

**THÈSE**  
**pour le**  
**DIPLÔME D'ÉTAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

par  
**Séverine GANACHEAU**

**INTÉRÊTS D'UNE BATTERIE  
EXPÉRIMENTALE DE PATCH-TESTS DANS  
L'EXPLORATION DES TOXIDERMIES  
MÉDICAMENTEUSES**

Présentée et soutenue publiquement le : 30 Mai 2006

**Jury :**

**PRÉSIDENT :** **Mme Nicole GRIMAUD**, Maître de Conférences de  
Pharmacologie, Faculté de Pharmacie de Nantes

**ASSESEURS :** **Mme le Dr Brigitte MILPIED-HOMSI**, Praticien Hospitalier,  
Dermatologie, CHU de Nantes

**Mme le Dr Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC**, Pharmacovigilance,  
CHU de Nantes

# TABLE DES MATIÈRES

<b>TABLE DES MATIÈRES.....</b>	<b>3</b>
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS.....</b>	<b>7</b>
<b>TABLE DES TABLEAUX.....</b>	<b>7</b>
<b>Abréviations.....</b>	<b>9</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>10</b>
<b>1ere Partie :</b>	
<b>GÉNÉRALITÉS.....</b>	<b>12</b>
<u>I. Définitions.....</u>	<u>13</u>
<u>II. Epidémiologie.....</u>	<u>14</u>
<u>III. Rappels d'immunologie.....</u>	<u>15</u>
0. Structure d'une immunoglobuline (Ig).....	15
0. Le Complexe Majeur d'Histocompatibilité.....	16
<u>IV. Reconnaissance du médicament par le système immunitaire1.....</u>	<u>17</u>
A. Théorie de l'haptène.....	17
Théorie du pro-haptène.....	17
Théorie de la présentation non covalente du médicament ou de l'interaction pharmacologique.....	17
<u>V. Facteurs de prédisposition des toxidermies.....</u>	<u>19</u>
A. L'âge.....	19
B. Le sexe.....	20
0. Le mode d'administration du médicament.....	20
0. Les facteurs génétiques et de métabolisation.....	20
0. Les infections virales.....	22
0. Conclusion.....	22
<u>VI. La classification de Gell et Coombs.....</u>	<u>23</u>

## 2e Partie :

### LES DIFFÉRENTS TYPES DE RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ.. 25

<a href="#">I. Les réactions de type I : Hypersensibilité immédiate.....</a>	<a href="#">26</a>
<a href="#">II. Les réactions de type II : Cytotoxicité anticorps dépendante.....</a>	<a href="#">28</a>
<a href="#">III. Les réactions de type III : Hypersensibilité semi-retardée ou à complexes immuns.....</a>	<a href="#">29</a>
<a href="#">IV. Les réactions de type IV : Hypersensibilité retardée.....</a>	<a href="#">31</a>
A. Généralités.....	31
Reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes T.....	31
Les différents types de lymphocytes T.....	31
Classification de Gell et Coombs : sous-groupes.....	32
B. Les différents types de réaction d'hypersensibilité de type IV.....	33
1. Exanthème maculo-papuleux.....	33
2. Exanthèmes bulleux : Syndromes de Stevens Johnson et de Lyell.....	36
3. érythème polymorphe.....	39
0. érythème pigmenté fixe.....	40
0. DRESS syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms).....	41
6. PEAG (Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée).....	44
0. Conclusion.....	47

## 3e Partie :

### DIAGNOSTIC..... 49

<a href="#">I. Interrogatoire.....</a>	<a href="#">51</a>
A. Historique du patient.....	51
B. Imputabilité.....	52
1. L'imputabilité intrinsèque.....	52
L'imputabilité extrinsèque.....	54
<a href="#">II. Les tests de diagnostic.....</a>	<a href="#">56</a>
A. Les tests de laboratoire in vitro,.....	57
1. Les tests pratiqués immédiatement après la réaction.....	57
2. Les tests pratiqués à distance de la réaction.....	58
Conclusion.....	63
B. Les tests cutanés in vivo.....	64
1. Les prick-tests.....	65
2. Les tests intra-dermiques.....	67
3. Tests épicutanés ou patch-tests.....	69
0. Le test de provocation au médicament.....	77

## 4e Partie

<b>étude.....</b>	<b>80</b>
<u>I. Objectif.....</u>	<u>81</u>
<u>II. Informations concernant les patients.....</u>	<u>81</u>
<u>III. Méthode.....</u>	<u>82</u>
<u>IV. Patients.....</u>	<u>84</u>
<u>V. Résultats.....</u>	<u>84</u>
<u>VI. Analyse des résultats.....</u>	<u>88</u>
A. Épidémiologie.....	88
1. Age et sexe.....	88
2. Antécédents de toxidermie.....	89
0. Antécédents d'atopie.....	90
0. Type de toxidermie.....	90
0. Délai de survenue et durée des symptômes.....	90
0. Résultats des patch-tests.....	91
1. Patients n'ayant présenté aucun test positif.....	91
2. Patients pour lesquels l'imputabilité a été modifiée par la pratique des tests.....	92
0. Patients ayant présenté des tests positifs avec les médicaments.....	93
Résultats selon la pathologie.....	97
<u>VII. Discussion.....</u>	<u>98</u>
A. Selon la pathologie.....	98
B. Selon la molécule.....	100
1. La pristinamycine.....	100
Les $\beta$ -lactames.....	102
0. Les quinolones.....	104
0. Le tétrazépam.....	105
0. La carbamazépine.....	106
0. Le diltiazem.....	107
0. La fluindione.....	107
0. La spiramycine.....	107
<b>Conclusion.....</b>	<b>109</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>111</b>
<u>I. Questionnaire sur l'allergie médicamenteuse<sup>38</sup>.....</u>	<u>112</u>
<u>II. Questionnaire utilisé pour l'étude.....</u>	<u>116</u>

<u>III. DOSSIERS des patients.....</u>	<u>117</u>
1. PATIENT N°1.....	117
2. PATIENT N°2.....	120
3. PATIENT N°3.....	123
4. PATIENT N°4.....	126
5. PATIENT N°5.....	129
6. PATIENT N°6.....	134
7. PATIENT N°7.....	137
8. PATIENT N°8.....	141
9. PATIENT N°9.....	143
10. PATIENT N°10.....	145
11. PATIENT N°11.....	148
12. PATIENT N°12.....	151
13. PATIENT N°13.....	154
14. PATIENT N°14.....	158
15. PATIENT N°15.....	161
16. PATIENT N°16.....	163
17. PATIENT N°17.....	166
0. PATIENT N°18.....	169
19. PATIENT N°19.....	172
20. PATIENT N°20.....	175
21. PATIENT N°21.....	179
22. PATIENT N°22.....	183
 <u>IV. Batterie standard européenne élargie.....</u>	 <u>186</u>
<u>V. Batterie médicaments.....</u>	<u>187</u>
 <b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	 <b>189</b>

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Structure d'une immunoglobuline : IgG et IgE.....	15
Figure 2 : Présentation du médicament aux lymphocytes T.1.....	18
Figure 3 : Disposition des patchs sur le dos du patient.....	71
Figure 4 : Place des tests cutanés médicamenteux dans la prise en charge étiologique et dans les conseils d'un patient atteint de toxidermie.49.....	76
Figure 5 : Nombre de patients par tranche d'âge.....	88
Figure 6 : Structure chimique des chaînes latérales des pénicillines. .....	103

## TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Réactions d'hypersensibilité : Classification de Gell et Coombs.19.....	24
Tableau 2 : Critères de diagnostic de la PEAG du groupe EUROSCAR.....	45
Tableau 3 : Liens entre symptômes cliniques et réactivité du médicament.1.....	47
Tableau 4 : Principaux types cliniques des toxidermies, part des causes médicamenteuses, délais caractéristiques, risque vital et principaux médicaments inducteurs.23.....	48
Tableau 5 : Imputabilité chronologique.....	53

<b>Tableau 6 : Imputabilité sémiologique.....</b>	<b>53</b>
<b>Tableau 7 : Détermination de l'imputabilité intrinsèque à partir de la chronologie et de la sémiologie.....</b>	<b>54</b>
<b>Tableau 8 : Étude : Résultats des tests.....</b>	<b>84</b>
<b>Tableau 9 : Étude : Résultats des tests selon la molécule.....</b>	<b>95</b>
<b>Tableau 10 : Étude : Comparaison des résultats obtenus avec la forme commerciale du médicament et avec la batterie médicaments.....</b>	<b>96</b>
<b>Tableau 11 : Étude : Confirmation de l'imputabilité médicamenteuse par les patchs selon la pathologie.....</b>	<b>97</b>
<b>Tableau 12 : Étude : Résultats obtenus avec la batterie médicaments selon la pathologie.....</b>	<b>97</b>

## ABRÉVIATIONS

CMH :	Complexe Majeur d'histocompatibilité
CPA :	Cellule Présentatrice d'Antigène
DCI :	Dénomination Commune Internationale (du médicament)
DRESS :	<i>Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>
ELISA :	<i>Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay</i>
EMP :	Exanthème Maculo-Papuleux
FcR :	Récepteur pour le fragment Fc des Immunoglobulines
HLA :	<i>Human Leucocyte Antigen</i> (= CMH)
Ig :	Immunoglobuline
IL :	Interleukine
PEAG :	Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée
RAST :	<i>Radio Allergo Sorbent Test</i>
TCR :	<i>T Cell Receptor</i> , Récepteur des lymphocytes T
TNF :	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
VIH :	Virus de l'Immunodéficience Humaine

# INTRODUCTION

Les médicaments occupent une place essentielle dans l'arsenal thérapeutique moderne, mais ils ne sont pas dénués d'effets indésirables. Parmi ceux-ci, les atteintes cutanées ou toxidermies constituent le symptôme le plus fréquent après les manifestations digestives.

Le plus souvent, lorsqu'il s'agit d'un événement bénin (comme un simple exanthème maculo-papuleux par exemple), la réaction est hâtivement classée comme étant une « allergie » et le médicament, voire la classe médicamenteuse entière auquel il appartient sont éliminés de la pharmacopée du patient, le privant alors d'une alternative thérapeutique qui aurait pu lui être utile plus tard.

Il est très important de connaître les caractéristiques cliniques des toxidermies, afin de différencier une réaction d'origine allergique, ou un exanthème lié à une infection virale par exemple. Si la réaction est bien allergique, la description précise de la chronologie des symptômes permet d'orienter vers une hypersensibilité plutôt de type plutôt immédiat ou retardé.

Au-delà du diagnostic clinique de toxidermie, l'objectif principal est de déterminer le médicament ayant entraîné la réaction, ce qui n'est pas toujours facile car la plupart du temps le patient a pris plusieurs produits au moment de l'éruption. Il ne faut pas non plus oublier qu'un médicament peut être à l'origine d'une toxidermie même après la fin du traitement.

La première étape du diagnostic associe la recherche des antécédents du patient, l'historique précis de la réaction et l'étude des éléments de notoriété dans l'association d'un médicament avec un type précis de toxidermie. Ces bases nous permettent d'évaluer l'imputabilité médicamenteuse d'un principe actif.

