



Caractéristiques épidémiocliniques des nécrolyses épidermiques toxiques dans le service de réanimation de l'Hôpital de Soavinandriana Antananarivo

Epidemiological and clinical features of Toxic Epidermal Necrolysis at the resuscitation's unit of the Hospital of Soavinandriana Antananarivo

J.A.Ch RAMORASATA ^{(1)*}, N.E RAVELOSON ⁽²⁾, D TOHAINA ⁽¹⁾, A.M RIEL ⁽¹⁾,
J.J ANDRIANJATOVO ⁽³⁾, J.M RANDRIAMIARANA ⁽³⁾, F SZTARK ⁽⁴⁾

⁽¹⁾ Service de Réanimation Polyvalente, Centre Hospitalier de Soavinandriana, Antananarivo (Madagascar)

⁽²⁾ Service Accueil - Triage - Urgence/Réanimation, CHU Joseph Raseta Befelatanana, Antananarivo (Madagascar)

⁽³⁾ Département d'Anesthésie-Réanimation, CHU Joseph Ravoahangy Andrianavalona, Antananarivo (Madagascar)

⁽⁴⁾ Département d'Anesthésie-Réanimation I, Groupe Hospitalier Pellegrin, CHU de Bordeaux, (France)

RESUME

Objectifs : L'objectif de notre étude est de recenser et d'analyser les cas de nécroses épidermiques toxiques observés dans notre service et de les faire comparer aux données de la littérature.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique sur une période de cinq ans. Nous avons recueilli les données : démographiques, cliniques, évolutives et les médicaments incriminés. Les différentes formes cliniques ont été classifiées selon les symptomatologies observées. Ont été regroupés dans le syndrome de Stevens-Johnson : les lésions muqueuses et cutanées bullo-érosives avec atteinte du cuir chevelu dont la lésion de la surface corporelle (SCL) est de 10% à 30% ; dans le syndrome de Lyell : l'éruption cutané-muqueuse avec décollement cutané dépassant 30% de la surface corporelle.

Résultats : 13 cas de toxidermies étaient enregistrés dans le service avec une incidence de 0,4%. L'âge moyen était de 37,4 ans. Les médicaments incriminés sont : la Sulfadoxine (n=5), la Pénicilline A (n=1), les antituberculeux (n=1), le Cotrimoxazole (n=2), l'Allopurinol (n=1) e, une association Quinine-Lincocine (n=1), les antiépileptiques (n=2) et un cas indéterminé. Le délai entre le début des symptômes et l'arrivée à l'hôpital varie entre 1 à 3 jours et la durée d'hospitalisation de cinq à quarante jours.

Conclusion : Les nécrolyses épidermiques toxiques sont des pathologies peu fréquentes mais graves en réanimation. Beaucoup de médicaments sont en cause mais certains sont facilement accessibles au public. L'information de ces effets secondaires est une obligation des personnels médicaux et tous ceux qui manipulent des médicaments.

Mots clés : Nécrolyse ; Toxique ; Épidémiologie ; Clinique ; Réanimation.

SUMMARY

Objectives: The objectives of our assessment are to inventory and to analyze the Toxic Epidermal Necrolysis' cases which were observed in our unit, and also to compare them with literary datas.

Materials and methods: This one was a retrospective descriptive and analytic study during five years. The different clinic forms' were classified following the observed symptoms. Were grouped as Steven-Johnson syndrome: mucosal and skin bulla and erosions, with hair-skin affection which do not value more than 10 to 30 % of the all skin surface; and as Lyell syndrome: skin and mucosal eruption with desquamation of more than 30% of the skin.

Results: Thirteen cases of toxidermia were registered within the service, with 0,4 % as incidence. The mean of ages was 37.4 years old. The accused drugs were: Sulfadoxine (n=5), Penicillin A (n=1), antituberculous drugs (n=1), Cotrimoxazole (n=2), Allopurinol (n=1), Quinine-Lincocine association (n=1), antiepileptic (n=2) and an unknown case. The delay from symptoms' beginning to arrival at hospital was 1 to 3 days. The hospitalization's time's limits were five and forty days.

Conclusion: The Toxic Epidermal Necrolysis are rare but grave pathologies in resuscitation's unit. Many drugs are in cause but some of them are public free. The information about these secondary effects is an obligation for the medical personnel and all the drug users.

