The medium deadline of healing was rated at 29.2 days. The oculo-conjunctivo-palpebral sequelae have been noticed in 60 per cent of eyes.

The prevention of opportunist diseases through cotrimoxazol and antiretroviral treatments, notably nevirapine, exposes HIV patients to TEN with ocular sequelae that may lead to bad sight and to cecity.

Key words: toxicoderma, lyell, antiretroviral drugs, cornea, conjunctiva, eyelids.

INTRODUCTION

La nécrolyse épidermique toxique (NET) constituée des syndromes de Lyell (SL), de Stevens-Johnson (SSJ) et du syndrome frontière est une maladie dermatologique aiguë et grave d'origine médicamenteuse. Elle a été décrite en 1956 par les auteurs sud-africains Lang et Walker et le Britannique Alain Lyell. Elle est caractérisée par un clivage dermoépidermique avec nécrose donnant l'aspect de brûlure étendue de deuxième degré. Le syndrome de Lyell diffère du syndrome de Stevens-Johnson par le degré de sévérité de l'atteinte cutanée, entre les deux est décrit le syndrome frontière SSJ/NET¹. Ces variantes de la NET constituent des affections rares mais graves avec un pronostic vital sévère, la mortalité est de l'ordre de 20%⁶. Les séquelles dominées par les complications oculo-conjonctivo-palpébrales observées chez 50%⁵ des survivants sont responsables de malvoyance et de cécité.

De nombreux médicaments sont impliqués dans la survenue de la NET. Les patients infectés par le VIH présentent une incidence plus élevée de réaction cutanée aux médicaments¹³. L'utilisation de sulfamide non pas comme antipaludique mais en prévention des infections opportunistes, les traitements antirétroviraux¹⁴ ont relevé l'intérêt de la NET en Afrique noire où la prévalence du VIH-SIDA est la plus élevée.

L'objectif de cette étude était d'identifier les types de toxidermie observés chez les patients infectés par le VIH-SIDA, les médicaments incriminés, de décrire les manifestations oculaires et d'évaluer les séquelles.

MATERIEL ET METHODES

Nous avons réalisé une étude prospective descriptive et verticale pendant deux ans du 15 janvier 2007 au 14 janvier 2009 dans les services d'ophtalmologie et de dermatologie du CHU de Treichville à Abidjan. Ont été inclus dans cette étude, les patients hospitalisés dans le service de dermatologie du CHU de Treichville pour une NET et séropositifs vis-à-vis du VIH. Les critères d'imputabilité classique (critères chronologiques et critères sémiologiques)⁹ ont été appliqués pour rechercher le médicament incriminé. Après le diagnostic clinique et la mise en route du traitement par les dermatologues, tous les patients ont eu un examen ophtalmologique à l'admission. Les patients présentant des lésions ophtalmologiques ont eu un traitement fait de pommade antibiotique à large spectre (gentamycine ou tobramycine pommade), de

cicatrisant cornéen (vitamine A pommade ophtalmique); et de larmes artificielles à base de carbomère. Un traitement préventif fait de collyre antiseptique et de lavage oculaire au sérum physiologique était administré au patient ne présentant pas de lésions oculaires. Tous les patients ont eu un examen oculaire à la loupe et au lit toutes les 48 heures durant la phase aiguë de la NET, l'observation de nouveaux signes oculaires conduisait à un examen ophtalmologique au biomicroscope. L'acuité visuelle résiduelle mesurée à l'échelle de Monoyer et les séquelles oculaires ont été évaluées tous les mois durant un an.

RESULTATS

Pendant la période de notre étude, nous avons reçu et suivi 28 patients présentant une NET. 10 patients (35,71%) séropositifs au HIV ont été retenus pour cette étude soit 20 yeux, il s'agissait de 7 femmes et de 3 hommes. L'âge moyen était de 29 ans avec des extrêmes de 18 et 42 ans. Huit patients étaient infectés par le HIV1 et 2 patientes par le HIV1 et le HIV2. Trois patients présentaient un syndrome de Lyell, 3 patients un syndrome frontière et 4 patients de sexe féminin avaient un SSJ. Les médicaments incriminés étaient le cotrimoxazole en traitement préventif des affections opportunistes chez 4 patients qui n'avaient pas de traitement antirétroviraux. Six patients avaient un traitement antirétroviral, il s'agissait de l'association lamivudine stavudine et névirapine chez 5 patients et l'association lamivudine stavudine et efavirenz chez une patiente.

Le début de la symptomatologie générale était marqué par un prurit oculaire chez tous les patients. Le délai moyen d'apparition des premiers symptômes était de 2,8 jours avec des extrêmes de 1 à 8 jours. A la phase aiguë de la NET, tous les 10 patients avaient une conjonctivite érosive avec ou sans fausses membranes. Nous avons observé une kératite ponctuée superficielle dans 12 yeux (60%), 2 cas d'ulcération cornéenne (fig : n°1) ayant évolué vers la perforation ont été observés à la phase aiguë de la maladie et ont nécessité une greffe de membrane amniotique. Nous avons observé deux cas d'uvéite antérieure traités par des antibiotocorticoïdes locaux (frakidex collyre et pommade) et l'atropine pour éviter les synéchies et mettre le corps ciliaire au repos.