Les tests de diagnostic permettent ensuite de confirmer ou d'infirmer les différentes hypothèses.

De nombreux tests de laboratoire ont été conçus au fur et à mesure du développement des connaissances sur les mécanismes immunologiques des toxidermies. Ils ont l'avantage d'être totalement inoffensifs pour le patient puisqu'ils sont pratiqués *in vitro*. Cependant, ces tests sont coûteux et leur mise en œuvre est techniquement difficile. De plus ils ne sont pas validés car ils présentent un sérieux manque de sensibilité et de spécificité, ce qui pose des problèmes d'interprétation.

Les tests cutanés pratiqués *in vivo* sont les principaux outils de diagnostic utilisés par les cliniciens. Les prick-tests et les tests intra-dermiques sont employés depuis très longtemps, mais leur utilisation est limitée aux réactions d'hypersensibilité immédiate (urticaire). De plus, l'utilisation des tests intra-dermiques est contre-indiquée dans l'exploration des réactions sévères comme les syndromes de Stevens-Johnson ou de Lyell par exemple, du fait d'un risque non négligeable de ré-induction de la toxidermie initiale.

La technique des patch-tests ou tests épicutanés, utilisée depuis plus d'un siècle pour l'exploration des eczémas de contact, a quant à elle connu un

développement récent avec son application dans l'exploration des réactions d'hypersensibilité retardée au médicament.

De nombreuses études ainsi qu'une précédente thèse ont démontré l'intérêt de cette technique dans cette indication, avec des résultats variables selon le type clinique de la toxidermie ou la molécule responsable.

Ces dernières années, on a pu noter un réel effort pour harmoniser les pratiques et standardiser ces tests. Malgré cela, leur pratique reste la plupart du temps artisanale. Les réactifs utilisés pour les tests sont le plus souvent fabriqués au cabinet du médecin, à l'aide de la forme commerciale du médicament (le plus souvent des comprimés écrasés et dilués à des concentrations plus ou moins variables dans différents véhicules, en général la vaseline ou l'eau).

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'intérêt d'une batterie expérimentale de tests (batterie médicaments), fabriquée par le laboratoire Chemotechnique (MALMÖ, Suède), spécialisé dans la production de réactifs pour les tests épicutanés dans l'exploration de l'allergie de contact. Cette batterie comporte 33 principes actifs médicamenteux, reconnus comme étant fréquemment pourvoyeurs de toxidermies, et dilués à des concentrations déterminées et standardisées.

Cette étude a pour but de comparer les résultats obtenus avec les réactifs de la batterie médicaments et avec les tests artisanaux, et d'évaluer la sensibilité et la spécificité de ces tests.

**1<sup>ere</sup> Partie :**  
**GÉNÉRALITÉS**

## I. DÉFINITIONS

Une **toxidermie** correspond à l'ensemble des dermatoses secondaires à la prise de médicaments par voie générale. Ce sont les effets secondaires les plus fréquents des médicaments, après les manifestations digestives.

Un **effet indésirable**, ou effet secondaire est une réponse inattendue et non désirée à un médicament, et qui survient à la dose thérapeutique usuelle.

Il existe deux classes d'effets indésirables<sup>1</sup> :

- Les effets de type A sont dus à une ou plusieurs propriétés pharmacologiques de la molécule. Ils dépendent de la dose de produit administrée. Ils sont prévisibles, ont l'incidence la plus importante, mais leur mortalité est faible.

Ils correspondent à : une réponse thérapeutique excessive (ex : hypoglycémie due à l'administration d'insuline) ; une action sur un autre tissu que celui visé en thérapeutique (ex : ulcérations gastriques suite à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens) ; ou l'action d'une des propriétés pharmacologiques d'un médicament autre que celle recherchée (ex : effet anti-cholinergique des anti-histaminiques H<sub>1</sub> de première génération).

- Les effets de type B correspondent à des réactions inattendues et non explicables par les propriétés pharmacologiques du produit. Ils ne sont pas dose-dépendants. Ils sont imprévisibles, leur incidence est faible, mais ils sont associés à une forte mortalité.

Ce sont les réactions idiosyncrasiques<sup>a</sup>, immunitaires.

---

<sup>a</sup>**Idiosyncrasie** : Hypersensibilité innée et individuelle vis-à-vis d'un agent exogène ou endogène donné. (Grec *idios* = propre, particulier, et *suncrasis* = constitution). En général innée, elle peut être parfois acquise (anaphylaxie).

## II. EPIDÉMIOLOGIE

De nombreuses études ont tenté de quantifier l'incidence<sup>a</sup> et la prévalence<sup>b</sup> des effets indésirables aux médicaments et parmi ceux-ci, le nombre de réactions allergiques. Ces études ont essentiellement été faites sur les patients hospitalisés, les données étant beaucoup plus difficiles à réunir pour les patients ambulatoires du fait d'une sous-notification importante.

La méta-analyse effectuée par LAZAROU *et al.*<sup>2</sup>, utilisant 39 études prospectives faites dans des hôpitaux américains pendant une période située entre 1966 et 1996, et rassemblant ainsi un nombre total de 62 480 patients, a recensé une incidence générale des effets indésirables aux médicaments de 15,1 % chez les patients hospitalisés. L'incidence des effets indésirables sévères (nécessitant une hospitalisation, un prolongement d'hospitalisation ou entraînant une incapacité permanente ou un décès) était de 6,7 %. L'incidence d'effets indésirables mortels atteignait 0,32 %.

Une étude de prévalence effectuée en France entre mai et juillet 1997<sup>3</sup> recensait un taux de prévalence global<sup>c</sup> des effets indésirables de 10,3 %, parmi lesquels un tiers étaient graves.

Une étude d'incidence effectuée en France en 19983 a déterminé un taux d'incidence d'effets indésirables entraînant une hospitalisation compris entre 1,91 et 4,1 % selon l'âge des patients, avec un maximum chez les sujets de 65 ans et plus.

On considère que les réactions d'origine allergique correspondent à environ 1/3 des effets indésirables aux médicaments. Elles peuvent affecter 7 % de la population générale et jusqu'à 20 % des patients hospitalisés<sup>4</sup>.

Nous ne nous intéresserons dans cette thèse qu'aux effets de type B, d'origine allergique.

---

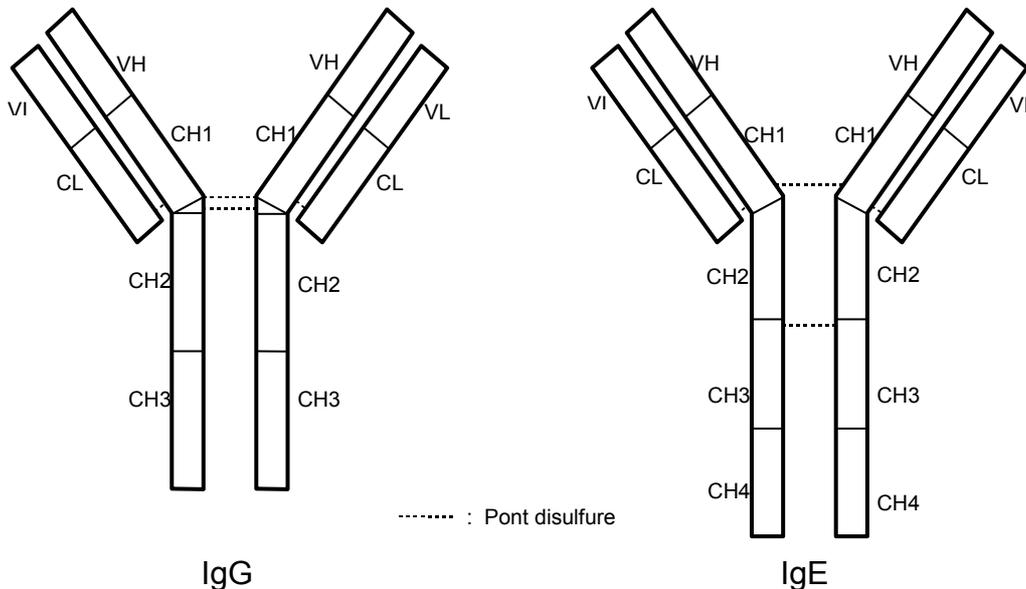
<sup>a</sup>**Incidence** : Nombre de nouveaux cas d'une pathologie observés pendant une période et pour une population déterminées. Elle s'exprime en général pour une année, en valeur absolue pour un pays ou une région, ou en valeur relative reportée à 100 000 habitants.

<sup>b</sup>**Prévalence** : Nombre de maladies ou de malades présents à un moment donné dans une population, que le diagnostic ait été porté anciennement ou récemment. Elle s'exprime pour la population d'un pays ou une population unitaire de 100 000 personnes.

<sup>c</sup>**Taux de prévalence global** : Nombre de malades qui avaient un effet indésirable le jour de l'enquête par rapport à l'ensemble des malades inclus.

### III. RAPPELS D'IMMUNOLOGIE

#### 0. Structure d'une immunoglobuline (Ig)



**Figure 1 :** Structure d'une immunoglobuline : IgG et IgE.

Les immunoglobulines (Ig) sont des glycoprotéines capables de se lier spécifiquement à un déterminant antigénique unique ou épitope. Elles sont produites par les lymphocytes B et sécrétées par leurs descendants activés : les plasmocytes.

Elles comportent quatre chaînes polypeptidiques :

- 2 chaînes lourdes dites H pour « *heavy* »  
Il existe cinq isotypes de chaînes lourdes :  $\gamma$ ,  $\alpha$ ,  $\eta$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ , définissant spécifiquement les cinq classes d'Ig : G, A, M, D, et E.  
Les chaînes lourdes sont unies entre elles par des ponts disulfure.
- 2 chaînes légères dites L pour « *light* »  
Il existe deux types de chaînes légères :  $\kappa$  et  $\lambda$ . Dans une molécule d'immunoglobuline, les deux chaînes légères sont toujours du même type.  
Les chaînes légères sont unies aux chaînes lourdes par un pont disulfure, au niveau de leur extrémité carboxy-terminale.

Chaque chaîne d'immunoglobuline est caractérisée par :

- une partie constante : C
- une partie variable : V.

L'association des deux parties variables des chaînes H et L forme le site de reconnaissance de l'antigène ou site anticorps.

## 0. Le Complexe Majeur d'Histocompatibilité

Les gènes du Complexe Majeur d'Histocompatibilité ou CMH sont impliqués dans la reconnaissance du soi et du non-soi par le système immunitaire. Chez l'homme, on l'appelle aussi système HLA (pour *Human Leucocyte Antigen*).

Ils forment un groupe multi-génique, multi-allélique et d'expression co-dominante. Ils sont localisés sur le bras court du chromosome 6.

Les gènes du CMH codent essentiellement pour des protéines exprimées à la surface des cellules, et ayant pour fonction de présenter des peptides antigéniques aux cellules de l'immunité. Ils codent aussi pour des enzymes, pour certains éléments du complément, pour des molécules intervenant dans la communication entre cellules immunitaires ou encore pour des enzymes intervenant dans le métabolisme de la cellule.

Grâce à leur polymorphisme, les molécules du CMH peuvent présenter une infinité de peptides. Les gènes du CMH sont transmis en bloc de parent à enfant. Chaque enfant porte à la fois des gènes du CMH maternel et des gènes du CMH paternel. Leur expression est co-dominante à la surface des cellules.