Keywords: Necrosis; Toxic; Epidemiology; Clinic; Resuscitation.

INTRODUCTION

On considère comme toxidermie bulleuse tout patient présentant des lésions bulleuses cutanées et muqueuses secondaire à une prise de médicament. Les toxidermies constituent l'un des effets secondaires les plus fréquents des médicaments. Les syndromes de Steven Johnson et de Lyell sont caractérisés par la destruction brutale de la couche superficielle de la peau (épiderme) et des muqueuses (épithélium). Les nécrolyses épidermiques toxiques (NET) ont été décrites pour la première fois par Lyell en 1956. Le terme de nécrolyse traduit bien le phénomène. On utilise le nom de syndrome de Lyell pour les formes les plus étendues, et celui de syndrome de Stevens-Johnson (SJS) pour les formes limitées de nécrolyse épidermi-

que qui peuvent le rester ou progresser vers un syndrome de Lyell. L'expression clinique des toxidermies est variable. Les formes cliniques bénignes sont les plus fréquemment observées, mais les formes graves,

Du Centre Hospitalier de Soavinandriana, Antananarivo, Madagascar.

**Adresse de correspondance :*

Dr. RAMORASATA Jean Andersen Chérubin

Tél.: +261-32-02-921-21

E-mail : ramorasata_andy@yahoo.fr

Service de Réanimation Polyvalente

Centre Hospitalier de Soavinandriana

BP 6 bis, rue Docteur Moss, Soavinandriana

101 Antananarivo, Madagascar

Fax : +261-20-23-645-69 ; mail : cenhosoa@moov.mg

bien que rares nécessitent une prise en charge thérapeutique en soin intensif ou en milieu spécialisé [1]. Leur fréquence est mal connue dans les services de réanimation à Madagascar ainsi que les médicaments incriminés.

Cette étude a pour objectifs de faire une analyse épidémioclinique des toxidermies admises en réanimation et de recenser les différents types de médicaments en cause en faisant une analyse comparative avec la littérature.

PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique sur une période de cinq ans entre décembre 2002 et décembre 2007. Tous les dossiers des patients hospitalisés pour toxidermies dans le service de réanimation polyvalente du Centre Hospitalier de Soavinandriana ont été documentés. Ainsi, les données démographiques (âge, sexe), données cliniques (types de toxidermies, délai d'apparition, ...), médicaments incriminés en tenant compte des notes du dictionnaire VIDAL, caractéristiques évolutives (durée d'hospitalisation, guérison, complication, survie) ont été recueillies. La recherche étiologique des médicaments incriminés a été basée essentiellement sur le résultat de l'interrogatoire. Le résultat des tests allergologiques ou biologique (dosage des IgE, test de dégradation des basophile) n'ont pas été pris en considération.

Les différentes formes cliniques ont été classifiées selon les symptomatologies observées et la classification de Wallas (règle de 9 de Wallas). Ont été regroupés dans le syndrome de Stevens-Johnson : les lésions muqueuses et cutanées bullo-érosives avec atteinte du cuir chevelu dont la lésion de la surface corporelle (SCL) est de 10% à 30% ; dans le syndrome de Lyell : l'éruption cutanéomuqueuse avec décollement cutané dépassant 30% de la surface corporelle, d'apparition et d'extension rapide, de survenue imprévisible, grave et potentiellement mortelle.

RESULTATS :

Durant la période de l'étude, 13 cas de toxidermies avec SCL supérieure à 10 % étaient enregistrés dans le service (8 cas de syndrome de Steven Johnson et 5 cas de Syndrome de Lyell), soit une moyenne de 2,6 patients par an sur un nombre annuel d'admissions de 652 patients en moyenne, donnant une incidence annuelle de 0,4 %.

L'âge moyen des patients était de 37,4 ans avec des extrêmes de 14 et 86 ans. La Sulfadoxine était imputable dans cinq cas dont une association avec le Cotrimoxazole, la Pénicilline A dans un cas, les antituberculeux (Rifampicine, Isoniazide) dans un cas, le Cotrimoxazole dans deux cas, l'Allopurinol dans un cas et une association Quinine-Lincocine dans un cas. Les antiépileptiques sont incriminés dans deux cas (le Carbamazépine et le Phénobarbital). La cause restait indéterminée dans un cas. Dans deux cas, il s'agissait d'automédication et dans le reste le médicament a été prescrit par un médecin. Le délai entre la première prise du médicament et l'apparition des premiers signes allait de 1 à 60 jours avec une moyenne de 7,8 jours. Aucun antécédent de réaction allergique post-médicamenteuse n'a été retrouvé chez nos patients.