Le délai moyen de cicatrisation des lésions oculaires était de 29,2 jours avec des extrêmes de 14 et 47 jours. Les séquelles oculaires évaluées après un an d'évolution étaient les suivantes :

une kératoconjonctivite sèche (fig : n°2) dans 6 yeux de trois patients, une obstruction des voies lacrymales dans 2 yeux de 2 patientes, un symblépharon dans 4 yeux de 3 patients, des brides conjonctivales (fig : n°3) dans 5 yeux de 4 patients, un entropion-trichiasis dans 2 yeux, une phtyse du globe oculaire dans un œil, une taie cornéenne dans 2 yeux et la formation d'un voile fibrovasculaire précornéen dans 3 yeux. Les patients qui ont présenté un symblépharon, des brides conjonctivales et un trichiasis ont eu un traitement chirurgical avec mise en place d'un conformateur. 4 patients n'ont présenté aucune séquelle.

Les séquelles observées sont rapportées dans le tableau n°I ci-dessus.

Tableau n° I : Séquelles des complications oculaire de la NET

Lésions séquellaires	Nombre d'yeux
Absence de lésion	8
Kératoconjonctivite sèche	6
Voile fibrovasculaire précornéen	3
Taie cornéenne	2
Obstruction des voies lacrymales	2
Symblépharon	4
Brides conjonctivales	5
Entropion trichiasis	2
Phtyse du globe oculaire	1

Les kératoconjonctivites sèches et les brides conjonctivales étaient les séquelles les plus observées. 60% des patients présentaient des séquelles oculaires de gravité variable.

L'acuité visuelle résiduelle corrigée notait une perte fonctionnelle à un œil, une acuité visuelle inférieure à 2/10 dans 5 yeux, soit 30% de malvoyance ou de cécité monoculaire, une acuité visuelle comprise entre 3/10 et 6/10 dans 6 yeux et supérieure à 6/10 dans 8 yeux.

DISCUSSION

La NET est une affection rare, son incidence est de 2 cas par million d'habitants par an en Europe¹². En Afrique, son incidence reste à déterminer ; cependant elle pourrait être plus importante du fait de la prévalence élevée de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et particulièrement du sida. Notre effectif constitué essentiellement de patients porteurs du virus HIV représentait 35,71% des toxidermies médicamenteuses au CHU de Treichville montre bien l'importance du VIH/SIDA dans la survenue de cette affection en Afrique noire. L'incidence de la nécrolyse épidermique est 10 à 100 fois plus élevée chez l'immunodéprimé

que dans la population générale^{10,12}.

Le mécanisme responsable de la mort cellulaire par apoptose des cellules de l'épithélium de la peau et des muqueuses reste un mystère. Plusieurs facteurs sont supposés être impliqués dans la physiopathologie de la nécrolyse toxique: susceptibilité génétique liée à une métabolisation anormale des médicaments en rapport avec certains phénotypes du système HLA (A2, A29, B12 et DR7); induction d'une réaction immune par les métabolites médicamenteux; action des lymphocytes CD4⁺ dans le derme supérieur et CD8⁺ sur l'épiderme; apoptose des cellules épidermiques^{4, 11, 15}.

Les sulfamides à élimination rapide particulièrement le cotrimoxazole est le plus incriminé¹⁴. L'utilisation du cotrimoxazole en traitement préventif des infections opportunistes du SIDA augmente la prévalence des toxidermies médicamenteuses chez ces sujets¹³. Notre étude avec 40% d'incrimination du cotrimoxazole montre bien la responsabilité de ce médicament. Concernant les antirétroviraux, de nombreuses études dont celle de MOCKENHAUPT et coll ont mis en évidence la responsabilité de la névirapine dans les NET³. Dans notre étude, la névirapine était associée à la mivudine et à la stavudine dans 50% des cas cette NET. Bien que nous n'ayons pas réalisé des tests de réintroduction spécifique de la névirapine, elle nous paraît être la principale molécule impliquée dans ces cas.

Classiquement la maladie débute par de la fièvre, des symptômes muqueux ou une éruption cutanée, cependant l'interrogatoire ophtalmologique des patients de notre étude a montré la précocité du prurit oculaire comme premier symptôme chez tous les patients, survenant dans un délai de 8 jours. Nous pensons que les patients traités par des médicaments à «haut risque» de toxidermie doivent être informés de ce signe inaugural pour une prise en charge précoce de la toxidermie.

Les lésions oculo-palpébrales de la phase aiguë étaient dominées par la kératoconjonctivite érosive constante chez tous les patients de notre étude. Ces lésions peuvent être graves allant jusqu'à la perforation cornéenne. A ce stade de la maladie, elles nécessitent une surveillance ophtalmologique rapprochée qui dure près d'un mois et demi. La fréquence de ces lésions oculaires est retrouvée dans la littérature^{2,8}. L'uvéite antérieure témoigne de la composante inflammatoire de l'atteinte oculaire.