Chaque individu a donc un phénotype CMH qui lui est propre. La probabilité que deux sujets non apparentés aient le même phénotype CMH est très faible.

Il existe deux classes de molécules du CMH :

- **Le CMH de classe I** est présent à la surface de toutes les cellules. Il présente des peptides dérivés de protéines synthétisées et dégradées dans le cytosol de la cellule.  
Il active les lymphocytes T CD8+, qui peuvent ainsi détruire les cellules présentant des peptides étrangers à leur surface.
- **Le CMH de classe II** présente des peptides dérivés de protéines dégradées dans les vésicules d'endocytose. Son expression est restreinte aux cellules immunocompétentes qui font fonction de Cellules Présentatrices d'Antigène (CPA) : cellules dendritiques, monocytes, macrophages et lymphocytes B.  
Le CMH de classe II interagit avec les lymphocytes T CD4+, qui activent ainsi d'autres cellules effectrices via les cytokines<sup>a</sup>. Les lymphocytes T CD4+ peuvent aussi être cytotoxiques.

---

<sup>a</sup>**Cytokines** : Glycoprotéines de faible poids moléculaire, sécrétées par les leucocytes, qui agissent comme des médiateurs intercellulaires.

## **IV. RECONNAISSANCE DU MÉDICAMENT PAR LE SYSTÈME IMMUNITAIRE<sup>1</sup>**

Le système immunitaire n'est pas capable de reconnaître les petites molécules d'un poids moléculaire inférieur à 1 000 Daltons. Il existe donc très peu de médicaments immunogènes par eux-mêmes (protéines de sérum hétérologues : sérum anti-venin de serpent d'origine équine, enzymes : chymopapaïne, etc. ...).

### **A. Théorie de l'haptène**

Certaines molécules peuvent se lier de façon covalente à des protéines de l'organisme, qu'elles soient circulantes ou présentes à la surface des cellules. Elles peuvent même se fixer aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) à la surface des cellules, ou aux peptides présentés par le CMH. Cette fixation permet de découvrir un épitope, qui peut alors être reconnu par des anticorps ou des cellules effectrices du système immunitaire. Les possibilités de fixation étant nombreuses, il existe beaucoup d'épitopes différents, expliquant ainsi la diversité des réactions engendrées par ces molécules, qu'elles soient d'origine humorale ou cellulaire.

Ex : L'amoxicilline peut se fixer aux protéines grâce à l'ouverture de son noyau  $\beta$ -lactame. Le groupement carbonyle ainsi découvert peut ainsi former une liaison amide avec le groupement amine d'une lysine ou d'une histidine portée par une protéine<sup>5</sup>.

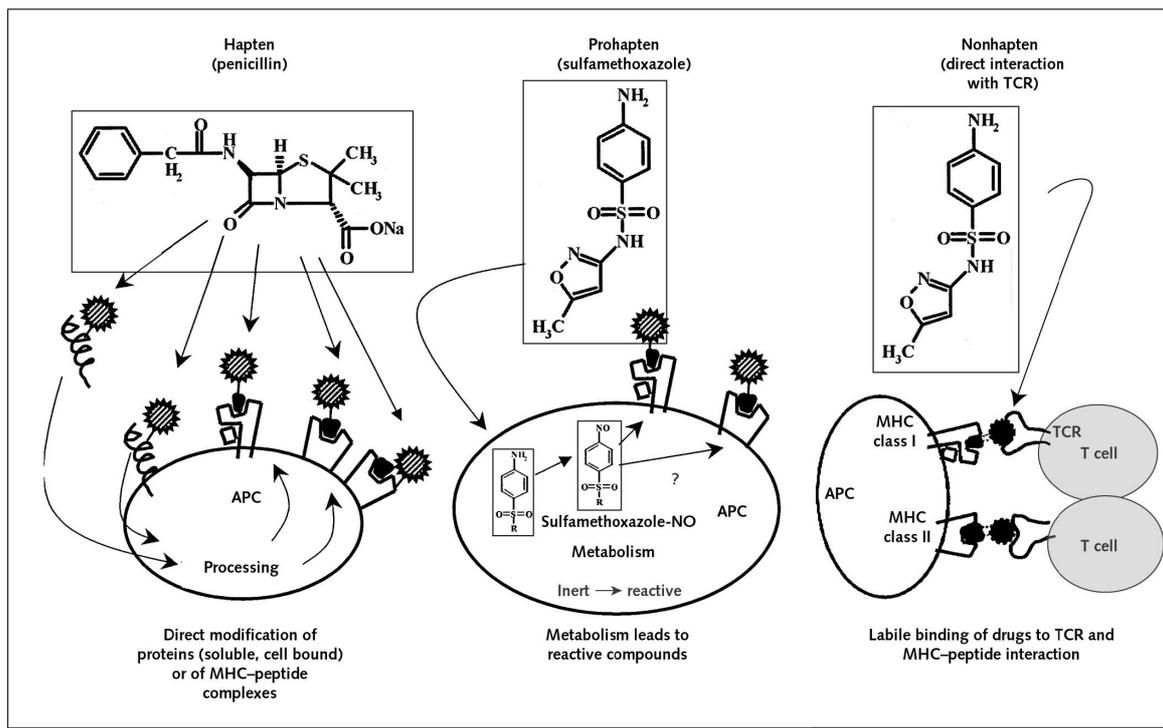
### **Théorie du pro-haptène**

Certaines molécules ne peuvent pas se fixer par-elles mêmes aux protéines, mais après une bio-transformation, leurs métabolites le peuvent et se comportent alors comme des haptènes. On appelle ces molécules des pro-haptènes. Le médicament est métabolisé à l'intérieur de la cellule, et peut ainsi modifier les protéines, qu'elles soient solubles ou membranaires.

Ex : Le sulfaméthoxazole n'est pas réactif par lui-même mais ses métabolites produits par oxydation peuvent se comporter comme des haptènes.

### **Théorie de la présentation non covalente du médicament ou de l'interaction pharmacologique**

On a pu observer que certaines molécules, bien qu'inactives chimiquement peuvent quand même activer les lymphocytes T. Ces molécules peuvent se fixer au récepteur des lymphocytes T (*T Cell Receptor* : TCR) de façon non covalente, et entraîner une réaction immunitaire lors de l'interaction du TCR avec le médicament et les molécules du CMH.



**Figure 2 :** *Présentation du médicament aux lymphocytes T.1*

*Théorie de l'haptène, du pro-haptène et de la présentation non covalente du médicament (présentation pharmacologique).*

## **V. FACTEURS DE PRÉDISPOSITION DES TOXIDERMIES<sup>6</sup>**

L'étude des toxidermies a permis de constater une plus grande fréquence des réactions cutanées aux médicaments dans certains groupes de population, en particulier les femmes, les personnes âgées et les sujets VIH positifs. Cette constatation nous amène à nous demander s'il existe des facteurs prédisposant aux toxidermies.

### **A. L'âge**

L'enquête de ROTHSCCHILD *et al.* de 2000<sup>7</sup> a étudié les lésions dont peuvent souffrir les personnes âgées suite à un acte médical. Parmi ces lésions, le taux recensé de complications survenant suite à la prise de médicaments est de 6,3 % dans la population globale. Lorsqu'on étudie ces données en fonction de l'âge du patient, on voit que ce taux est de 5,2 % chez les personnes de moins de 65 ans, et de 12,2 % (plus du double) chez les patients de plus de 65 ans.

Ces taux de complications comprennent à la fois les réactions d'origine allergique et les effets indésirables de type A, liés aux propriétés pharmacologiques du médicament, qui représentent 80 % des réactions. Les effets de type A sont plus fréquents chez les personnes âgées, car elles peuvent présenter des altérations dans le métabolisme et l'élimination du médicament.

En réalité, l'âge n'est pas un facteur de risque par lui-même. En effet, l'augmentation de l'incidence des toxidermies chez les personnes âgées est majoritairement due au fait qu'elles prennent plus de médicaments que la moyenne de la population. Dans un compte-rendu de plusieurs études<sup>8</sup> ROUTLEDGE *et al.* ont montré que les patients âgés de 65 ans et plus prennent une moyenne de 2 à 6 médicaments prescrits, plus 1 à 3,4 médicaments non prescrits (automédication, phytothérapie). La toxicité est ainsi favorisée par les interactions médicamenteuses.

Une étude de 1999<sup>9</sup> effectuée à l'aide des données des centres de pharmacovigilance français a calculé un taux d'effets indésirables aux médicaments de 2,62 pour 10 000 habitants et par an. Ce taux augmentait fortement en fonction de l'âge des patients : 1,94 pour 10 000 habitants et par an chez les patients de moins de 60 ans et 5,13 au-delà de 60 ans. Cependant, lorsqu'on ajustait ce taux en fonction du nombre de boîtes de médicament achetées par personne en 1998, par tranche d'âge de 10 ans, on se rendait compte que la relation entre le nombre d'effets indésirables et l'âge disparaissait.

Enfin, la réaction allergique nécessitant une exposition préalable au médicament, il est logique de penser qu'une personne âgée aura été exposée à beaucoup plus de médicaments au cours de sa vie qu'un jeune enfant par exemple.

## **B. Le sexe**

Les réactions allergiques au médicament sont plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes (65 à 70 % contre 30 à 35 %)4.

La plus grande fréquence des toxidermies chez les femmes peut d'abord être expliquée par une plus grande fréquence des consultations, et donc des prises médicamenteuses chez les femmes entre 15 et 65 ans. Mais la principale cause semble être le poids plus faible des femmes, et un volume de distribution du médicament différent par rapport aux hommes<sup>10</sup>.

## **0. Le mode d'administration du médicament**

Le dosage et le mode d'administration du médicament semblent avoir une influence sur la fréquence des réactions allergiques. En effet, l'administration intermittente et répétée d'un médicament semble être plus sensibilisante qu'une administration continue.

De même, la voie parentérale est plus immunogène que les autres voies et la voie topique semble être une source importante de sensibilisations4.

Théoriquement, la dose n'a pas d'influence sur la survenue d'une réaction allergique. Cependant, plusieurs observations nous montrent le contraire.

Chez les patients séropositifs, les réactions d'intolérance au cotrimoxazole sont beaucoup plus fréquentes lors du traitement des infections à *Pneumocystis carinii* : 50 à 80 %, qu'au cours de la prophylaxie : 10 à 30 %. Cela s'explique par les fortes doses utilisées lors du traitement curatif : 3 à 4 comprimés de Bactrim Forte® (*cotrimoxazole*) par jour, contre 3 comprimés par semaine à 1 comprimé par jour seulement pour la prophylaxie des pneumocystoses<sup>11</sup>.

Le nombre de réactions est aussi beaucoup plus important en début de traitement. Pour certains médicaments, des études ont montré qu'une instauration du traitement à doses progressivement croissantes diminuait le risque de toxidermie. Cela a été particulièrement démontré pour la névirapine. Lorsque le traitement est instauré à demi-dose (200 mg / jour) pendant les deux premières semaines, le taux de réactions cutanées est de 8,5 %, contre seulement 2,1 % de réactions lorsque le traitement est instauré aux doses successives de 100, 200, 300 mg/jour pendant 7 jours chacun, avant d'atteindre la dose thérapeutique de 400 mg/jour<sup>12</sup>. Cette observation montre une probable intervention des facteurs de métabolisation.

