

TOXIDERMIES CHEZ LES ENFANTS A COTONOU, BENIN.

ADEGBIDI H¹, ATADOKPEDE F¹, SAGBO G³, KOUDOUKPO C², D'ALMEIDA M³, TECLESSOU J¹, N'DAH P¹, DJOONYAM A EROUME AT¹, YEDOMON HG¹, DO ANGO-PADONOU F¹.

1 Service de Dermatologie-Vénérologie. Centre National Hospitalier et Universitaire HKM Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou BP 386 Cotonou BENIN ; 2 Service de Dermatologie-Vénérologie. Faculté de Médecine de Parakou BP 123 Parakou ; 3 Service de Pédiatrie. Centre National Hospitalier et Universitaire HKM Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou BP 386 Cotonou BENIN

Adresse pour correspondance : Dr Hugues Adégbidi Service de Dermatologie Faculté des Sciences de la Santé, Cotonou e-mail : adegbidih@yahoo.fr

RÉSUMÉ

Introduction : Le but de ce travail était d'étudier les aspects épidémiologiques des toxidermies chez les enfants en milieu hospitalier à Cotonou.

Patients et méthode : Une étude transversale rétrospective a été réalisée dans le service de Dermatologie-Vénérologie à Cotonou de 1998 à 2009. Ont été inclus dans cette étude tous les cas de toxidermies survenus au cours de la période d'étude chez les enfants âgés de moins de 16 ans. Le diagnostic de toxidermie était clinique. L'imputabilité médicamenteuse était basée sur les critères du Groupe Français de Pharmaco-vigilance.

Résultats : De 1998 à 2009, 232 cas de toxidermies ont été diagnostiqués dans le Service de Dermatologie-Vénérologie dont 35 chez les enfants de moins de 16 ans.

L'âge moyen des patients était de 6,6 ans et le sex ratio de 0,94. Quatre patients étaient séropositifs au VIH. Les médicaments responsables étaient retrouvés chez 21 patients (60%) : sulfamides anti-infectieux 52,38% (11/21 cas), Pénicilline 9,52% (2 cas), Vaccin 9,52% (2 cas), Paracétamol 9,52% (2 cas), acide acétyl salicylique 4,76% (n=1), quinine 4,76% (n=1), phénobarbital 4,76% (n=1) et ceftriaxone 4,76% (n=1). Les principales formes cliniques étaient : érythème pigmenté fixe 45,71% (16/35), exanthème maculo-papuleux 17,14% (n=6) ; syndrome de Stevens-Johnson 14,28% (n=5), urticaire 8,57% (n=3). 1 cas de nécrolyse épidermique toxique a été observé et un cas de décès.

Conclusion : Les réactions cutanées d'origine médicamenteuse sont rares chez les enfants et l'érythème pigmenté fixe est la forme clinique la plus prévalente de cette pathologie à Cotonou (Bénin).

Mots clés : toxidermies, enfants, Bénin

ABSTRACT

Introduction : The aim of this study was to investigate the epidemiological aspects of drug eruptions in children in hospital area in Cotonou.

Patients and method : A retrospective study was carried out in the Department of Dermatology of Cotonou (Benin) from 1998 to 2009. All cases of drug eruption occurred, during the study period, in children under 16 years old were selected for the study. The diagnosis of the drug eruption was based on clinical findings. The Identification of culprit drugs was based on the criteria as defined by the French Group of Pharmaco-vigilance.

Results: From 1998 to 2009, 232 cases of drug eruption were diagnosed in the Department of Dermatology. Of this, 35 cases occurred in children under 16 years old. The patient mean age was 6.6 years with a sex ratio of 0.94. 4 patients were HIV positive. The culprit drug was identified in 21 patients (60%): sulfonamides 52,38% (11/21 cases), penicillin 9,52% (2 cases), vaccine 9,52% (2 cases), acetaminophen 9,52% (2 cases), acetyl salicylic acid 4.76% (n = 1), quinine 4.76% (n = 1), phenobarbital 4.76% (n = 1) and ceftriaxone 4.76%(n = 1). The main clinical patterns were: fixed drug eruption 45.71% (16/35), maculopapular rash 17.14% (n = 6), Stevens-Johnson syndrome 17.14% (n=6), and urticaria 8.57% (n = 3), 1 case of toxic epidermal necrolysis was seen and one patient died.