C'est l'interrogatoire du patient qui révélait le début de la maladie dans neuf cas, les autres cas ont été rapportés par les proches. Huit patients ont consulté un médecin avant d'être référé à l'hôpital. L'anamnèse révélait aussi le début de l'atteinte épidermique. Les lésions étaient constituées de placards maculeux hyperpigmentés, de bulle, de croûtes et squames, associés dans tous les cas à un décollement épidermique donnant au malade un aspect de brûlé. La SCL allait de 18 à 78 % (règle des 9 de Wallas). Chez les 13 patients atteints de NET, huit correspondent à la forme Stevens-Johnson et cinq cas de syndrome de Lyell. Les atteintes muqueuses (cinq patients) étaient surtout ophtalmologiques et oropharyngées (3/5 patients) dans les cas du Syndrome de Lyell. Un patient était diabétique

Tableau I : Résumé des données

Médicaments en cause	Prescripteur	Délai apparition des symptômes	Nature des lésions	Délai d'hospitalisation	Traitements	Évolution
Inconnu	Inconnu	7	Stevens-Johnson	31	R-bain	Favorable
Colchicine-Allopurinol	Médecin	4	Lyell	17	R-AH1-cort-bain-adréraline	Favorable
Amoxiciline	Inconnu	3	Stevens-Johnson	7	R-AH1	Favorable
Inconnu	Inconnu	3	Stevens-Johnson	8	R-AH1-cort	Favorable
Tégrétol	Médecin	2	Stevens-Johnson	12	R-AH1	Favorable
Inconnu	Médecin	4	Lyell	8	R-AH1	Favorable
Fansidar	Médecin	1	Stevens-Johnson	7	R	Favorable
Fansidar	Médecin	1	Stevens-Johnson	5	R	Favorable
Lincocine-quinine	Médecin	4	Stevens-Johnson	8	R-AH1-cort	Favorable
Rimfampicine-Isoniazide	Médecin	90	Stevens-Johnson	8	R-AH1-cort	Favorable
Gardenal	Médecin	10	Lyell	34	R-AH1-cort	Favorable
Fansidar	Médecin	3	Lyell	40	R-AH1-cort	Favorable
Cotrimoxazole	Médecin	2	Lyell	13	R-AH1	Favorable

« R » : réhydratation, « AH1 » : anti-histaminique 1; « cort » : corticoïde

et une autre enceinte de 12 semaines avec une atteinte vulvo-vaginale. Une fièvre (température > 38 °C) était présente chez trois patients, deux ont eu une antibiothérapie. Un malade a nécessité une intubation et un recours à la ventilation mécanique.

Le délai entre le début des symptômes et l'arrivée à l'hôpital varie entre 1 à 5 jours. Ce délai est en moyenne de 3 jours dans les cas de Syndrome de Lyell et est de 3,1 jours dans les cas des syndromes de Stevens-Johnson. La durée d'hospitalisation varie de cinq à quarante jours avec une moyenne de 15,1 jours. Tous les patients sortis du service n'ont eu de séquelles fonctionnelles et ceux qui ont été transférés dans d'autres services n'ont pas été documentés.

