

Hypersensibilité aux médicaments

Laura Nobile⁽¹⁾, Jean-François Nicolas⁽²⁾, Stéphanie Olivier⁽¹⁾, Alison Coster⁽¹⁾, Anne Herman⁽¹⁾, Marie Baeck⁽¹⁾

Allergic Drug Hypersensitivity

This article deals with both immediate and delayed drug-induced cutaneous reactions. They were presented by Professor J-F. Nicolas and Doctor S. Olivier at the "PEAU'se dermatologique" meeting, organized by the dermatology department of the *Cliniques universitaires Saint-Luc*, held in January 2017, in Brussels. Professor Nicolas first addressed the clinical as well as pathophysiological aspects of these cutaneous drug-induced reactions. Doctor Olivier then presented two clinical cases of acute generalized exanthematous pustulosis due to terbinafine, along with a case of drug hypersensitivity syndrome (DRESS) due to antituberculosis agents

KEY WORDS

Allergic hypersensitivity, non-allergic hypersensitivity, immediate reaction, delayed reaction, prick test, patch test, intradermoreaction, rash, DRESS syndrome, toxic epidermal necrolysis, Nikolsky sign, immunobiological diagnosis, IFN γ elispot assay, terbinafine, acute generalized exanthematous pustulosis, generalized pustular psoriasis, antituberculosis agent

AFFILIATIONS

- ⁽¹⁾ Service de dermatologie, Cliniques universitaires St-Luc, Bruxelles
⁽²⁾ Service d'allergologie et immunologie, Centre hospitalier universitaire Lyon sud, France

Cet article traite des réactions cutanées médicamenteuses tant immédiates que retardées. Celles-ci ont été présentées lors de la « PEAU'se dermatologique » organisée par le service de Dermatologie des Cliniques universitaires Saint-Luc à Bruxelles en Janvier 2017 par le Professeur J-F. Nicolas et le Docteur S. Olivier. Le Professeur Nicolas a abordé dans un premier temps les aspects cliniques mais aussi physiopathologiques de ces réactions cutanées aux médicaments. Dans un second temps, le Docteur Olivier a rapporté deux cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée sur terbinafine ainsi qu'un cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) sur traitement antituberculeux.

Que savons-nous à ce propos ?

Les réactions cutanées aux médicaments sont fréquentes mais trop souvent diagnostiquées, à tort, comme des allergies.

Que nous apporte cet article ?

Il ne faut pas oublier que tous les médicaments peuvent potentiellement provoquer une hypersensibilité allergique.

Il n'y a que le bilan allergologique qui permet de faire le diagnostic d'allergie. Un fois le diagnostic d'allergie posé, la molécule ne pourra plus jamais être réintroduite au risque de développer des réactions de plus en plus sévères allant jusqu'au choc anaphylactique.

What is already known about the topic?

Cutaneous reactions to drugs are common but often erroneously diagnosed as allergies.

What does this article bring up for us?

It should be remembered that any drug may potentially cause allergic hypersensitivity.

Only the allergological assessment enables the diagnosis of allergy to be made. Once the diagnosis of allergy has been established, the molecule should never be reintroduced, owing to the risk of developing increasingly severe reactions, possibly up to anaphylactic shock.

L'IMMUNOLOGIE DES RÉACTIONS CUTANÉES AUX MÉDICAMENTS

Jean-François Nicolas

L'hypersensibilité aux médicaments est définie comme une réponse immunologique excessive vis à vis des agents exogènes médicamenteux. Elle recouvre l'ensemble des réactions cutanées et/ou systémiques induite par la prise d'un médicament. Elle peut être d'origine allergique (immunité spécifique) et non allergique (immunité innée). L'hypersensibilité aux médicaments est fréquente mais exceptionnellement sévère et elle n'est allergique que dans 10% des cas.

HYPERSENSIBILITÉ ALLERGIQUE ET NON ALLERGIQUE

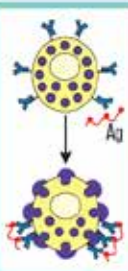
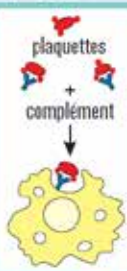
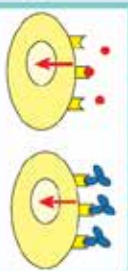
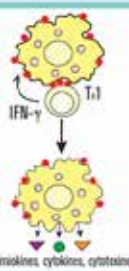
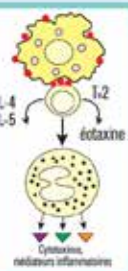
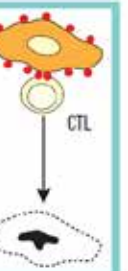
L'hypersensibilité non allergique ou pseudo-allergie est due à l'immunité innée et est responsable de 90% des cas de réaction cutanée aux médicaments. Elle ne nécessite pas d'immunisation préalable et n'implique pas d'anticorps ou de lymphocytes T spécifiques du médicament. Les différentes propriétés pharmacologiques, adjuvantes ou idiosyncrasique du médicament sont responsables de ce type de réaction.