Conclusion : Skin reactions caused by drug intake are a rare disorder among children and fixed drug eruption is the main clinical presentation of the disease in Cotonou (Benin).

Keywords: Drug eruption, children, Benin

INTRODUCTION

Les toxidermies sont les complications cutané-muqueuses secondaires à l'administration par voie entérale, intraveineuse, sous-cutanée ou intramusculaire de médicaments [1]. Ces réactions cutanées aux médicaments sont rares chez l'enfant. Leur prévalence dans la population générale infantile est de 1.0% mais cette prévalence est de 10.9% chez les enfants hospitalisés [2]

Le polymorphisme clinique des toxidermies est habituel chez l'enfant comme chez l'adulte. Les formes cliniques bénignes restent les aspects les plus fréquents dans la population pédiatrique.

L'étiologie est médicamenteuse mais parfois aucune cause n'est retrouvée. Les diagnostics positif et surtout étiologique sont difficiles de façon générale en Afrique eu égard à l'important illettrisme de la population, la pratique courante de l'automédication et les traitements administrés par les

tradithérapeutes. D'autre part, l'avènement des médicaments génériques a favorisé la contrefaçon de plus en plus grandissante de médicaments. Cette difficulté diagnostique est également liée à certaines viroses cutanées qui simulent les toxidermies.

Il existe par ailleurs une difficulté de prise en charge de cette pathologie à cause du manque de structure de prise en charge adéquate dans notre contexte.

L'intérêt de ce travail réside dans le peu de données disponibles sur les toxidermies, leur rareté chez les enfants et la nécessité de comprendre ce phénomène à Cotonou.

L'objectif de cette étude était d'étudier les aspects épidémiologiques, cliniques et étiologiques des toxidermies chez les enfants dans une population hospitalière.

PATIENTS ET METHODE

Nous avons mené une étude rétrospective à visée descriptive sur les toxidermies dans le Service de Dermatologie Vénérologie du Centre National Universitaire et Hospitalier de Cotonou Hubert Koutoukou Maga (CNHU HKM) de 1998 à 2009. Ce service représente le plus grand centre de référence dermatologique du pays situé dans la Capitale Cotonou. Il reçoit tous les cas de toxidermies suspects, confirme les diagnostics et participe au suivi et à la prise en charge des cas dans les différents services du CNHU : Pédiatrie, Grands brûlés de Chirurgie traumatique et Anesthésie Réanimation. L'étude a concerné tous les malades âgés de 15 ans au plus et consultant pour toxidermie dans le Service de Dermatologie-Vénérologie du CNHU de Cotonou. Etait défini comme porteur de toxidermie « tout patient présentant une éruption cutanée suspecte survenue dans les suites d'une prise médicamenteuse ». Ainsi, tous les dossiers de patients suspects de toxidermie vus dans les différents services de l'hôpital ont été revus avec les données iconographiques correspondantes. Les données suivantes ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire : âge, sexe, antécédents médicaux, circonstances d'apparition, les médicaments suspects, le type d'éruption et l'évolution

Tous les cas suspects de toxidermie ont été vus et suivis par un dermatologue. Les données ont été saisies et analysées avec le logiciel épidémiologique EPI INFO version 2002.Fr. Le test du Chi2 a été utilisé pour comparer les proportions. Il était considéré comme significatif lorsque la probabilité correspondante était inférieure ou égale à 0,05. Pour l'exploitation ultérieure des images corporelles, l'assentiment des enfants et le consentement libre et éclairé des parents et des enfants étaient demandés.

RESULTATS

Au total, de 1998 à 2009, 232 cas de toxidermie ont été recensés dans le service. Parmi ceux-ci, 35 cas survenus chez des enfants ont été retenus pour l'étude, soit une proportion de 15,08% et une incidence de 3 cas par an. Ces malades se répartissaient en 18 filles (51,43%) et 17 garçons, soit un sex-ratio de 0,94. L'âge des malades variait de 1 mois à 15 ans pour une moyenne de 6,6 ans et un mode égal à 7 ans.

L'interrogatoire a retrouvé : un terrain atopique 9 fois sur 18 (50%), une infection à VIH 4 fois (22,22%) dont 2 fois une atopie associée, une polymédication 3 fois (16,66%, 3/18), et 1 présentait comme antécédent une urticaire alimentaire.