## **0. Les facteurs génétiques et de métabolisation**

Certains cas de toxidermie familiale ont permis de supposer l'existence de facteurs génétiques prédisposants. Plusieurs études ont aussi démontré une plus grande prévalence de certaines réactions dans certains groupes ethniques (ex : les sujets noirs américains sont plus susceptibles de développer un angio-œdème suite à la prise d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion que les autres groupes ethniques4).

Dans les réactions allergiques de type retardé, la molécule immunogène est présentée aux lymphocytes T via les molécules du CMH, il est donc logique de penser que certains types HLA interagissent mieux avec le médicament, ou activent plus facilement ou plus fortement les lymphocytes T. Plusieurs études ont pu démontrer un **lien entre toxidermie et groupe HLA** :

- Pour certains médicaments :  
Ex : allopurinol et HLA A33 B17/B58 et BW356, HLA B\*5801<sup>13</sup>.
- Pour certains syndromes :  
Ex : Syndrome de Lyell et HLA B12, érythème pigmenté fixe et HLA B22 CW1.  
Syndrome de Lyell et anti-infectieux : HLA A29 B12 DR76, syndrome de Stevens-Johnson et carbamazépine : HLA B\*1502<sup>14</sup>.

Des facteurs génétiques interviennent aussi au niveau du **métabolisme** et de la **détoxification du médicament**, ils peuvent donc prédisposer à certaines réactions. En effet, la métabolisation du médicament peut conduire à la formation d'intermédiaires réactifs, pouvant ensuite se comporter comme des haptènes et initier une réaction immunitaire.

Le syndrome d'hypersensibilité à la carbamazépine est une bonne illustration de ce phénomène.

La carbamazépine est métabolisée en une vingtaine de composants stables<sup>15</sup>, mais subit aussi une bio activation par oxydation catalysée par les isoformes CYP2C9 et CYP3A4/5 du cytochrome P450, ce qui entraîne la formation de métabolites toxiques de type arene-oxyde. Ces produits de dégradation sont normalement détoxifiés par l'action de plusieurs enzymes, en particulier l'époxyde-hydrolase. L'équilibre entre bio-activation et bio-inactivation de la carbamazépine peut être perturbé par plusieurs facteurs comme l'induction ou l'inhibition d'enzymes de la première ou de la seconde phase, ou par le déficit d'une enzyme. Par exemple, le déficit en époxyde-hydrolase est facteur de risque bien connu pour la survenue d'un syndrome d'hypersensibilité, ou un syndrome de Lyell à la carbamazépine.

On a aussi noté une plus grande fréquence des réactions au cotrimoxazole chez les patients VIH<sup>16</sup>. On observe de 10 à 30 % de réactions d'intolérance chez les sujets séropositifs, contre seulement 5 % chez les autres patients immunodéprimés, et moins de 3 % chez les sujets ayant un système immunitaire normal<sup>11</sup>. Le cotrimoxazole est une association d'un sulfamide : le sulfaméthoxazole et d'un antifolate : le triméthoprime. Il est largement utilisé chez les patients séropositifs dans le traitement et la prévention des pneumonies à *Pneumocystis carinii*, infection opportuniste la plus fréquente du SIDA.

La cause la plus probable de ce phénomène est d'origine toxique.

Les sulfamides sont métabolisés par voie hépatique selon deux voies : la voie de la N-acétyltransférase et la voie du cytochrome P450. La voie de la N-acétyltransférase est majoritaire et produit des métabolites non toxiques. Des caractères génétiques interviennent dans l'acétylation : le pourcentage d'acétyleurs rapides est statistiquement plus important chez les sujets africains et noirs américains que chez les sujets nord-américains d'origine européenne. Les réactions d'intolérance semblent survenir plus fréquemment chez les sujets acétyleurs lents,

car ils favorisent la voie oxydative du cytochrome P450, qui produit des métabolites réactifs, dont l'hydroxylamine. Cette molécule peut se lier à des macromolécules, jouer le rôle d'haptène et entraîner une réaction immunitaire. L'hydroxylamine est détoxifiée par conjugaison avec le glutathion. Un déficit en glutathion peut donc augmenter la proportion de dérivés hydroxylamine toxiques et accentuer la toxicité.

Lors de l'infection par le VIH, on a remarqué que les patients présentaient souvent un phénotype acétyleur lent et un déficit en glutathion, ce qui peut en partie expliquer le pourcentage plus important d'allergie au médicament chez ces sujets. Les antirétroviraux peuvent aussi jouer un rôle dans la survenue de réactions, en favorisant certaines voies métaboliques par induction ou inhibition enzymatique.

L'instauration d'un traitement par la névirapine en augmentant progressivement les doses journalières entraîne moins de réactions cutanées qu'en instaurant tout de suite le traitement à la dose thérapeutique. Cette observation nous montre bien l'implication du métabolisme des médicaments dans la survenue des réactions cutanées car l'augmentation progressive des doses permet l'induction de certaines enzymes facilitant la détoxification du médicament<sup>12</sup>.

Un médicament peut aussi avoir un effet inducteur ou inhibiteur sur certaines enzymes permettant la métabolisation d'un autre médicament associé.

## **0. Les infections virales**

L'incidence des toxidermies est plus importante lors des infections virales. Le phénomène le plus connu est la survenue quasi-systématique de rash lors de la prise de pénicilline M pendant une infection à EBV.

Plusieurs causes peuvent être avancées pour expliquer ce phénomène. La première est une modification dans le métabolisme des médicaments, favorisant la production de métabolites immunogènes (par exemple l'acquisition du phénotype acétyleur lent lors de l'infection à VIH). L'infection virale entraîne aussi l'induction de l'expression des molécules de classe II du CMH par action des lymphokines. La présentation du médicament aux lymphocytes T par les CPA est donc augmentée, ce qui favorise sa reconnaissance par le système immunitaire.

## **0. Conclusion**

En conclusion, on peut dire que la survenue d'une toxidermie chez un patient donné est due à une combinaison complexe de nombreux facteurs dont certains sont encore très mal connus. Ils comprennent entre autres<sup>16</sup> :

- des caractéristiques propres au médicament
- un facteur de dose
- la génération de métabolites réactifs
- des mécanismes de détoxification altérés
- des facteurs génétiques, pharmacogénétiques
- la réponse immunitaire
- les médicaments associés
- des facteurs immunologiques : corticoïdes, infection (VIH), lymphome
- le sexe du patient (homme ou femme).

## **VI. LA CLASSIFICATION DE GELL ET COOMBS**

Pour définir le diagnostic précis de la réaction observée, il est utile de comprendre les mécanismes immunitaires mis en jeu. En effet, le traitement à envisager sera différent selon qu'il s'agit d'une réaction de type immédiat ou retardé. Le même problème se pose lorsqu'on doit choisir un test de diagnostic pour confirmer ou infirmer les observations cliniques et pour savoir quel est le médicament responsable de la réaction.

La classification de Gell et Coombs permet de répartir les différentes réactions allergiques en quatre groupes :

- Les réactions de type I : Hypersensibilité immédiate.
- Les réactions de type II : Cytotoxicité anticorps dépendante.
- Les réactions de type III : Hypersensibilité semi-retardée (> 6h), à complexes immuns.
- Les réactions de type IV : Hypersensibilité retardée (> 48h).

Nous allons décrire chaque type de réaction, dans l'optique des réactions allergiques médicamenteuses, ainsi que les pathologies associées, en nous attardant plus particulièrement sur les réactions de type IV.

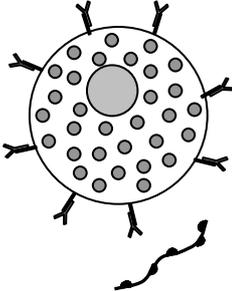
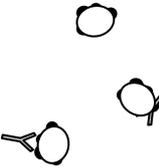
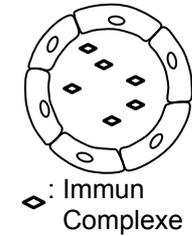
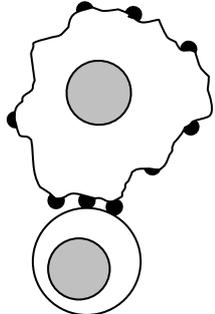
Type I	Type II	Type III	Type IV	
<b>Réactif immunologique</b>	IgE	IgG	IgG	Lymphocytes T
<b>Antigène</b>	Antigène soluble	Antigène à la surface des cellules ou récepteur membranaire	Antigène soluble	Antigène soluble ou lié à la surface des cellules
<b>Mécanisme effecteur</b>	Activation des mastocytes et polynucléaires basophiles	Cellules portant le FcR (phagocytes, cellules NK)	Cellules portant le FcR Complément	Activation des macrophages, des éosinophiles ou des neutrophiles Cytotoxicité
			 Vaisseau sanguin ◇ : Immun Complexe	
<b>Exemples de réactions d'hypersensibilité</b>	Rhinite allergique, asthme, anaphylaxie	Anémie hémolytique	Maladie sérique, vasculite	Dermatite de contact

Tableau 1 : Réactions d'hypersensibilité



**2<sup>e</sup> Partie :**

**LES DIFFÉRENTS TYPES DE RÉACTIONS  
D'HYPERSENSIBILITÉ**

## **I. LES RÉACTIONS DE TYPE I : HYPERSENSIBILITÉ IMMÉDIATE**

Elles sont dues à l'interaction du médicament avec les IgE<sup>17</sup>.

Les IgE sont synthétisées par les lymphocytes dans le tissu lymphoïde drainant le site d'entrée des antigènes. Elles sont majoritairement localisées dans les tissus et, contrairement aux autres immunoglobulines qui sont plutôt libres dans la circulation générale, sont fixées sur des cellules via un récepteur spécifique de haute affinité (récepteur FcεRI) présent à la surface des mastocytes, basophiles et éosinophiles activés. Les mastocytes sont présents dans les muqueuses et les tissus épithéliaux.

Lorsqu'un antigène divalent est fixé par deux IgE à la surface d'un mastocyte, il entraîne sa dégranulation.

Des médiateurs préformés sont alors libérés : majoritairement l'histamine, amine vaso-active à vie courte, qui conduit à une augmentation immédiate du flux sanguin total et de la perméabilité vasculaire<sup>17</sup>. D'autres médiateurs sont libérés en même temps comme la sérotonine, la tryptase et des protéases.

Le résultat de la dégranulation est une réaction immédiate : augmentation de la perméabilité vasculaire et contraction des muscles lisses.

Cette réaction est suivie par une phase de réponse tardive, moins marquée que la réponse immédiate mais entraînant une inflammation plus soutenue. Des médiateurs sont synthétisés à partir de la membrane des granules (acide arachidonique, leucotriènes et prostaglandines) et des cytokines et chimiokines sont libérées par les mastocytes. Ils entraînent alors le recrutement d'autres cellules effectrices, notamment des lymphocytes Th2, des éosinophiles et des basophiles, qui vont contribuer au prolongement de la réponse allergique.