L'hypersensibilité allergique implique l'immunité spécifique dite adaptative. Celle-ci est beaucoup plus rare. Le patient allergique s'est immunisé lors d'un premier contact avec la molécule et il a développé des anticorps ou des lymphocytes T spécifiques du médicament responsable de l'accident.

Les immunoglobulines de type E sont responsables des réactions d'hypersensibilité allergiques immédiates (type I) qui surviennent le plus souvent quelques minutes à moins d'une heure après la prise du médicament. Elles peuvent se manifester par un érythème, du prurit, de l'urticaire, des angioedèmes ou encore par un choc anaphylactique. Les anticorps IgG sont responsables des réactions de type II et III et les lymphocytes T des réactions d'hypersensibilité allergiques retardées (type IV). Ces dernières surviennent quelques heures à plusieurs semaines après la prise du médicament. Celles-ci peuvent se manifester par des plaques épaisses, un érythème diffus, par des bulles ou par des décollements cutanés dans les nécrolyses épidermiques.

La classification de Gell et Coombs repartit les réactions d'hypersensibilité immunologiques en 4 catégories en fonction du délai d'apparition des symptômes et du type de cellules impliquées (Figure 1). Il existe au sein

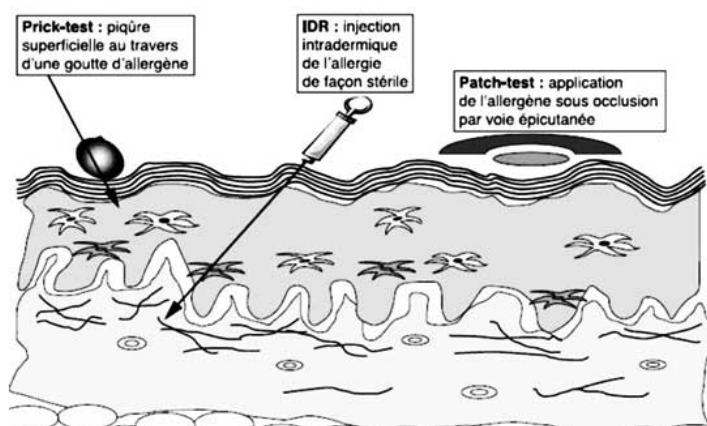
Figure 1.

CLASSIFICATION DES MALADIES ALLERGIQUES (ET AUTO-IMMUNES) SELON GELL & COOMBS							
TYPE I	TYPE II		TYPE III	TYPE IV			
IgE	IgG		IgG	CD4 Th1	CD4 Th2	CD4 Th17	CD8 cytotoxique
Ag solubles	Ag cellulaires ou matriciels	Récepteurs cellulaires	Ag solubles	Ag solubles	Ag solubles		Ag cellulaires
Mastocyte	Complément, phagocytes, NK		Complément, phagocytes	Macrophages	Eosinophiles	Neutrophiles	Cytotoxicité
							
EXEMPLES DE MALADIES							
Rhinite, asthme, anaphylaxie	Réaction transfusionnelle, anémie hémolytique		Thyroïdite, myasthénie	Lupus érythémateux, maladie sérique	Rejet de greffes, arthrite, diabète psoriasique (intradermoréaction à la tuberculine)	Asthme chronique, rhinite chronique, eczéma atopique	Psoriasis, polyarthrite, sclérose en plaques, maladie de Crohn
							Rejet de greffes, diabète de type I, eczéma de contact, vitiligo, pelade
ALLERGIES AUX MÉDICAMENTS							
Choc anaphylactique	Cytopénie médicamenteuse		Vascularite immuno-allergique, pseudo-maladie sérique	Exanthème, DRESS	DRESS	Pustulose exanthématique	Nécrolyse épidermique, Syndrome de Lyell/syndrome de Stevens-Johnson

des réactions d'hypersensibilité de type IV une sous-classification appelée classification de Pichler. Celle-ci a été établie en fonction du type de lymphocytes T qui intervient dans la réaction immunologique de type IV.

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE ET BILAN ALLERGOLOGIQUE (FIGURE 2)

Figure 2.



En fonction du type de réaction, immédiate ou retardée, différents tests seront proposés au patient pour établir s'il s'agit d'une allergie ou non. Seul le bilan allergologique permettra de faire cette distinction.

En cas de réaction immédiate, le bilan allergologique comprend des tests cutanés par prick tests et par intradermoréaction à lecture immédiate. Ceux-ci seront positifs en 20 minutes au maximum chez les patients allergiques. Il existe aussi des tests biologiques (dosage d'IgE spécifiques et tests d'activation des basophiles) qui peuvent être réalisés en cas de persistance d'un doute sur le mécanisme impliqué.

Lorsque le bilan allergologique est négatif, il est possible de reprendre le médicament avec une prémédication par antihistaminiques. Par contre, si une allergie vraie est mise en évidence, le médicament sera proscrit à vie car il existe un risque vital pour le patient (choc anaphylactique).