Dans 21 cas sur 35 (60%), des médicaments ont été incriminés dont six cas d'automédication sur initiative parentale. Les sulfamides ont été retrouvés 11 fois sur 21 (52,38%), le paracétamol, la pénicilline et le vaccin DTCP chacun 2 fois sur 21 (9,52%) et l'acide acétyl salicylique, la quinine, le phénobarbital et la ceftriaxone chacun 1 fois (4,76%). Sur 16 cas d'érythème pigmenté fixe (EPF), une prise médicamenteuse a été retrouvée dans 8 cas dont 7 dus aux sulfamides. Des toxidermies graves ont été notées dans 7 cas, soit 20%. Il s'agissait de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) (n=6), de nécrolyse épidermique toxique (NET) (n=1) Dans les 14 cas restants (40%), il n'a pas été retrouvé de prise médicamenteuse à l'interrogatoire. Sur le plan clinique, l'EPF (Figure 1) constituait la forme la plus prévalente avec 16 cas sur 35 (45,71%) suivi de l'exanthème maculo-papuleux (EMP) et du SSJ à proportion égale 6 cas sur 35 (17,14%), et de l'urticaire 3 cas sur 35 (8,57%). Un cas de chacune des affections ou symptôme suivants a été retrouvé : eczéma, érythrodermie, NET (Figure 2) et de prurit.

Les sièges les plus fréquemment atteints étaient : les membres inférieurs (n=23), le tronc (n=19), le visage et le cou (n=19), les membres supérieurs (n=18), les lèvres (n=6) et les organes génitaux externes (n=4).

L'EPF était présent chez 5 des 9 patients atopiques de l'échantillon. Le SSJ était noté sur terrain VIH dans 2 cas sur 5.

L'évolution de la plupart des cas a été favorable mais le cas de NET s'est soldé par un décès et un cas de SSJ s'est compliqué de dénutrition ayant nécessité la pose d'une sonde nasogastrique.

Les tableaux I et II donnent respectivement les caractéristiques des patients ayant présenté un EPF et ceux ayant présenté d'autres formes cliniques de toxidermie.

DISCUSSION

Ce travail nous a permis de décrire les aspects épidémiologiques, cliniques et étiologiques des toxidermies chez des enfants en milieu hospitalier à Cotonou. Du fait de son caractère rétrospectif, nous avons observé dans les dossiers de nombreuses données manquantes. Bien que le service représente le plus grand centre dermatologique de la capitale, il est probable que certains cas de toxidermie notamment les toxidermies bénignes ont pu être pris en charge dans les cliniques privées ou d'autres établissements sanitaires publics sans arriver au CNHU HKM. Le recours de certains patients aux guérisseurs traditionnels peut également être envisagé. Notre étude apporte une contribution à l'étude des réactions cutanées d'origine médicamenteuse chez les enfants à Cotonou. Nos résultats vont dans le sens des travaux antérieurs [2, 3]

Les toxidermies sont des affections rares chez l'enfant. Sur 232 cas recensés en 12 ans, 35 cas concernaient les enfants, soit une proportion de 15,08%. Des résultats similaires ont également été observés en Inde [3]. Sharma VK et al en Inde avaient retrouvé sur 300 cas de toxidermie colligés en 3 ans, 50 cas chez les enfants, soit une proportion de 16,6% très proche de la proportion retrouvée dans notre enquête. Dans l'étude de McKenzie MW et al [4], 2,0% des admissions dans un service de pédiatrie étaient dues à des réactions cutanées à un médicament. Les deux sexes étaient également représentés dans notre étude (18 filles et 17 garçons). Dans l'étude de Sharma VK [3], il y avait 34 garçons et 16 filles, ce qui montre une nette prédominance masculine.

Les toxidermies les plus fréquentes chez les enfants dans notre enquête étaient l'EPF (n=16) et l'EMP (n=6). Ce constat a été fait par Sharma VK [3] dans son enquête où, l'EMP était la toxidermie la plus fréquente suivie de l'EPF, représentant respectivement 26% et 22% des cas. Pour Borch JE et al [5] l'EMP et l'eczéma étaient les réactions cutanées aux médicaments les plus fréquentes chez l'enfant.