Les séquelles oculaires étaient importantes avec un taux élevé de malvoyance et de cécité (30%), ceci malgré une surveillance et un traitement ophtalmologique précoce. 60% des patients avaient des séquelles de gravité variable et dominées par la kératoconjonctivite sèche. Les séquelles graves sont surtout retrouvées chez l'immunodéprimé allant jusqu'à la perforation et la phytose du globe oculaire. L'étude de Moussala⁷ note un caractère bénin des atteintes oculaires chez l'immunodéprimé par le VIH en rapport avec une réactivité immunologique diminuée chez ces patients où la destruction des lymphocytes T est susceptible de diminuer l'intensité des réactions inflammatoires. Pour notre étude par contre, les patients avaient un traitement antirétroviral avec un état immunitaire capable d'induire une réaction immune vis-à-vis des médicaments.

CONCLUSION

Les atteintes oculaires de la nécrolyse épidermique toxique chez les patients infectés au HIV sont fréquentes et graves. Elles sont liées à l'état dépressif immunitaire notamment aussi bien pour leur fréquence que pour leur gravité. Elles sont le fait de la toxidermie médicamenteuse. Certaines molécules par ailleurs utiles et bénéfiques pour la prise en charge des patients immunodéprimés sont clairement identifiées comme facteurs de la toxidermie. Aussi, le cotrimoxazole et les trithérapies antirétrovirales constituent les cofacteurs déclenchant et leur corollaire d'atteinte oculaire.

La kératoconjonctivite érosive était la lésion constante chez 100% des patients à la phase aiguë de la maladie qui au niveau oculaire a duré 29,2 jours en moyenne. Les séquelles oculaires observées chez 60% des patients étaient dominées par la kératoconjonctivite sèche, la bride conjonctivale et le symblépharon ; elles peuvent être responsable de cécité ou de malvoyance dans 30% des cas.

REFERENCES

1. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L. Classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993;129:92-6.
2. Binaghi M, Koso M, Saiag P, Roujeau JC, Coscas G. Atteinte oculaire au cours du syndrome de Lyell. Incidence, évolution, pronostic. *Ophtalmologie* 1998;2:1212-4£
3. Caumes E, Bossi P, Katlama C, Bricaire F. Antiretroviral-induced toxiderma in HIV- infected patients. *Presse Med.* 2003;32: 1325-33.
4. Friedmann PS, Strickland I, Pirmohaed M, Park K. Investigation of mechanisms in toxic epidermal necrolysis induced by carbamazepine. *Arch. Dermatol.* 1994;130:59860
5. Haus C, Paquet P, MarechalCourtois C. Le traitement ophtalmologique du syndrome de Lyell. *Rev. Med. Liège* 1993;7:395400.
6. Heimbach DM, Engrav LH, Marvin JA, Harnar TJ, Grube BJ. Toxic epidermal necrolysis. A step forward in treatment. *JAMA* 1987;16: 21715.
7. Moussala M, BeharCohen F, Dighiero P, Renard G. Le syndrome de Lyell et ses manifestations ophtalmologiques en milieu camerounais. *J. Fr. Ophtalmol*, 2000 ; 23, 3 : 229-237.
8. Palmares J, Correia O, Delgado L, VazSilva M, MesquitaGuimaraes J, CastroCorreia J, *et al.* Ocular involvement in toxic epidermal necrolysis. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 1993;12:1717.
9. Roujeau JC. Syndrome de Lyell et imputabilité aux médicaments: Problèmes méthodologiques. *Allerg. Immunol.* (Paris) 1990; 6: 21721.
10. Roujeau JC, Guillaume JC, Fabre JP, Penso D. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). Incidence and drug etiology in France, 1981-1985. *Arch. Dermatol.* 1990;126:3742.
11. Roujeau JC, Huynh TN, Bracq C, Guillaume JC, Revuz J, Touraine R. Genetic susceptibility to toxic epidermal necrolysis. *Arch. Dermatol.* 1987;123:11713
12. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, *et al.* Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995;333:1600-7.
13. Rzany B, Mockenhaupt M, Stocker U, Hamouda O, Schöpf E. Incidence of Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome in Germany. *Arch. Dermatol.* 1993;129:1059.
14. Schöpf E, Stühmer A, Rzany B, Victor N, Zentgraf R, Kapp JF. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. An epidemiologic study from west Germany. *Arch Dermatol* 1991;127:839-42.
15. Wolkenstein P, Charue D, Laurent P, Revuz J, Roujeau JC, Bagot M. Metabolic predisposition to cutaneous adverse drug reactions. *Arch Dermatol* 1995;131:544-51.



Figure n° 1 : ulcération cornéenne épithéliale



Figure n° 2 : kératoconjunctivite sèche aux deux yeux



Figure n° 3 : inflammation conjonctivale