Dans le cas d'une réaction d'hypersensibilité retardée, le bilan allergologique comprend des tests épicutanés (patch-tests) et des intradermoréactions à lecture tardive qui seront positifs en 2 à 4 jours s'il existe une allergie. Il existe également des tests biologiques qui sont encore du domaine de la recherche mais qui semblent assez sensibles et spécifiques. Il s'agit des tests de transformation lymphocytaire et de l'Elispot interféron γ qui permettent de mettre en évidence la présence de lymphocytes T spécifiques du médicament dans le sang des patients allergiques.

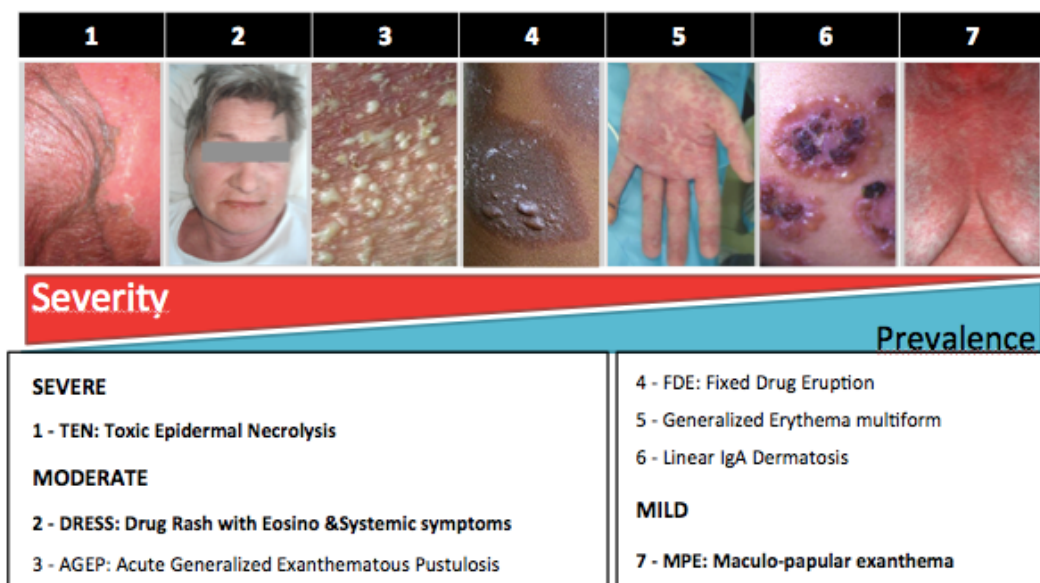
Tous les médicaments peuvent potentiellement provoquer une hypersensibilité allergique. Lorsqu'un médicament est formellement incriminé, la molécule ne peut plus jamais être réintroduite au risque de développer des réactions de plus en plus sévères.

HYPERSENSIBILITÉ RETARDÉE (TYPE IV) : TOXIDERMIES

On parle souvent de « toxidermie » pour décrire les lésions cutanées dues aux médicaments. Les réactions d'hypersensibilité retardées peuvent toucher tous les organes mais c'est la peau qui est la plus fréquemment atteinte. Parmi les réactions les moins sévères, on retrouve l'exanthème maculo-papuleux. À l'inverse, le DRESS (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) fait partie des toxidermies sévères tout comme la pustulose exanthématique aiguë généralisée ou encore la nécrolyse épidermique toxique qui comprend le syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell.

Quel que soit le type de réactions, les signes de gravité sont dominés par les signes généraux et l'atteinte muqueuse qui imposent l'arrêt du médicament (Figure 3).

Figure 3.



EXANTHÈMES MACULO-PAPULEUX MÉDICAMENTEUX (FIGURE 4)

L'exanthème maculo-papuleux, encore appelé rash ou toxidermie érythémateuse, représente la forme la plus fréquente et bénigne des réactions cutanées retardées induites par les médicaments.

Si le patient n'est pas sensibilisé, l'exanthème survient 7 à 21 jours après le début du traitement. Par contre, si le patient est déjà sensibilisé au moment de la prise du médicament, ce délai est raccourci à 24 ou 48 heures après la première administration.

Figure 4.



Cliniquement, l'éruption est plus ou moins généralisée, symétrique et elle débute généralement à la racine des membres et au niveau du tronc. Elle est constituée de macules, de maculo-papules ou de papules non fugaces. Les atteintes viscérales sont rares et le bilan biologique est souvent normal. Cependant, une lymphopénie et une éosinophilie, le plus souvent modérée ($< 1\,500/\text{mm}^3$), sont possibles.

L'évolution est en général favorable en 1 à 4 semaines après l'arrêt et l'élimination du médicament. Il survient alors généralement une desquamation sans séquelle au niveau cutané. Tous les médicaments peuvent induire ce type d'éruption, en particulier les antibiotiques, surtout les pénicillines.

Le diagnostic différentiel se fait le plus souvent avec les éruptions virales ou paravirales.

SYNDROME D'HYPERSENSIBILITÉ MÉDICAMENTEUSE

Le DRESS syndrome ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, est une des éruptions cutanées

médicamenteuses allergiques les plus sévères avec une mortalité estimée à 5%.