Classiquement, ces effets sont limités : ils n'ont lieu que là où la dégranulation et l'activation des mastocytes se sont produits.

Lors de l'administration du médicament par voie orale<sup>18</sup>, l'hypersensibilité immédiate peut se traduire par des signes digestifs : diarrhée, vomissements, du fait de l'activation des mastocytes muqueux.

L'activation mastocytaire peut être réduite à la peau : c'est l'urticaire. Lors de l'entrée de l'allergène dans l'épiderme, il y a réaction allergique localisée, se traduisant par une augmentation de la perméabilité vasculaire entraînant extravasation de liquide et un gonflement.

Cliniquement, l'urticaire se définit au niveau cutané par l'apparition sur la peau de petites papules légèrement surélevées de nature érythémateuse (de coloration rose tirant sur le rouge), dont le centre est blanc et les contours sont nets. Elle est en général très prurigineuse. L'urticaire peut s'accompagner d'un angio-œdème<sup>19</sup> : gonflement douloureux et plus diffus des tissus lâches sous cutanés, faces dorsales des mains et pieds, paupières, lèvres, organes génitaux et muqueuses. L'œdème

des voies aériennes supérieures et de la glotte (œdème de Quincke) peut entraîner des problèmes respiratoires et engager le pronostic vital par asphyxie.

Lorsque l'allergène est introduit directement dans le flux sanguin<sup>18</sup> (injection intra veineuse) ou est rapidement absorbé dans le tube digestif, les mastocytes associés aux vaisseaux sanguins peuvent être activés, entraînant une anaphylaxie systémique.

L'activation mastocytaire est alors généralisée et la libération des médiateurs entraîne :

- une obstruction des voies aériennes par œdème et bronchoconstriction, entraînant dyspnée et asphyxie
- un prurit cutané
- une augmentation de la perméabilité vasculaire avec angio-œdème et urticaire qui, si elle est sévère, peut conduire à un choc hypotensif avec arythmie cardiaque ou coma.

Le choc anaphylactique peut être précédé d'un prurit, d'une réaction urticarienne, d'un flush cervico-facial, voire d'un œdème facial localisé.

Il se caractérise cliniquement par l'association d'une sensation de mort imminente, une cyanose, une hypotension, un collapsus, une perte de conscience, des symptômes respiratoires (dyspnée, dysphonie, oppression thoracique) et digestifs (douleur abdominale, dysphagie, nausée, vomissements et diarrhée).

En l'absence de tout traitement, la mort peut survenir suite à l'obstruction laryngée seule ou en combinaison avec le choc ou l'arythmie cardiaque.

Certaines molécules sont capables de provoquer la dégranulation des mastocytes sans être fixées par les IgE. Il ne s'agit pas d'une allergie puisqu'il n'y a pas de reconnaissance par le système immunitaire : on parle alors de réaction pseudo-allergique ou anaphylactoïde. Les médicaments responsables sont des composants basiques, chargés positivement, qui induisent une libération d'histamine par action directe au niveau de la membrane des mastocytes et des basophiles.

Ces réactions sont très difficiles à différencier des réactions allergiques vraies, car les mécanismes mis en œuvre sont exactement les mêmes, mis à part la fixation par les IgE.

Les produits de contraste iodés sont bien connus pour donner ces types de réactions, ainsi que les curares utilisés en anesthésie.

## II. LES RÉACTIONS DE TYPE II : CYTOTOXICITÉ ANTICORPS DÉPENDANTE

Les réactions d'hypersensibilité de type II sont médiées par les anticorps : IgG ou IgM19. La fixation des anticorps entraîne l'activation du complément, ce qui conduit à la destruction de la cellule :

- soit par lyse complément dépendante
- soit par action des cellules effectrices du système immunitaire. Les macrophages tissulaires et spléniques interviennent par le mécanisme d'opsonisation<sup>a</sup> / phagocytose<sup>b</sup>. Les cellules NK (*Natural Killer* : lymphocytes T cytotoxiques) et les macrophages agissent par cytotoxicité via les FcR : récepteurs pour le fragment Fc des immunoglobulines.

La sémiologie de ce type de réaction touche plus particulièrement les éléments figurés du sang :

- Les globules rouges : hémolyse (par fixation du complément à la surface des hématies)
- Les plaquettes : thrombocytopénie
- Les globules blancs : neutropénie.

Le médicament se fixe à la surface des cellules, par exemple les hématies, et il est reconnu tel quel par les anticorps. Il se produit alors une agglutination et une augmentation de la dégradation des globules rouges.

La fixation du médicament peut aussi altérer chimiquement la surface des hématies et découvrir ainsi un site antigénique qui va réagir avec un auto-anticorps, généralement de spécificité rhésus. Les anticorps n'activent pas le complément, ils permettent la destruction des cellules, essentiellement par phagocytose.

La thrombocytopénie induite par les médicaments peut être due à la formation d'un complexe soluble entre le médicament et son anticorps spécifique. Le complexe active le complément qui agit alors sur la membrane des plaquettes se trouvant à proximité, et induit la lyse cellulaire.

---

<sup>a</sup>**Opsonisation** : Fixation d'une partie du complément à la surface d'un micro-organisme ou d'un complexe constitué par l'association d'un anticorps et d'un antigène. Ceci aboutit à une meilleure reconnaissance et une élimination de la particule par les macrophages, monocytes et polynucléaires neutrophiles.

<sup>b</sup>**Phagocytose** : Mécanisme par lequel les macrophages, monocytes et polynucléaires neutrophiles englobent et digèrent certaines particules étrangères.

### **III. LES RÉACTIONS DE TYPE III : HYPERSENSIBILITÉ SEMI-RETARDÉE OU À COMPLEXES IMMUNS**

Le médicament se fixe à une protéine du sérum, la rendant ainsi immunogène<sup>19</sup>. Des anticorps se fixent sur les sites antigéniques découverts, formant des complexes macromoléculaires d'antigènes et d'anticorps, qui transforment alors un ensemble de molécules solubles en un complexe insoluble.

Les anticorps fixés vont attirer le complément, ce qui permettra la solubilisation des complexes immuns. Les complexes de petite taille sont éliminés par voie rénale, ceux de grande taille sont phagocytés par les monocytes et les macrophages.

Ce sont les complexes immuns de taille moyenne qui posent problème : ils peuvent précipiter dans un vaisseau, provoquant alors une activation du complément avec libération des anaphylatoxines et une activation des plaquettes avec libération de sérotonine. Ils entraînent aussi une augmentation de la perméabilité vasculaire avec un œdème. L'attraction par chimiotactisme des polynucléaires conduit à une inflammation aiguë locale par libération des enzymes lysosomiales.

La maladie sérique ou *serum sickness* correspond à la réaction obtenue suite à l'injection chez l'homme d'un sérum animal<sup>18</sup>. Elle se caractérise par une fièvre, une urticaire ou un rash maculo-papuleux, une splénomégalie, des adénopathies généralisées et des arthralgies. La présence d'immuns complexes capables de fixer le complément entraîne une vascularite généralisée avec un purpura, une atteinte glomérulaire (rare) et des neuropathies.

Les variantes de cette réaction sont dues à la précipitation des immuns complexes sur une membrane (cutanée, rénale, alvéolaire...), conduisant par exemple à des dommages glomérulaires au niveau du rein.

Au niveau cutané, la réaction d'hypersensibilité de type III se manifeste sous la forme d'une vascularite cutanée aussi nommée vascularite des vaisseaux de petit calibre<sup>20</sup> ou vascularite leucocytoclasique. Elle peut être associée à des arthralgies et à une atteinte rénale infra-clinique (hématurie microscopique).

Elle survient environ 7 à 21 jours après l'exposition au médicament et se caractérise par une atteinte inflammatoire de la paroi des artérioles, veinules ou capillaires du derme, due au dépôt des complexes immuns et à l'activation du complément dans la paroi vasculaire. Il y a alors libération de substances vaso-actives et passage des immuns complexes dans les espaces péri-vasculaires. Ceux-ci vont attirer les polynucléaires qui vont eux-mêmes libérer des protéases entraînant la destruction tissulaire. Les protéases sont peu nécrolytiques par elles-mêmes, mais la production de radicaux libres oxygénés par les polynucléaires potentialise leur action et explique les dégâts tissulaires.

L'aspect clinique le plus fréquent est le purpura<sup>a</sup> vasculaire qui, contrairement au purpura d'origine plaquettaire, est infiltré, palpable, prédomine aux membres inférieurs et est aggravé par l'orthostatisme.

A l'histologie, on remarque une nécrose fibrinoïde de la paroi vasculaire des petits vaisseaux du derme superficiel et moyen et un infiltrat leucocytaire de la paroi vasculaire, principalement fait de polynucléaires neutrophiles. L'immunofluorescence directe met en évidence les dépôts vasculaires d'immunoglobulines et/ou la fraction C3 du complément.

Les médicaments les plus fréquemment associés avec la survenue de vascularites sont les antibiotiques, avec en majorité les pénicillines, ainsi que les sulfamides et les quinolones<sup>20</sup>.

---

<sup>a</sup>**Purpura** : Extravasation des globules rouges dans le derme. Il ne s'efface pas à la vitropression.

La vitropression consiste à appliquer un morceau de vitre sur une lésion de la peau, et permet de faire la différence entre deux types de lésions dermatologiques.

Les érythèmes s'effacent à la pression (car ils correspondent à une vasodilatation des vaisseaux du derme, dont la pression chasse le sang). Les purpuras ne s'effacent pas (car les globules rouges sont sortis des vaisseaux et la pression ne peut les faire disparaître puisqu'ils infiltrent le derme).

## **IV. LES RÉACTIONS DE TYPE IV : HYPERSENSIBILITÉ RETARDÉE**

Contrairement aux réactions de type I, II et III, les réactions de type IV n'impliquent pas d'anticorps, elles sont médiées par les lymphocytes T, ce qui conduit à une hypersensibilité retardée.

### **A. Généralités**

#### **Reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes T**

Les lymphocytes T reconnaissent l'antigène via un récepteur constitué de deux chaînes :  $\alpha$  et  $\beta$  (majoritaires) ou  $\gamma$  et  $\delta$ . Il existe une très grande variété de récepteurs des lymphocytes T (TCR), du fait de la recombinaison des gènes.

Le TCR reconnaît un complexe bi-moléculaire : un fragment protéique antigénique fixé sur une molécule du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH).

Les lymphocytes T ne peuvent pas reconnaître de petites molécules chimiques isolées (< 1000 Daltons). Ils sont capables de reconnaître les médicaments sous forme d'haptènes ou de pro-haptènes, mais aussi par un mécanisme d'interaction pharmacologique avec le médicament<sup>a</sup>. Cette dernière interaction n'est possible qu'avec les lymphocytes et pas avec les anticorps circulants.

Les trois différents mécanismes permettent d'expliquer la diversité des réactions allergiques induites par les médicaments. Par exemple, l'amoxicilline peut se comporter comme un haptène mais aussi avoir une interaction pharmacologique avec le TCR, elle peut donc entraîner tous les types de réactions possibles : anaphylaxie, hypersensibilité retardée<sup>21</sup>... La carbamazépine elle, n'agit pas comme un haptène, mais elle peut donner des réactions non covalentes avec le TCR, ce qui explique qu'on ait très rarement des réactions médiées par les lymphocytes B ( et les anticorps) mais plutôt des réactions médiées par les lymphocytes T.