Six cas de toxidermie grave (SSJ et NET) ont été recensés dans notre échantillon. Sharma et al [3] ont rapporté 10 cas d'érythème polymorphe, 6 cas de NET et 5 cas de SSJ sur 50 cas de toxidermie chez les enfants. Ces formes cliniques aggravent le pronostic des toxidermies chez l'enfant de par leurs complications métaboliques et la morbidité qui leur est attachée

Le profil clinique des toxidermies chez l'enfant était différent de celui de l'adulte mais le premier médicament responsable était les sulfamides anti-infectieux quel que soit l'âge dans une étude à Cotonou [6]. En Inde dans l'étude de Sharma VK [3], en Europe dans l'étude de Levi N [7], les médicaments anti-infectieux étaient également les premiers

médicaments responsables de toxidermie chez les enfants. Par contre pour McKenzie MW et al [4], les antimétaboliques sont les premiers médicaments responsables de toxidermie chez les enfants. La proportion des différents médicaments responsables de toxidermie dépend de l'épidémiologie des maladies infantiles dans le milieu, de la pratique des médecins et de l'usage de ces médicaments dans la population générale, tous ces facteurs étant liés au temps. Ainsi dans son étude en Grande Bretagne, Savin JA [8] a montré que les principaux médicaments responsables d'EPF ont varié dans le temps entre 1970 et 2001. La prévalence des infections sous nos climats et l'automédication étaient les raisons expliquant la prépondérance des sulfamides anti-infectieux dans notre enquête. L'utilisation de certains médicaments est statistiquement associée au risque de toxidermie grave que sont la NET et le SSJ comme l'ont montré Levi N et al [7]. Ces auteurs ont aussi démontré que l'utilisation de paracétamol est associée à une augmentation du risque de SSJ et de NET.

Dans 14 cas sur 35, les médicaments responsables n'étaient pas retrouvés. L'analphabétisme des patients et les traitements traditionnels pourront expliquer en partie cette situation. En outre la littérature rapporte des cas d'EPF idiopathique.

L'évolution des toxidermies a été simple dans la majorité des cas dans notre étude. Mais un cas de décès lié à une NET a été noté. Les réactions aux médicaments seraient d'ailleurs la quatrième cause de décès aux USA après l'infarctus du myocarde, le cancer et les accidents vasculaires cérébraux d'après Bonn D [9]. Sharma VK [3], dans son étude en Inde avait noté une mortalité de 18,2% dans le groupe NET-SSJ. De fait la mortalité due aux toxidermies graves est particulièrement élevée dans les études africaines, liée en partie à la faiblesse du plateau technique [10, 11].

CONCLUSION

Les toxidermies étaient des affections rares dans la population pédiatrique hospitalière étudiée. Les formes bénignes étaient les plus fréquentes. Les médicaments anti-infectieux étaient les premiers responsables mais une proportion importante de toxidermie est restée idiopathique. Le risque de décès avec certaines formes cliniques faisait toute la gravité de ces toxidermies infantiles.

REFERENCES

- 1-Barbaud A. Prise en charge globale des toxidermies. *Ann Dermatol venereol* 2007; 134 :391-401
- 2- Clavenna A, Bonati M. Adverse drug reactions in childhood: a review of prospective studies and safety alerts. *Arch Dis Child* 2009; 94(9):724-8.

3-Sharma VK, Dhar S. Clinical pattern of cutaneous drug eruption among children and adolescents in north India. *Pediatr. Dermatol* 1995;12(2):178-83

4-McKenzie MW, Marchall GL, Netzloff ML, Chuff LE. Adverse drug reactions leading to hospitalization in children. *J Pediatr* 1976;89:481-490.

5-Borch JE, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. The prevalence of acute cutaneous drug reactions in a Scandinavian university hospital. *Acta Derm Venereol* 2006;86:518-522.

6- Atadokpédé F, Adégbidi H, Koudoukpo C, Soumah MM, Guerendo P, Diané BF, Soussa R, Oyéka-Ibara D, Yédomon H, do-Angopadonou F. Prévalence des toxidermies dans le service de Dermatologie-Vénérologie du Centre National Hospitalo-Universitaire HKM de Cotonou, Bénin. *Le Bénin Médical* 2009;41 :46-50

7-Levi N, Bastuji-Garin S, Mockenhaupt M, Roujeau JC, Flahaut A, Kelly JP et al.