Il survient classiquement dans un délai assez long (plus long que pour les autres toxidermies) allant de 6 à 8 semaines après l'introduction d'une nouvelle molécule, délai qui est raccourci en cas de sensibilisation antérieure. Les médicaments les plus fréquemment impliqués sont l'allopurinol, les antiépileptiques, les sulfamides antibactériens et les antibiotiques de type pénicillines.

L'éruption cutanée du DRESS est très variable, allant d'un exanthème maculo-papuleux transitoire et discret à une érythrodermie œdémateuse avec œdème facial très évocateur. L'éruption évolue très lentement, souvent au-delà de 15 jours ou 1 mois laissant place à une desquamation sans séquelle.

La fièvre est constante et une polyadénopathie est retrouvée dans 50% des cas, touchant au moins deux sites. L'atteinte des organes profonds (70% des cas), en particulier l'atteinte du foie (cytolyse, cholestase) et/ou du rein (néphropathie interstitielle) font la gravité de la maladie. Cependant, tous les organes peuvent être atteints avec une mention particulière pour les atteintes pulmonaires qui peuvent aller jusqu'au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), et les atteintes cardiaques (myocardite) souvent responsables d'une évolution fatale.

Sur le plan biologique, l'éosinophilie sanguine supérieure à $1\,500/\text{mm}^3$ (parfois majeure $> 20\,000/\text{mm}^3$), la présence de lymphocytes activés et une monocytose sont caractéristiques de la maladie.

Il n'existe pas de consensus concernant la prise en charge du DRESS. Dans tous les cas, le(s) médicament(s) incriminé(s) seront arrêtés. Une corticothérapie générale sera initiée en cas d'atteinte cutanée, pulmonaire ou rénale (pas de bénéfice retrouvé en ce qui concerne l'atteinte hépatique). En cas de résistance, les immunoglobulines peuvent être discutées.

Dans le décours d'un DRESS, une intolérance à d'autres médicaments de classes différentes peut persister plusieurs semaines après la guérison. Ce phénomène appelé « mini DRESS » ou en encore « flare-up » est dû à l'activation persistante du système immunitaire lors du premier épisode de DRESS. Lors de ce « flare-up », il peut y avoir une réaggravation des symptômes cutanés et de la fièvre mais également des perturbations au niveau hépatique quelle que soit la molécule introduite.

NÉCROLYSE ÉPIDERMIQUE TOXIQUE

La nécrolyse épidermique toxique (NET) est la toxidermie la plus grave avec une mortalité de l'ordre de 30 à 35%. Son incidence est rare allant de 1 à 3 cas par million d'habitants. Les facteurs de risque associés à la survenue de ce type de toxidermie sont l'immunodépression, les cancers et l'auto-immunité.

Une cause médicamenteuse est trouvée de façon probable ou certaine dans 70% des cas. L'allopurinol est le médicament le plus souvent impliqué dans ce type de

toxidermie. Viennent ensuite les antiépileptiques et les sulfamides antibactériens. Dans 10% des cas cependant, il n'y a aucun médicament à incriminer. Le rôle de facteurs environnementaux est alors discuté. Au sein de ces 10%, quelques cas ont été associés à une infection à *Mycoplasma pneumoniae*, notamment chez les enfants.

La NET survient dans un délai de 1 à 21 jours après l'introduction du médicament, délai qui est raccourci en cas de sensibilisation antérieure. L'éruption cutanée se caractérise par des pseudo-cocardes à prédominance axiale, d'extension progressivement centrifuge. Elle peut aussi se présenter sous la forme d'un érythème d'emblée diffus qui se complique secondairement de décollements cutanés dit « en linge mouillé ». Le signe de Nikolsky permet de mettre en évidence précocement ces décollements cutanés. En effet, celui-ci est positif lorsque le frottement cutané léger en peau saine péri-lésionnelle induit un décollement cutané (Figure 5 et 6).

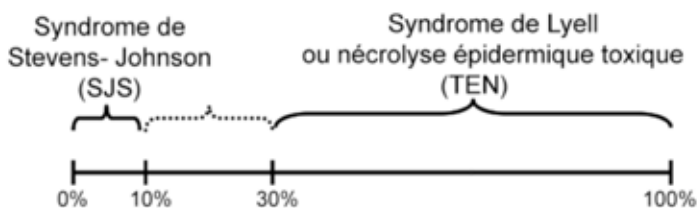
Figure 5 et 6.



Le pourcentage de surface épidermique décollée définit de façon arbitraire les trois entités de la NET: syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de chevauchement, syndrome de Lyell (Figure 7). Cette distinction est toutefois purement théorique, un syndrome de Stevens-Johnson pouvant en quelques heures évoluer vers un authentique syndrome de Lyell.

On retrouve de manière systématique, une altération de l'état général avec fièvre (supérieure à 40 °C), douleurs

Figure 7.



cutanées, picotements oculaires, buccaux ou génitaux. L'atteinte muqueuse est caractéristique de la maladie et peut précéder l'atteinte cutanée.

Du point de vue biologique, une lymphopénie profonde est la règle. La neutropénie constitue un facteur péjoratif et est donc à rechercher. On observe aussi fréquemment une insuffisance rénale fonctionnelle.