#### **Les différents types de lymphocytes T**

On a pu différencier plusieurs types de lymphocytes T selon leur production de cytokines<sup>1</sup> :

##### **- Les lymphocytes T helper 1 : Th1**

Ils activent les macrophages en sécrétant de grandes quantités d'interféron, ce qui conduit à la production d'isotypes d'anticorps fixant le complément. Ils co-stimulent une réponse pro inflammatoire via le TNF  $\alpha$  (*Tumor Necrosis Factor*), l'interleukine 12 (IL12) et la réponse des lymphocytes T CD8+.

---

<sup>a</sup> Voir 1ere partie : généralités, IV : Reconnaissance du médicament par le système immunitaire.

- **Les lymphocytes T helper 2 : Th2**

Ils sécrètent de l'IL4 et de l'IL5 favorisant la production d'IgE et d'IgG<sub>4</sub> par les lymphocytes B, la désactivation des macrophages et favorisant les réponses des mastocytes et des éosinophiles.

L'équilibre entre ces deux formes de lymphocytes T permet de réguler la réponse immunitaire.

Les lymphocytes T CD8+ produisent des cytokines orientées de la même façon.

## **Classification de Gell et Coombs : sous-groupes**

Les allergies médicamenteuses de type IV pouvant prendre de nombreuses présentations cliniques, la classification de Gell et Coombs n'est plus suffisante pour classer les différents types de réactions. On a donc subdivisé les réactions de type IV en quatre sous-groupes, selon le mécanisme physiopathologique impliqué<sup>1,21</sup> :

- **Les réactions de type IVa :**

Réponse immunitaire de type Th1, entraînant l'activation des monocytes et macrophage par la sécrétion d'interféron  $\gamma$ .

- **Les réactions de type IVb :**

Réponse immunitaire de type Th2, entraînant l'activation des éosinophiles par la sécrétion d'IL4 et d'IL5.

- **Les réactions de type IVc :**

Réponse immunitaire via les lymphocytes T cytotoxiques (par libération de perforine et de granzyme B contenus dans leurs granulations).

- **Les réactions de type IVd :**

Réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T sécrétant de l'IL8, entraînant le recrutement et l'activation des neutrophiles.

Nous allons maintenant détailler les différents types de réactions de type IV selon leur présentation sémiologique, en détaillant pour chaque cas le mécanisme immuno-pathologique en cause.

## **B. Les différents types de réaction d'hypersensibilité de type IV**

### **1. Exanthème maculo-papuleux**

Il représente environ 95 % des réactions cutanées induites par les médicaments<sup>22</sup>.

Cliniquement, il se présente comme une éruption maculaire ou papuleuse, qui commence souvent sur le tronc et s'étend ensuite sur les extrémités de façon symétrique. De plus, des lésions irrégulières, annulaires et en partie urticariennes peuvent être trouvées sur les extrémités et donner un aspect polymorphe.

L'aspect polymorphe, la confluence des lésions et la présence d'une éosinophilie dans le sang périphérique sont des signes orientant vers une réaction médicamenteuse. Un prurit et une fièvre modérée sont souvent présents.

L'éruption débute classiquement 7 à 14 jours après l'initiation du médicament, mais peut aussi survenir quelques jours après son arrêt. Chez les sujets déjà exposés au médicament, elle peut survenir en 2 à 3 jours.

La réaction s'arrête d'elle-même une à deux semaines après l'arrêt du médicament en cause, laissant parfois place à une fine desquamation<sup>23</sup>.

L'exanthème maculo-papuleux peut aussi représenter le début d'une réaction plus sévère comme un syndrome de Stevens-Johnson, un syndrome de Lyell ou un DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*).

Dans certains cas, l'exanthème peut progresser jusqu'à l'érythrodermie. L'érythrodermie correspond à un érythème généralisé touchant l'ensemble des téguments (supérieur à 90 % de la surface corporelle) et d'évolution prolongée, dépassant deux semaines. L'inflammation cutanée est intense et s'accompagne d'une infiltration de la peau, d'un œdème du tissu sous-cutané et d'une desquamation importante. L'atteinte des muqueuses est possible, sous forme d'une chéilite, conjonctivite ou stomatite. Elle s'accompagne fréquemment d'une altération de l'état général avec de la fièvre, des adénopathies et parfois des troubles hémodynamiques par déperdition hydro-électrolytique. Ces symptômes s'intègrent le plus souvent dans un DRESS. L'érythrodermie est une urgence dermatologique.

Il est important de rechercher systématiquement les signes de gravité de l'exanthème maculo-papuleux<sup>21,23</sup> :

- Étendue de l'exanthème
- Infiltration des lésions, en particulier œdème du visage
- Fièvre élevée
- Altération de l'état général
- Poly-adénopathie
- Douleurs cutanées ou muqueuses intenses
- Érosions muqueuses
- Formation de bulles, pustules

- Apparition d'un signe de Nikolsky<sup>a</sup>
- Purpura ou nécrose
- Atteinte du foie, rein, poumon, pancréas.

Sur le plan histologique, on observe :

- un œdème intra et intercellulaire plus ou moins important.
- une dermite d'interface.
- une spongiose<sup>b</sup> modérée de l'épiderme profond peut être présente, avec des kératinocytes isolés suivant le processus de mort cellulaire programmée (cellules dyskératotiques et nécrotiques).
- une accumulation de lymphocytes et d'éosinophiles à la jonction dermo-épidermique, essentiellement au niveau péri-vasculaire.

L'infiltrat cellulaire est essentiellement constitué de lymphocytes T CD3+ (40 à 70 %), avec une prédominance de lymphocytes T CD4+. Ces cellules sont hautement activées. La majorité des kératinocytes est aussi activée et exprime des molécules du CMH de classe II. Ils permettent donc de présenter des antigènes aux lymphocytes T CD4+ en se comportant comme des cellules présentatrices d'antigène (CPA).

Les lymphocytes T CD4+ retrouvés à la jonction dermo-épidermique contiennent des granulations riches en perforine et en granzyme B. Lors de leur interaction avec les molécules du CMH de classe II des kératinocytes portant l'antigène, ils libèrent ces granules cytotoxiques.

Perforine et granzyme B entraînent alors la mort cellulaire des kératinocytes en formant des pores dans leur membrane et en induisant la dégradation de leur ADN.

Les lymphocytes T CD8+ jouent aussi un rôle dans les dommages aux kératinocytes, mais comme ils reconnaissent les molécules du CMH de classe I exprimées à la surface de toutes les cellules, ils peuvent conduire à une destruction cellulaire plus importante et donc à des réactions plus sévères comme des exanthèmes bulleux.

En plus de leur fonction cytotoxique, les lymphocytes T spécifiques du médicament conduisent à une inflammation cutanée via la libération et la synthèse de différentes cytokines et chimiokines<sup>c</sup>.

Dans l'exanthème maculo-papuleux, le profil de cytokines inclut à la fois les cytokines de type I (produites par les lymphocytes Th1 : interféron  $\gamma$ , TNF  $\alpha$ ), et les cytokines de type II (produites par les lymphocytes Th2 : IL5).

L'augmentation de la production d'interféron entraîne une augmentation de l'expression des molécules de classe II du CMH à la surface des kératinocytes, ce qui explique l'interaction kératinocytes / lymphocytes CD4+.

<sup>a</sup>**Signe de Nikolsky** : On observe un décollement cutané lorsqu'on frotte avec le doigt ou un embout en mousse sur la peau saine. Ce test permet de savoir si l'épiderme est adhérent au derme.

<sup>b</sup>**Spongiose** : Distension œdémateuse des espaces intercellulaires, réalisant de petites vésicules.

<sup>c</sup>**Chimiokine** : Cytokine attirant les cellules effectrices du système immunitaire vers le lieu de sa libération.

L'IL5 et l'éotaxine sont des cytokines favorisant la croissance, la différenciation et la maturation des éosinophiles, qui sont retrouvés dans ces lésions et participent à la génération de dommages tissulaires par la libération de leurs granules toxiques.

Comme le montrent l'histologie et la physiopathologie, l'exanthème maculo-papuleux met de nombreux mécanismes immunologiques en jeu. On peut donc difficilement le disposer dans l'une des sous-classes de réactions d'hypersensibilité de type IV.

Il entre principalement dans la catégorie IVc (action des lymphocytes T cytotoxiques via les granules contenant perforine et granzyme B), mais il fait aussi intervenir des phénomènes appartenant à la catégorie IVa (sécrétion d'interféron  $\gamma$  entraînant l'activation des monocytes et macrophage) et à la catégorie IVb (sécrétion d'IL4 et d'IL5 entraînant l'activation des éosinophiles).

Les principaux médicaments inducteurs d'exanthèmes maculo-papuleux sont les anti-infectieux : les sulfamides, et les  $\beta$ -lactames parmi lesquels l'ampicilline, l'isoniazide, ainsi que la phénytoïne et l'allopurinol<sup>18</sup>.

## 2. Exanthèmes bulleux : Syndromes de Stevens Johnson et de Lyell

Ils sont beaucoup plus rares mais leur mortalité est beaucoup plus élevée<sup>19,20</sup>.

Ils se présentent d'abord avec un début peu spécifique : fièvre, angine, picotements oculaires. L'éruption se présente comme un érythème douloureux débutant sur le visage et le haut du tronc et se disséminant rapidement en deux à trois jours.

Il y a ensuite formation de bulles, avec un décollement de l'épiderme.

Les syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell correspondent en fait aux mêmes symptômes. Le syndrome de Stevens-Johnson présente une surface de peau décollée inférieure à 10 % de la surface corporelle totale, alors que dans le syndrome de Lyell la surface de peau décollée est beaucoup plus étendue : supérieure à 30 % de la surface cutanée totale, atteignant toutes les muqueuses dans la majorité des cas (90 %).

Dans le syndrome de Lyell, les lésions ont un aspect en linge mouillé avec des bulles flasques. L'épiderme se décolle en larges lambeaux par simple frottement cutané<sup>a</sup>, laissant le derme à nu, ressemblant à des brûlures du second degré (d'où le terme parfois utilisé de « syndrome de la peau ébouillantée »). Les érosions surviennent en 24 à 72 heures, touchant une grande surface cutanée ainsi que toutes les muqueuses (yeux, bouche, organes génitaux).

La ré-épidermisation est rapide (10 à 30 jours)<sup>23</sup>, et le syndrome expose au risque de séquelles cutanées : anomalies de la sudation et troubles pigmentaires chez 20 à 40 % des patients, pouvant persister quelques années. On peut aussi observer des cicatrices muqueuses, en particulier au niveau oculaire, pouvant entraîner des séquelles invalidantes.

Dans le syndrome de Stevens-Johnson, la surface atteinte étant moins importante, les vésicules sont séparées les unes des autres, on observe donc moins de décollement en nappe.

Il existe bien sûr des formes intermédiaires entre le syndrome de Lyell et le syndrome de Stevens-Johnson, avec une atteinte cutanée comprise entre 10 et 30%.