DISCUSSIONS

L'incidence de la NET en réanimation polyvalente est inférieure à 1% (0,4% dans notre cas), elle représente en moyenne trois hospitalisations par ans ce qui concorde à d'autres études faites dans d'autres pays d'Afrique et d'autres pays en voie de développement [2-4]. Sa fréquence augmentait de façon très significative chez les patients infectés par le VIH [5-7]. La classification que nous avons utilisée est celle proposée en 1993 et qui est largement utilisée dans beaucoup d'études [5,8]. La genèse des toxidermies serait liée à des anomalies du métabolisme médicamenteux (déficit de détoxification de certains métabolites réactifs, acétylation lente) d'une part, et une réponse immunitaire de type cytotoxique à médiation cellulaire, dirigée contre les cellules épidermiques d'autre part [9,10]. C'est une réaction d'hypersensibilité retardée due à la présence de lymphocytes T spécifiques du médicament [11]. L'évaluation de la surface cutanée érodée (déchirée) ou sur laquelle persiste un épiderme nécrosé (déchirable) est un élément important du pronostic et de la surveillance de l'évolution de cette pathologie. Bien que le traitement repose sur la symptomatologie et la prévention des complications, la recherche du médicament en cause est primordiale mais reste souvent difficile. Plusieurs familles de médicaments ont été retrouvées par l'interrogatoire des patients ou témoins de l'administration ou prescription. Les sulfamides, en particulier le Cotrimoxazole et les Pénicillines avec l'Amoxicilline, sont incriminés dans trois cas. Ils figurent parmi les drogues qui exposent au risque de survenu de toxidermie et sont connus depuis plusieurs années. Plusieurs auteurs font mention de leur grande fréquence [9,10,12-14]. Ces antibiotiques sont aux coûts très accessibles et disponibles en permanence tant dans des circuits formels que parallèles; ils sont souvent prescrits ou automédiqués en première intention dans notre pays où les maladies infectieuses sont prévalentes. Les toxidermies bulleuses dues aux anti-épileptiques ne sont pas rares; un cas du à la Carbamazépine a été documenté dans le service. Les effets secondaires cutanés de ce médicament représentent 3% des prises et peuvent donner des formes graves. Le délai moyen d'apparition des syndromes est de 3 semaines environ [10,15-17]. Deux études africaines

font mention de leur grande fréquence [2,18]. Une autre particularité africaine réside dans l'utilisation de plus en plus fréquente des antituberculeux pour le traitement des tuberculoses tant pulmonaires qu'extrapulmonaires et sont responsables de NET [2,19] et compte tenu de la prévalence de la tuberculose, les toxidermies dues aux antituberculeux, notamment à l'association isoniazide-rifampicine, sont de plus en plus observées. Seulement un cas a été recensé dans notre service.

Selon une étude réalisée en Europe et en Israël, l'allopurinol est de loin le médicament le plus incriminé [13]. Dans notre étude nous avons trouvé un cas. La prescription de ce médicament est moindre que dans les pays avancés et que le nombre de population atteint par la goutte chez nous est sûrement en dessous de leur. Il faut signaler que d'autres anti-inflammatoires comme les AINS peuvent donner une NET [14,20]. Concernant d'autres médicaments très prescrits dans les pays tropicaux, la Sulfadoxine-Pyriméthamine est utilisée dans la prophylaxie du paludisme dans les pays à forte résistance à la quinine aussi bien chez la femme enceinte que chez beaucoup de voyageurs séjournant en Afrique. Le risque de survenu d'un NET est évalué 0,9 à 1,3 pour un million de personne recevant un traitement prophylactique par le Fansidar®, il est estimé à 0,1 pour un million dans les pays en voie de développement et est très augmenté dans les pays européens et nord américains [12]. La fréquence de survenue d'une réaction cutanée chez les voyageurs utilisant la Sulfadoxine-Pyriméthamine comme chimioprophylaxie du paludisme est estimée entre 0,01 et 100 000 expositions [12,21]; elle est 40 fois plus grande à dose répétitive qu'à dose unique [22]. Nous avons pu enregistrer cinq cas dont un cas d'une femme enceinte de quatorze semaines ayant reçu du Fansidar® comme prophylaxie au cours de sa grossesse. Une association Sulfadoxine-Pyriméthamine-Cotrimoxazole est incriminée chez un autre patient. Cette association n'est pas rare et les deux médicaments peuvent donner une toxidermie aussi bien l'un que l'autre.

Les SSSJ et NET provoquent des érosions des muqueuses qui concernent aussi bien les voies respiratoires que le tractus gastro-intestinal. L'absence de suivi à long terme ne nous a pas permis de voir les différentes invalidités fonctionnelles ou esthétiques. La séquelle oculaire est le plus souvent rapportée par la littérature [23]. Dans notre étude, 76,9% de nos patients ont présenté au moins une lésion oculaire ou buccale. Selon les données de la littérature, les premières lésions cutanéomuqueuses peuvent se manifester généralement 7 à 21 jours avant [24,25]; notre étude a mis en évidence que certains patients présentent précocement des premières lésions annonciatrices de la toxidermie à moins de 5 jours dans 65%, 5 à 10 jours dans 25% et >15 jours dans 10% des cas. Ce délai reste cependant variable et peut être très suggestif dans l'imputabilité du médicament [9] ou bien en faveur d'un risque maximal dans le cas où le malade a pris le même médicament suspect quelques jours auparavant.