Un score prédictif de mortalité (appelé SCORTEN) a été élaboré afin d'anticiper la sévérité de l'éruption dès l'admission. Celui-ci permet d'orienter spécifiquement et précocement le patient.

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HYPERSENSIBILITÉ RETARDÉE CUTANÉE : MODÈLE ECZÉMA ALLERGIQUE DE CONTACT

Un modèle murin a été créé afin d'élaborer un modèle d'allergie cutanée (notamment l'eczéma de contact allergique) (Figure 8).

Selon ce modèle, les souris sont sensibilisées par une exposition cutanée à des allergènes (haptènes). Les souris sensibilisées développent une réaction inflammatoire aiguë au niveau cutané (eczéma). La réponse immunitaire spécifique développée en réponse à ce contact est alors étudiée.

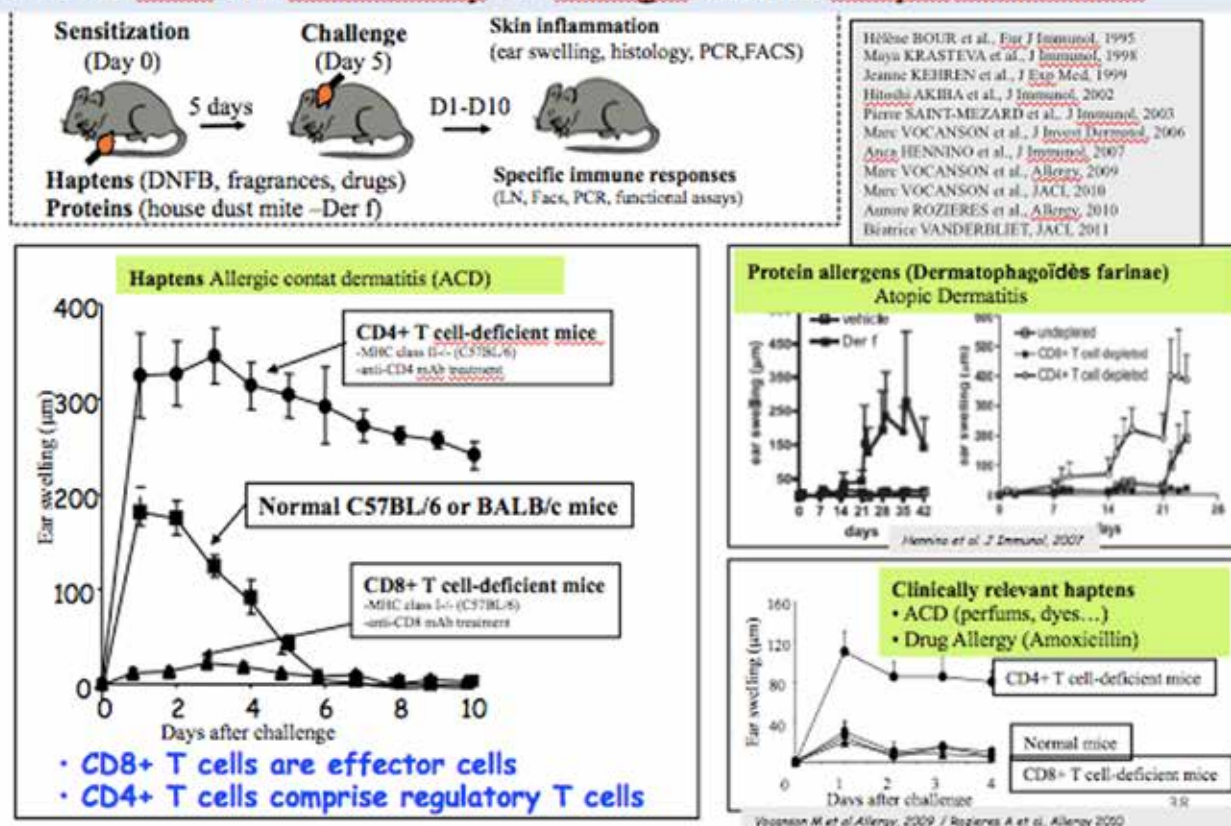
Les analyses mettent en évidence que les lymphocytes T CD8+ sont les cellules effectrices de la réponse immunitaire. En effet, chez les souris déficientes en lymphocytes CD8+, il n'y a pas de réponse clinique objectivée, c'est-à-dire qu'elles ne développent pas d'allergie cutanée. A l'inverse, les souris déficientes en MHC (complexe majeur d'histocompatibilité) de classe 2 ou déficientes en lymphocytes CD4+, présentent quant à elles une réaction allergique plus sévère lorsqu'elles sont en contact avec l'allergène. Dès lors, les lymphocytes CD4+ sont considérés comme des cellules régulatrices de la réponse immunitaire.

Ces résultats sont transposés aux réactions d'hypersensibilité allergiques médicamenteuses telles que l'exanthème maculo-papuleux. Ces réactions sont également médiées par des lymphocytes T spécifiques. Les lymphocytes T CD8+ produisent notamment de l'interféron γ (IFN-gamma) et du granzyme B (GrB). Il a été mis en évidence que l'absence de lymphocytes CD8+ abolissait la réaction allergique médicamenteuse. Cela

Figure 8.