Des atteintes digestives, rénales, hépatiques, pulmonaires et hématologiques sont possibles. La dermatose peut aussi avoir un retentissement systémique : déséquilibre hydro-électrolytique (2 à 3 L / jour chez un adulte ayant un décollement de 50 % de la surface cutanée), dénutrition, état septique dû à la perte de la fonction barrière de la peau. Tous ces facteurs peuvent entraîner le décès du sujet. Une hospitalisation dans un service de réanimation ou un service de soins aux grands brûlés est donc parfois nécessaire pour assurer une meilleure prise en charge du patient.

---

<sup>a</sup>**Signe de Nikolsky** : On observe un décollement cutané lorsqu'on frotte avec le doigt ou un embout en mousse sur la peau saine. Ce test permet de savoir si l'épiderme est adhérent au derme.

Les syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell ont essentiellement lieu chez l'adulte. La cause est attribuée à un médicament dans 60 à 70 % des cas, même si dans 20 à 30 % des cas, ces patients sont poly-médicamentés et aucun médicament précis ne peut être isolé.

Le délai d'apparition de la toxidermie est d'environ 7 à 21 jours<sup>20</sup>, en moyenne 10 à 12 jours. Le syndrome peut débuter plusieurs jours après le début du traitement, selon sa demi-vie. Au-delà de deux mois de traitement, le risque devient négligeable.

Le syndrome de Lyell est mortel dans 25 à 30 % des cas, et le syndrome de Stevens-Johnson dans environ 5 % des cas.

Le pronostic vital peut être évalué à l'aide du SCORTEN, incluant les principaux critères prédictifs de gravité :

- âge supérieur à 40 ans
- cancer récent
- fréquence cardiaque > 120 battements par minute
- étendue des lésions cutanées supérieure à 10 %
- urée sanguine > 10 mmol/L
- bicarbonates sanguins < 20 mmol/L
- glycémie > 14 mmol/L.

Si le score est inférieur ou égal à 2 : la probabilité de survie est d'environ 90 %.

Si le score est supérieur ou égal à 4 : la probabilité de survie est inférieure à 50 %.

Comme l'a montré l'étude de QUINN *et al.*<sup>24</sup>, d'autres critères, histologiques par exemple (degré d'inflammation par les cellules mononucléées du derme) peuvent aider à affiner le pronostic.

L'immunohistologie<sup>1</sup> est proche de celle de l'exanthème maculo-papuleux : infiltrat tissulaire par les lymphocytes T, augmentation de l'expression des molécules du CMH de classe II, migration des lymphocytes T et expression d'IL5 dans les lésions.

La principale différence est une quantité plus importante de lymphocytes T CD8+ dans le derme et l'épiderme. Les lymphocytes T CD8+ sont cytotoxiques, ils peuvent tuer non seulement les kératinocytes exprimant les molécules du CMH de classe II, mais aussi ceux exprimant les molécules du CMH de classe I, ce qui explique une étendue plus importante des lésions et la formation de bulles.

Sur l'étude histologique de la peau<sup>25</sup>, on voit beaucoup de kératinocytes tués mais paradoxalement un infiltrat de lymphocytes assez faible, ce qui est en contradiction avec l'hypothèse précédente de cellules tueuses par contact. Il s'agit donc plutôt de mort programmée (apoptose) que de nécrose.

Il existe trois voies menant à l'apoptose :

- Les lésions membranaires provoquées par la perforine et la granzyme B.
- L'activation du récepteur au facteur de nécrose des tumeurs par le TNF  $\alpha$ .

- L'activation du récepteur Fas par le Fas-Ligand.

Une étude<sup>1</sup> a démontré la présence de lymphocytes T CD8+ avec des caractéristiques cytotoxiques (cellules NK) à la phase initiale de la maladie. Les monocytes eux, étaient présents plus tard. Les lymphocytes T tuent à l'aide de perforine et de granzyme B à ce stade et pas à l'aide du Fas. Cependant, le nombre de kératinocytes tués est important au vu du faible nombre de lymphocytes retrouvés dans le derme. Les mécanismes d'apoptose par action du TNF  $\alpha$  et du Fas semblent donc plus probables.

Tout ceci montre que le mécanisme de ces deux syndromes n'est pas totalement élucidé.

Les médicaments les plus souvent mis en cause dans ces deux syndromes sont les sulfamides antibactériens (cotrimoxazole), les antiépileptiques (phénobarbital, carbamazépine), certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (oxicams), l'allopurinol et les pénicillines<sup>20</sup>.

### 3. Érythème polymorphe

Il a longtemps été considéré comme correspondant à une forme atténuée des syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell, mais ses lésions lui sont particulières.

C'est une maladie peu fréquente, retrouvée essentiellement chez l'enfant et l'adulte jeune<sup>20,23</sup>.

Les lésions touchent principalement les extrémités (le dos des mains). Elles peuvent gagner les faces palmaires et s'étendre sur les faces d'extension des membres : coudes, genoux. Le visage, le décolleté et le tronc peuvent être touchés. Sur les membres, les lésions sont souvent symétriques.

Les lésions sont caractéristiques en « cocardes » ou « cibles » : elles présentent 3 zones concentriques avec un centre inconstamment bulleux. La présence de lésions bulleuses traduit l'intensité de la réaction.

Les lésions sont rarement prurigineuses mais provoquent plutôt une sensation de brûlure ou de cuisson.

Les atteintes muqueuses sont courantes et touchent préférentiellement la muqueuse buccale ainsi que les muqueuses génitales ou oculaires (elles définissent alors un érythème polymorphe majeur). Les récives sont fréquentes.

Des signes généraux peuvent être associés comme la fièvre, des malaises, des arthralgies, des myalgies. Une atteinte pulmonaire est possible, mais les atteintes rénales et hépatiques sont rares.

L'érythème polymorphe mineur est caractérisé par une atteinte à prédominance cutanée, avec peu ou pas de signes généraux et une atteinte muqueuse modérée ou absente. L'atteinte est symétrique sur les membres et touche essentiellement les zones d'extension des coudes, genoux, poignets et mains.

L'érythème polymorphe majeur est caractérisé par une atteinte muqueuse étendue et sévère et des signes généraux importants. C'est cette forme de la maladie qui a longtemps été confondue avec les syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell.

Dans 50 à 60 % des cas, l'érythème multiforme survient en réaction à un herpès récurrent. D'autres maladies comme des pneumopathies à *Mycoplasma pneumoniae* sont plus rarement la cause de cette réaction.

La forme médicamenteuse de l'érythème polymorphe mineur se caractérise par des cocardes atypiques.

## 0. Érythème pigmenté fixe

L'érythème pigmenté fixe est la seule dermatose de cause exclusivement médicamenteuse, elle est rare, récidivante et laisse une pigmentation résiduelle<sup>20</sup>.

En clinique, on remarque la présence d'une ou plusieurs (une à dix) plaques érythémateuses et oedémateuses, de forme ovale et de quelques centimètres de diamètre. Elles sont parfois violacées ou brunes et évoluent par poussées. Elles peuvent être parfois vésiculeuses ou bulleuses et s'accompagnent alors de prurit ou de sensations de brûlure localisée. Les sièges de prédilection sont les mains, les poignets, et la région ano-génitale, surtout la verge. Les récurrences surviennent au même endroit.

L'évolution est favorable en quelques jours après l'arrêt du médicament inducteur, avec apparition ou aggravation de la pigmentation résiduelle. A chaque récurrence, de nouvelles lésions peuvent apparaître.

L'histologie cutanée de la réaction est très proche ou identique à celle d'un érythème polymorphe ou d'un syndrome de Stevens-Johnson.

L'origine de l'érythème pigmenté fixe est presque toujours médicamenteuse. De rares cas de causes alimentaires ont été rapportés (ex : allergie à la tartrazine : colorant alimentaire).

Les médicaments les plus fréquemment mis en cause sont les sulfamides antibactériens, les tétracyclines et les barbituriques.

## 0. DRESS syndrome (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*)

On a donné de nombreux noms à ce syndrome<sup>1,26</sup> : (*drug*) *hypersensitivity syndrome*, *GVH-like illness*<sup>a</sup>, *multisystem hypersensitivity reaction*, *Kawasaki-like illness*.

Selon un consensus, le diagnostic de DRESS repose sur :

- une éruption cutanée
- la présence d'anomalies hématologiques :
  - hyper éosinophilie ( $> 1\ 500 / \text{mm}^3$ )
  - hyper lymphocytose atypique
- une ou plusieurs atteintes systémiques :
  - adénopathies ( $> 2\ \text{cm}$ )
  - hépatite cytolytique
  - néphrite interstitielle
  - pneumopathie interstitielle
  - myocardite.

Le DRESS<sup>27</sup> a lieu habituellement lors de la première exposition au médicament, avec une installation retardée par rapport à la première prise. Il débute en général deux à six semaines après le début du traitement.

Au niveau cutané, le DRESS se manifeste initialement par un exanthème morbiliforme<sup>b</sup>, accompagné d'un œdème du visage et du cou. Les lésions maculo-papuleuses peuvent se rejoindre, formant alors de larges plaques infiltrées œdémateuses, pouvant évoluer vers une érythrodermie (50 % des patients).

La fièvre est présente dans la majorité des cas et peut atteindre 39 à 40°C. Elle est accompagnée d'une altération de l'état général et d'une poly-adénopathie bilatérale et symétrique chez 30 à 80 % des patients.

Le DRESS est souvent associé à des manifestations viscérales, qui peuvent être potentiellement graves.

L'atteinte hépatique est la plus fréquente. Il s'agit dans 80 % des cas d'une cytolyse, avec des transaminases pouvant atteindre 10 à 20 fois les valeurs normales. Elle peut être associée à une cholestase anictérique, avec augmentation des phosphatases alcalines et des  $\gamma$ -GT. A l'histologie, on retrouve une nécrose hépatocytaire disséminée associée à un infiltrat à éosinophiles ou granulomateux.

L'atteinte rénale se traduit par une néphrite tubulo-interstitielle, avec une augmentation de la créatine, une protéinurie modérée, une hématurie microscopique

---

<sup>a</sup>**GVH-like illness** : Graft Versus Host disease : Réaction du greffon contre l'hôte, pouvant être observée lors d'une greffe.

<sup>b</sup>**Érythème morbiliforme** : Du type de la rougeole : érythème rouge étendu, avec des intervalles de peau saine. De petits intervalles de peau restés blancs persistent à l'intérieur de la rougeur diffuse. Les taches rouges ont une surface inférieure à 1 cm<sup>2</sup>.

et une leucocyturie aseptique. Elle peut conduire à une insuffisance rénale aiguë dans 30 % des cas.

L'atteinte respiratoire se présente sous la forme d'une pneumonie interstitielle à éosinophiles, avec dyspnée, toux sèche et détresse respiratoire. Elle survient dans environ 15 % des cas et pourrait être due plus fréquemment à la minocycline.

L'atteinte cardiaque est beaucoup moins fréquente, avec des péricardites et des myocardites, parfois compliquées de nécroses myocardiques fatales.