La durée d'hospitalisation de nos patients était supérieure à ceux observés dans d'autres centres de réanimation en Afrique et en Asie [1]. Cet allongement de la durée d'hospitalisation pourrait être expliqué par la crainte des patients d'un transfert précoce dans les unités de médecine mais aussi par l'absence d'une unité de grand brûlé qui serait un atout avantageux dans la prise en charge et soins des toxidermies. Cependant, huit patients viennent revoir leur médecin avant de se faire hospitaliser par ce dernier ; cette situation prouve ainsi leur ignorance de la maladie et de l'inquiétude de leur proche et d'eux même devant la survenue brutale des réactions cutanées ou de leur évolution progressivement inquiétante. Aucune complication n'a été documentée à la sortie des patients. Ce bon résultat avec l'absence de mortalité dans le service peut être expliqué d'une part : parce que la plupart de nos malades ont été vu par leur médecin prescripteur avant l'admission ce qui réduit le délai d'arrivée à l'hôpital donc une prise en charge précoce, et d'autre part seulement trois cas sont inconnus quant à leur modalité de prise du médicament sans incriminer une automédication. Globalement, la mortalité est de 20 à 25 % pendant l'hospitalisation [14]. Elle varie de 5 à 10 % en cas de syndrome de Stevens-Johnson à plus de 30 % en cas de nécrolyse épidermique toxique ou de syndrome de Lyell [1,19,26]. Le taux de mortalité est particulièrement élevé chez les patients VIH positives et un taux de mortalité supérieur à 30% a été rapporté dans les pays nord américains [12,27]. Un score prédictif de pronostic dénommé SCORTEN, établi par Bastuji et al, a été validé et est utilisé pour l'évolution des toxidermies [28]. Ce score comprend plusieurs items qui prédisent le pronostic évolutif de la NET. L'éviction rapide du médicament incriminé dès l'apparition des signes cutanés de même que la prise en charge précoce des patients dans des unités de soins appropriés seraient des facteurs de bon pronostic [29,30].

CONCLUSION

Les nécrolyses épidermiques toxiques sont des pathologies peu fréquentes en réanimation. Les manifestations cliniques sont graves pouvant entraver le pronostic vital. Les médicaments en cause nécessitent d'être signalés et répertoriés régulièrement au sein de la pharmacovigilance. Malgré un taux de mortalité bas dans notre service, beaucoup de médicaments en cause sont facilement accessibles au public.