CONTACT DERMATITIS

CD8+ T cells are mandatory for Allergic CD and Atopic Dermatitis



démontre que les lymphocytes CD8+ sont également des médiateurs de l'allergie médicamenteuse à l'amoxicilline à type d'exanthème maculo-papuleux.

DIAGNOSTIC IMMUNOBIOLOGIQUE DE L'ALLERGIE AUX MÉDICAMENTS : TESTS IN VITRO POUR L'HYPERSENSIBILITÉ MÉDICAMENTEUSE DE TYPE IV

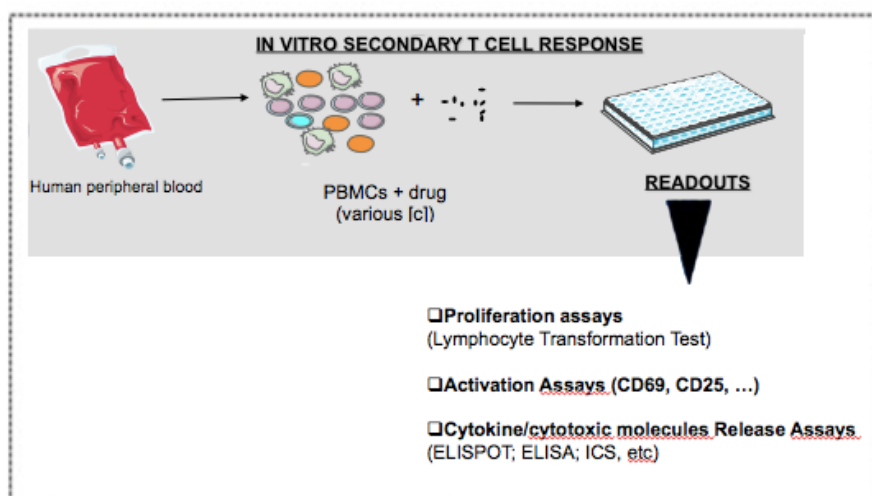
Les tests immunobiologiques ont pour but d'induire une réactivation des cellules mononuclées du patient sensibilisé à un allergène, au contact de ce même allergène. Il s'agit donc d'analyses sanguines au départ desquelles les cellules mononuclées (lymphocytes T et B, natural killers-NK, natural killers T-NKT, polymorphonucléaires, monocytes) sont isolées. Plusieurs analyses sont donc ensuite possibles telles que des tests de prolifération, des tests d'activation cellulaire ou des tests de production de cytokines (Figure 9).

Physiopathologie et tests in vitro dans les réactions d'hypersensibilité médicamenteuses de type IV: take home messages

- Les lymphocytes T cytotoxiques semblent être les cellules clés (effectives) des toxidermies.
- L'absence de lymphocytes T cytotoxiques empêche la survenue de la réaction allergique.
- Les marqueurs cytotoxiques sont corrélés à la gravité des toxidermies sévères.
- Les tests immunologiques existent pour les allergies aux médicaments : ils aident au diagnostic pour certains patients, pour certains médicaments et certaines pathologies.
- Lorsque ces tests biologiques sont couplés aux tests épicutanés, ils augmentent le taux de découverte d'allergie médicamenteuse.
- Les tests immunobiologiques doivent encore faire l'objet de recherches basées sur une meilleure connaissance du phénotype des cellules T effectrices responsables de l'allergie médicamenteuse.

Figure 9.

In vitro tests for type IV drug hypersensitivity Methods



CAS CLINIQUES

Stéphanie Olivier

1. PEAG ET TERBINAFINE

CAS CLINIQUE N°1

Une patiente de 31 ans avait développé une éruption 12 jours après la prise orale de 250 mg/j de terbinafine pour une onychomycose. Celle-ci n'avait pas d'antécédent particulier et prenait depuis plusieurs années une pillule contraceptive (Deso20®). Elle s'était présentée aux urgences 7 jours après le début de l'éruption. Celle-ci avait débuté au niveau des cuisses puis s'était rapidement étendue à l'ensemble du corps. L'éruption était accompagnée d'une température supérieure à 38,5°C depuis plusieurs jours et d'une sensation de brûlure.

L'examen clinique mettait en évidence des placards annulaires érythémato-violacés coalescents et infiltrés d'extension centrifuge. La bordure était circonéc, inflammatoire et douloureuse, rapidement recouverte de multiples pustules de petite taille sur le tronc, les membres inférieurs et supérieurs avec une atteinte plus légère du visage (Figure 10).

La biologie sanguine réalisée au 7^{ème} jour de l'éruption montrait un syndrome inflammatoire, une hyperleucocytose de formule neutrophilique sans hyperéosinophilie.

Figure 10



Les sérologies virales (EBV-CMV-HHV6) ainsi que le facteur antinucléaire étaient négatifs.

La patiente avait été hospitalisée et un traitement à doses dégressives de méthylprednisolone (Medrol®) avait été instauré. L'éruption avait persisté 69 jours avec une évolution par poussées et rémissions. (Figure 11).

Figure 11.