Medications as risk factors of Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a pooled analysis. *Pediatrics* 2009;123:e297-e304.

8-Savin JA. Current causes of fixed drug eruption in the United Kingdom. *Br J Dermatol* 2001;145:667-668

9-Bonn D. Adverse drug reactions remain a major cause of death. *Lancet* 1998;351:1183

10-Pitché P, Padonou CS, Kombaté K, Mouzou T, Tchangai-Walla K. Syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique à Lomé(Togo). Profil évolutif et étiologique de 40 cas. *Ann Dermatol Venereol* 2005 ;132 :531-4.

11-Dieng MT, On S, Ndiaye T, Ndiaye B. Syndrome de Lyell au Sénégal : responsabilité du thiacetazone. *Ann Dermatol Venereol* 2001 ;128 :1305-7

12-Begaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie* 1985; 40:111-8.

Tableau I : caractéristiques des 16 atteints d'EPF dans l'enquête sur les toxidermies chez les enfants à Cotonou, Bénin

Patient	Age	Sexe	Antécédent	Délai de survenue	Médicament responsable	Aspect clinique	Evolution
1	1 an	M	VIH-Atopie		Cotrimox	EPF bul	PDV
2	10 ans	F				EPF	PDV
3	14 ans	F				EPF	PDV
4	4 ans	M	Atopie		Cotrimox	EPF	PDV
5	5 ans	F				EPF	PDV
6	8 ans	F				EPF	PDV
7	14 ans	M				EPF	Guérison
8	3 ans	F	Atopie			EPF	Guérison
9	7 ans	M			Cotrimox	EPF	PDV
10	7 mois	M				EPF bul	PDV
11	15 ans	F	Urticaire aliment		Fansidar	EPF	Guérison
12	3 ans	M	Polymedic		Cotrimox	EPF	Guérison
13	15 ans	F	Atopie			EPF	Guérison
14	9 ans	M	Atopie		Cotrimox	EPF	Guérison
15	4 ans	M			Quinine-Paracétamol	EPF	Guérison
16	15 ans	M	Atopie		Sulfadox-Pyrimétham	EPF	PDV

Bul=bulleux ; EPF=érythème pigmenté fixe ; cotrimox=cotrimoxazole ; polymédic=polymédication

Tableau II : caractéristiques des 19 autres patients ayant présenté d'autres formes cliniques de toxidermie dans l'enquête sur les toxidermies chez les enfants à Cotonou, Bénin.

Patient	Age	Sexe	Antécédent	Délai de survenue	Molécule responsable	Clinique	Evolution
17	1 ms	M		3 jours	DTCP-HIB	EMP	Guérison
18	2 ans	M	VIH-Atopie	2 semaines	Cotrimox	SSJ	Guérison
19	9 ms	F	VIH		Cotrimox	SSJ	Guérison
20	1 an	F			Quinine-Aspirine	SSJ	Guérison
21	7 ans	M	Atopie		Cotrimox	EMP	PDV
22	7 ans	F	Polymédic	1 jour	Phenobarbit	Erythrodermie	PDV
23	1 mois	F		3 jours	Amoxy-Clav	EMP	Guérison
24	1 mois	M		3 jours	Vaccin DTCP	EMP	Guérison
25	1 an	M	Atopie		Ampi	Urticaire	Guérison
26	13 ans	F				Eczéma	Guérison
27	5 ans	F	Polymédic		Quinine	Prurit	Guérison
28	10 ans	F	Atopie			EMP	PDV
29	9 ans	M			Paracetam-Halofant	Urticaire	PDV
30	1 an	F				EMP	PDV
31	11 ans	F				Urticaire	PDV
32	4 ans	F	VIH	3 jours	Cotrimox	SSJ	Guérison
33	2 ans	F		1 jour	Ceftriax	NET	Décès
34	5 ans	M				SSJ	Guérison
35	8 ans	M				SSJ	Guérison

Amox-clav = amoxicilline-acideclavulanique ; amp = ampicilline ; paracetam = paracétamol ; halofant = halofantrine ; phenobarbit = phenobarbital ; Ceftriax = ceftriaxone ; EMP = exanthème maculo-papuleux



Figure 1 : EPF chez une adolescente



Figure 2 : NET chez enfant de 3 ans