REFERENCES

1. Revuz J, Pens OD, Roujeau JC et al. Toxic epidermal necrolysis: clinical findings and pronostic factors in 87 patients. *Arch Dermatol* 1987; 23: 1039-58.
2. Pitche P, Padonou C-S, Kombate K, Mouzou T, Tchangai-Walla K. Syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique à Lomé (Togo). *Ann Dermatol Venerol*. 2005; 132(6-7): 531-4.
3. Aguèmon A.R, Hougbe F, Yaméogo .M, Tchaou B, Madougou S, Lokossou T, Hounkpè P.C. Nécrolyse épidermique toxique : revue des cas observés dans le service de réanimation du centre national hospitalier et universitaire de Cotonou. *Ann Fr Anesth Réanim* 2006; 25: 505-9.
4. Leenutaphong V, Sivayathorn A, Suthipinittharm P and Sunthonpalin P. Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Thailand. *Int J Dermatol* 1993; 32(6): 428-31.
5. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993; 129(1): 92-6.
6. Caumese, Feyeux C, Cabotin P, Carrouste M, Schelemmerb & Wallach D. Toxidermie bulleuse d'évolution mortelle au cours du SIDA à propos d'un cas. *Nouv Dermatol* 1990; 9: 207-11.
7. Saïag P, Caumese, Chosidoxo, Revuz J & Roujeau JC. Drug induced toxic epidermal necrolysis (Lyell's Syndrome) in patients with HIV infection. *J Am Acad Dermatol* 1992; 120: 395-6.
8. Stern RS, Albengres E, Carlson J et al. An international comparison of case definition of severe adverse cutaneous reactions to medicines. *Drug Saf*. 1993; 8(1): 69-77.
9. Wetterwald E, Chosidow O, Bachot N, Roujeau JC. Syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique). *Encycl Méd Chir, Dermatologie*, 98-270-A-10, 2001: 13p.
10. Roujeau J-C, 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.
11. Rozières A, Ben Said B, Nosbaum A, Rodet K, Bienvenu J, Hennino A, Nicolas J-F. Physiopathologie des toxidermies médicamenteuses : contribution des lymphocytes T CD4+ et CD8+. *Revue francophone des laboratoires* 2009; 410: 55-60.
12. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol*. 2008; 128: 35-44.
13. Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, Fagot JP, Bouwes Bavinck JN, Sidoroff A, et al. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol* . 2008; 58 (1): 25-32.
14. Monckenhaupt M, Kelly JP, Kaufman D, Stern RS, SCAR study group. The risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis associated with the non steroidal anti-inflammatory drugs: a multinational perspective. *J Rheumatol* 2003; 30(10): 2234-40.
15. Kramlinger KG, Phillips KA, Post RM. Rash complicating carbamazepine treatment. *J Clin Psychopharmacol*. 1994; 14(6): 408-13.
16. Seetharam MN, Pellock JM. Risk-benefit assessment of carbamazepine in children. *Drug Saf*. 1991; 6(2): 148-58.
17. Belgodere X, Dericaud D, Pincemaille O, Dupont D, Velin P, Bovis JM, Quinot JF. Syndrome de Lyell généralisé à la carbamazepine. *Arch Pediatr*. 1997; 4(10): 1020-21.
18. Binam F, Kingue M, Bengono G , Beyiha G and , Hagbe P . Incidence et complications du syndrome de Lyell en milieu hospitalier à Yaoundé, Cameroun, *Bulletin de l'OCEAC*. 1999; 32(2).
19. Leenutaphong V, Sivayathorn A, Suthipinittharm P, Sunthonpalin P. Steven- Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Thailand. *Int J Dermatol* 1993; 32(6): 428-31.
20. Kim Sun Pyo, Yoon Dae Heung, Kim Seong Jung, Cho Soo Hyeong, Cho Nam Soo A case of toxic epidermal necrolysis (TEN) induced by nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) in Emergency Medical Center. *Toxicology Letters* 2008 ;180 (Suppl 1): S140.
21. Miller KD, Lobel HO, Satriale RF, Kuritsky JN, Stern RS, Campbell CC. Severe cutaneous reactions among American travelers using pyrimethamine-sulfadoxine (Fansidar®) for malaria prophylaxis. *Am J Trop Med Hyg*. 1986; 35(3): 451-58.

-
22. Stürchler D, Mittelholzer ML, Kerr L. How frequent are notified severe cutaneous adverse reactions to Fansidar[®]. *Drug Saf.* 1993; 8: 160-8.
 23. Gueudry J, Roujeau JC, Binaghi M, Soubrane G, Brasseur G, Muraine M. Syndromes de Stevens-Johnson et Lyell : séquelles oculaires et qualité de vie. *Ann Dermatol Venerol.* 2005; 132 (Suppl 3): 36.
 24. 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(6): 839-42.
 25. 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 Venerol Leprol.* 2008; 74(3): 238-40.
 26. Monckenhaupt M, Schopf E. Epidemiology of drug-induced severe skin reactions. *Semin Cutan Med Surg.* 1996; 15: 236-43.
 27. 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(4): 419-25.
 28. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, et al. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2000; 115: 149-53.
 29. Garcia-Doval, L, Lecleach, H, Bocquet, X.L, Otero and Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch. Dermatol.* 2000; 136: 323-7.
 30. Palmieri TL, Greenhalgh DG, Saffle JR, Spence RJ, Peck MD, Jeng JC et al. A multicenter review of toxic epidermal necrolysis treated in U.S. burn centers at the end of the twentieth century. *J Burn Care Rehabil* 2002; 23: 87-96.