CAS CLINIQUE N°2

Un patient de 63 ans qui était également traité par terbinafine 250mg/j pour une onychomycose avait développé une éruption fort similaire à la première patiente, 6 jours après l'introduction du traitement.

L'éruption avait débuté au niveau des plis inguinaux par des lésions annulaires d'extension centrifuge rapidement recouvertes de pustules. L'éruption s'était ensuite disséminée à l'ensemble du corps. Le patient avait aussi présenté une température supérieure à 39°C durant 4 jours.

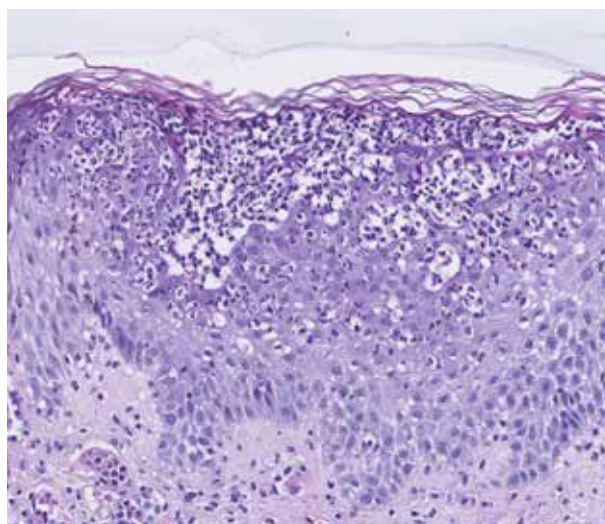
La terbinafine avait été immédiatement arrêtée et un traitement oral à dose dégressive de méthylprednisolone (Medrol®) avait été initié et maintenu jusqu'à disparition complète de l'éruption (40 jours au total).

Chez les 2 patients, la biopsie cutanée réalisée montrait un tissu cutané revêtu d'un épiderme ne montrant pas d'altération vacuolaire ni de nécrose kératinocytaire. On objectivait au sein de la couche cornée, un infiltrat polymorphe, lymphocytes-histiocytes-neutrophiles. Il n'y avait pas de signe de vasculite. L'image plaide pour une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) (Figure 12).

DISCUSSION

La pustulose exanthématique aiguë généralisée est une réaction cutanée sévère secondaire à la prise d'un médicament. Elle fait partie des « SCAR » : « severe cutaneous adverse reaction ». La mortalité est de l'ordre de 1 à 5%.

Figure 12.



Il s'agit en général d'une éruption disséminée, prédominant au tronc et au niveau des grands plis. Elle est souvent œdémateuse, rapidement couverte de centaines de pustules stériles, non folliculaires, superficielles et de petite taille. Le délai d'apparition de l'éruption est en général court allant de 2 à 10 jours. Elle est généralement autorésolutive en moins de 15 jours après le retrait de la molécule incriminée. Cette éruption s'accompagne de fièvre et d'une hyperleucocytose neutrophilique à la biologie.

Les médicaments les plus souvent incriminés dans les PEAG sont : la pristinafamine, les aminopénicillines, les quinolones, les antimalariques (chloroquine-hydroxychloroquine), les sulfamides et le diltiazem. La PEAG est un effet secondaire très rare de la terbinafine (1/10 000).

Les deux patients présentaient une éruption assez atypique pour une PEAG du fait de ces lésions d'allure annulaire avec, de plus, une extension centrifuge peu commune. Jusqu'à présent, seulement 8 cas de PEAG sur terbinafine ont été rapportés mais a priori il n'y a pas de cas décrits de présentation annulaire de PEAG. Il n'est pas défini si cet aspect est spécifiquement associé à la terbinafine.

La PEAG disparaît généralement rapidement après le retrait du médicament (moins de 15 jours). Dans ces deux cas, l'éruption a persisté très longtemps après l'arrêt du médicament (69 et 40 jours). Cette durée pourrait être expliquée par les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de cette molécule qui s'accumule dans les parties lipophiles de la couche cornée.

RÉFÉRENCE

Olivier S. Tromme I., Baeck M. Two cases of annular acute generalized exanthematous pustulosis induced by terbinafine. Eur J Dermatol. 2017 ; DOI 10.1684/ejd.2017.3199

2. DRESS ET ANTITUBERCULEUX

CAS CLINIQUE N°1

Une patiente de 21 ans était traitée depuis 3 mois pour une tuberculose pulmonaire par isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et ethambutol. Elle s'était présentée aux urgences pour fièvre avec diarrhées et vomissements qui accompagnaient une éruption débutante.

La biologie sanguine montrait un syndrome inflammatoire important avec une CRP à 86 mg/L et une forte altération des enzymes hépatiques avec des LDH à 553 U/L. L'hémogramme était fortement perturbé avec une anémie à 8,6g/dL, des éosinophiles à 1830/ μ L et une thrombopénie. Les sérologies virales réalisées montraient une immunisation ancienne pour EBV-CMV-HSV et une sérologie négative pour HHV6.

A l'examen clinique, on mettait en évidence une douleur au niveau de l'épigastre et de l'hypochondre droit accompagnée d'une hépatomégalie. La patiente présentait également des adénopathies cervicales, axillaires et inguinales. L'éruption cutanée était maculo-papuleuse généralisée accompagnée d'un œdème, par endroit vésiculeux, comme sur le visage. Le signe de Nikolsky était négatif (Figure 13).

Figure 13.



La biopsie cutanée réalisée montrait une exocytose de lymphocytes au niveau de l'épiderme. Au niveau du derme, on notait la présence de lymphocytes « normaux » mais également de lymphocytes « activés », ce qui a permis de confirmer le diagnostic de DRESS (Figure 14 et 15).

La quadrithérapie antituberculeuse était dès lors interrompue et la patiente transférée aux soins intensifs afin de débiter une corticostéroïde intraveineuse. L'éruption cutanée avait disparu en une quinzaine de jours avec une normalisation des enzymes hépatiques.

Des tests épicutanés ont été réalisés afin de déterminer l'agent responsable de la toxidermie. Ceux-ci ont permis d'imputer la responsabilité de l'isoniazide dans cette toxidermie. Un traitement de remplacement par moxifloxacine, rifampicine et pyrazinamide a ensuite été rapidement réinstauré. Cependant, très rapidement après la réintroduction, un mini-dress ou « flare-up » a été rapporté par la patiente malgré le fait que les tests

Figure 14.

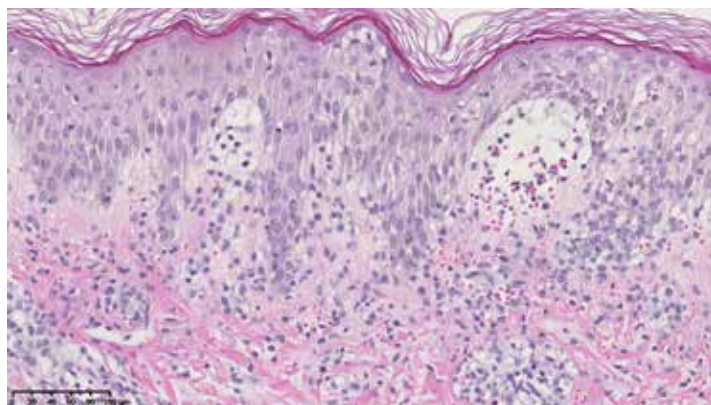
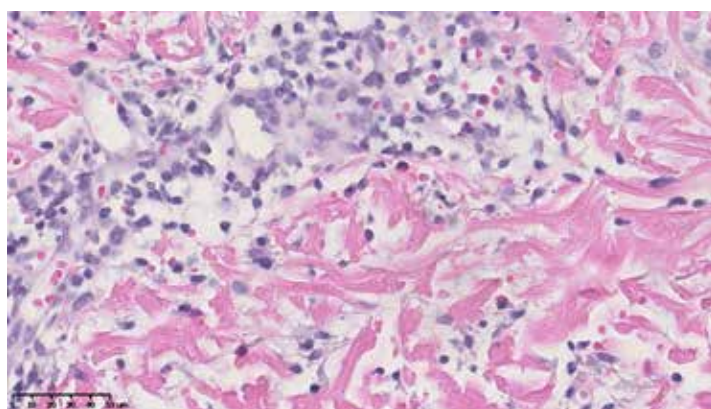


Figure 15.



cutanés s'étaient avérés négatifs pour la rifampicine et le pyrazinamide.

Tous les traitements ont alors à nouveau été arrêtés de manière à les réintroduire à dose progressive, accompagnés d'une corticothérapie orale. La réintroduction de pyrazinamide avait alors à nouveau induit une cytolysé hépatique. L'amikacin a finalement pu être introduit avec succès.

DISCUSSION

Il existe une vingtaine d'articles rapportant des cas de toxidermie sur agents antituberculeux mais peu d'entre eux ont pu identifier l'agent responsable de la toxidermie. Les 4 molécules utilisées classiquement dans le traitement de la tuberculose peuvent être incriminées. Cependant, la rifampicine et l'isoniazide sont le plus souvent incriminées dans le DRESS.

Malgré la négativité initiale des tests cutanés pour le pyrazinamide, la réintroduction de la molécule associée à la méthylprednisolone avait à nouveau provoqué une récurrence des symptômes et une cytolysé hépatique. Nous ne savons pas si la réapparition des symptômes était due à un faux négatif initial lors des tests cutanés ou s'il s'agissait d'un « flare-up » et donc d'une réaction non allergique. On ne peut exclure la possibilité d'une réaction croisée

entre l'isoniazide et le pyrazinamide qui possèdent un précurseur commun, le nicotinamide.

La responsabilité simultanée de ces deux molécules a été rapportée dans 5 cas suite à la réintroduction du médicament. Il n'est cependant pas possible, via les tests de réintroduction, de faire la différence entre une sensibilisation médicamenteuse vraie et une simple réaction de « flare-up ».

RÉFÉRENCE

Coster A, Aerts O, Herman A, Marot L, Hainaut P, Baeck M. DRESS syndrome and antituberculosis drugs : two case reports and review of the litterature. Submitted to ALLERGY, January 2018