Enfin, le syndrome d'hypersensibilité peut toucher d'autres organes et provoquer des manifestations très diverses : arthralgies, rhabdomyolyse, hypothyroïdie transitoire, coagulation intravasculaire disséminée, insuffisance pancréatique endocrine avec diabète insulino-dépendant, hypotension artérielle voire choc.

Les manifestations hématologiques du DRESS consistent essentiellement en une éosinophilie, comme l'indique le nom du syndrome. Cependant, elle n'est présente que dans 70 à 80 % des cas et peut être modérée voire absente. Elle se situe le plus souvent entre 2 000 et 5 000 éléments / mm<sup>3</sup>, mais peut atteindre 20 000 éléments / mm<sup>3</sup><sup>a</sup>.

Un syndrome mononucléosique peut être présent dans 50 à 60 % des cas, avec une hyper lymphocytose atypique constituée de lymphocytes activés basophiles.

Une monocytose lui est parfois associée.

L'histologie du DRESS n'est pas spécifique : présence d'un infiltrat inflammatoire lymphocytaire plus ou moins dense au niveau du derme, avec parfois la présence d'éosinophiles et un œdème dermique. Au niveau de l'épiderme, on note des nécroses kératinocytaires éparses.

Le syndrome d'hypersensibilité peut se prolonger longtemps, même après l'arrêt du médicament (on observe une persistance des symptômes au-delà de 6 semaines chez un quart des patients), et le patient présente souvent des épisodes de récurrence.

Plusieurs études<sup>28,29,30</sup> ont démontré la présence de récurrences virales, notamment dues au virus HHV6 (*Human Herpes Virus 6*) à la phase aiguë du syndrome, ainsi que la présence de ce virus au niveau de certaines lésions cutanées. DESCAMPS *et al.* ont aussi montré l'association entre DRESS et EBV (*Epstein Barr virus*)<sup>31</sup>.

Le virus HHV6 fait partie de la famille des herpès virus. La contamination a lieu très tôt au cours de la vie : 70 % des enfants de 4 ans sont porteurs du virus. La primo-infection est le plus souvent inapparente, ou peut se manifester sous la forme d'une roséole. Le virus demeure ensuite à l'état latent dans la salive et peut se réactiver dans des conditions d'immuno-suppression.

Le syndrome d'hypersensibilité est donc très probablement dû à une association de cofacteurs comprenant l'exposition au médicament, mais aussi une réaction virale associée. La perte de contrôle d'un virus comme HHV6, qui pourrait alors répliquer, contribuerait donc à la chronicité de la maladie.

---

<sup>a</sup>**Valeurs normales** : 100 à 400 éléments / mm<sup>3</sup>.

Des facteurs de prédisposition génétique ou liés au métabolisme entrent aussi en ligne de compte<sup>27</sup>. Les patients atteints de DRESS semblent présenter une sensibilité plus grande aux métabolites oxydatifs, montrant une altération de leurs capacités de détoxification de ces produits par rapport aux témoins<sup>27,32,33</sup>. On a aussi noté une plus grande fréquence de ce syndrome chez les sujets à peau noire.

Le DRESS syndrome est une réaction rare : il survient dans un cas sur 1 000 à un cas sur 10 000, le plus souvent avec la classe des anti-épileptiques. On observe fréquemment des réactions croisées entre les anti-épileptiques aromatiques (phénytoïne, phénobarbital, primidone et carbamazépine), pouvant atteindre jusqu'à 70 à 80 %<sup>32</sup>. Les autres médicaments incriminés sont les sulfamides antibactériens et l'allopurinol.

Le taux de mortalité est de 10 %, le plus souvent suite à une défaillance au niveau hépatique. Les infections bactériennes nosocomiales impliquant des germes cutanés et les septicémies sur cathéter sont aussi fréquentes chez ces patients érythrodermiques.

## 6. PEAG (Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée)

La PEAG se caractérise par la survenue brutale d'un érythème rouge vif, œdémateux, qui se parsème d'une myriade de petites pustules stériles non folliculaires dans les heures ou les jours qui suivent<sup>1,34,35</sup>. Elle s'accompagne de sensations de brûlure et de prurit, et plus rarement de lésions érosives de la bouche et de la langue. L'éruption débute le plus souvent au niveau du tronc et des plis, et dissémine en quelques heures aux membres inférieurs.

Les patients ont une fièvre élevée à 39 – 40°C constante, ainsi qu'une leucocytose massive dans le sang périphérique (neutrophiles supérieurs à 7 000 éléments / mm<sup>3a</sup>).

La PEAG débute 14 à 21 jours après l'administration du médicament inducteur. L'installation de la maladie est aiguë et se résout en moins de quinze jours sans séquelles. Le taux de mortalité est de 1 à 2 %, surtout chez les sujets les plus âgés<sup>35</sup>.

Les PEAG sont associées à la prise de médicaments dans plus de 90 % des cas, mais elles sont parfois dues à une infection virale (entérovirus ou parvovirus B9), ou à une hypersensibilité au mercure.

Le diagnostic de PEAG est posé selon les critères de ROUJEAU *et al.* :

1. Nombreuses petites (< 5 mm) pustules non folliculaires, se développant sur un érythème oedémateux.
2. La pathologie révèle des pustules intra-épidermiques sub-cornées, associées avec un ou plusieurs des critères suivants :
  - œdème dermique
  - vascularite
  - éosinophiles péri-vasculaires
  - nécrose focale (isolée) des kératinocytes
3. Fièvre supérieure à 38°C.
4. Neutrophiles sanguins supérieurs à 7 000 éléments / mm<sup>3</sup>.
5. Progression aiguë avec guérison spontanée en quinze jours.

Le groupe EUROSCAR a mis au point un score permettant de quantifier la probabilité du diagnostic.

Le score peut varier de – 8 à + 12.

Le diagnostic de PEAG est :

- écarté si le score est inférieur ou égal à 0
- possible s'il est compris entre 1 et 4
- probable entre 5 et 7
- certain s'il est supérieur ou égal à 8.

---

<sup>a</sup>Valeurs normales : 2 000 à 7 500 éléments / mm<sup>3</sup>.

<b>LÉSIONS CUTANÉES</b>		
Pustules	Typiques <sup>a</sup>	+2
	Compatibles <sup>b</sup>	+1
	Non évaluables <sup>c</sup>	0
Érythème	Typique	+2
	Compatible	+1
	Non évaluable	0
Distribution	Typique	+2
	Compatible	+1
	Non évaluable	0
Desquamation post pustuleuse	Oui	+1
	Non, ou non évaluable	0
<b>AUTRES SIGNES</b>		
Atteinte muqueuse	Oui	-2
	Non	0
Survenue brutale < 10 jours <sup>d</sup>	Oui	0
	Non	-2
Guérison < 15 jours	Oui	0
	Non	-4
Fièvre > 38°C	Oui	+1
	Non	0
Polynucléaires neutrophiles > 7 000/mm <sup>3</sup>	Oui	+1
	Non	0
<b>HISTOLOGIE</b>		
Autre maladie		-10
Non représentative ou absence de biopsie		0
Exocytose de polynucléaires neutrophiles		+1
Pustule non spongiforme, avec un œdème du derme papillaire, ou pustule spongiforme sans œdème du derme papillaire		+2
Pustule spongiforme, avec un œdème du derme papillaire		+3

**Tableau 2 :** Critères de diagnostic de la PEAG du groupe EUROSCAR.

- <sup>a</sup> Typiques : douzaines de pustules de taille < 5 mm de diamètre, non folliculaires.
- <sup>b</sup> Compatibles : pustules non typiques, mais qui n'évoquent pas fortement un autre diagnostic.
- <sup>c</sup> Non évaluable : l'aspect ne peut pas être jugé (stade tardif de la maladie).
- <sup>d</sup> Délai entre début du premier signe et maximum de l'éruption cutanée.

À l'origine, on a remarqué que les patch-tests effectués pour diagnostiquer les PEAG étaient très fréquemment positifs, ce qui laissait penser que les lymphocytes T sont impliqués dans cette réaction<sup>36</sup>.

L'étude des lymphocytes T isolés de patch-tests positifs ou du sang périphérique de patients atteints de PEAG conduit à la génération de lymphocytes T spécifiques du médicament, produisant de grandes quantités d'IL8, facteur chimiotactique pour les neutrophiles.

Lorsqu'on étudie les biopsies issues de patch-tests positifs, on voit une grande quantité de lymphocytes T CD4+ et une absence de neutrophiles<sup>34,37</sup>. Ces biopsies montrent la phase précoce de la réaction, pendant laquelle les lymphocytes T CD4+ produisent de grandes quantités d'IL8 (contrairement aux autres rashes cutanés où on n'observe pas ce phénomène). L'IL8 entraîne une forte attraction chimiotactique des neutrophiles, et prolonge leur durée de vie (alors que leur demi-vie est normalement courte).

Les lymphocytes T CD4+ entraînent la formation de vésicules épidermiques par lyse des kératinocytes via le système perforine / granzyme B. Ils produisent de l'IL8 qui va attirer les neutrophiles (et prolonger leur vie), qui vont ensuite remplir les vésicules et provoquer la formation des pustules.

Les kératinocytes produisent aussi de l'IL8 dans la PEAG, accentuant la réaction. Cette production est due à la libération d'interféron  $\gamma$  et de GM-CSF (*Granulocyte Macrophage – Colony Stimulating Factor*), capables d'induire la sécrétion d'IL8 par les kératinocytes. Les lymphocytes Th1 produisent aussi du GM-CSF et de l'interféron  $\gamma$ .

Lorsqu'on reprend la classification de Gell et Coombs, la PEAG correspond donc à une réaction de type IVd (activation des neutrophiles par les lymphocytes T sécrétant de l'IL8), avec une première phase correspondant à la classe IVa1.

Les médicaments les plus souvent mis en cause dans la survenue d'une PEAG sont les anti-infectieux : en particulier la pristinamycine et l'amoxicilline (associée ou non à l'acide clavulanique) : 65 % des cas dans l'étude de SAISSI *et al.*<sup>35</sup>.

## 0. Conclusion

Les différents types de réaction d'hypersensibilité sont résumés dans le tableau suivant, avec les différents symptômes cliniques et mécanismes immunitaires impliqués.

Classification étendue de Gell et Coombs	Type de réponse immune*	Caractéristiques pathologiques	Symptômes cliniques <sup>a</sup>	Fixation covalente et non covalente du médicament <sup>b</sup>	Type cellulaire
Type I	IgE	Dégranulation des mastocytes	Urticaire, anaphylaxie	Fixation covalente	LB / Ig
Type II	IgG et FcR	Cytotoxicité via les FcR	Atteinte des cellules sanguines	Fixation covalente	LB / Ig
Type III	IgG et complément ou FcR	Dépôt de complexes immuns	Vascularite	Fixation covalente	LB / Ig
Type IVa	Th1 (INF $\gamma$ )	Activation des monocytes	Eczéma	Fixation covalente et non covalente	LT
Type IVb	Th2 (IL4 et IL5)	Inflammation à éosinophiles	Exanthème maculo-papuleux, exanthème bulleux	Fixation covalente et non covalente	LT
Type IVc	LTC (perforine et granzyme B)	Lyse cellulaire médiée par les LT CD4+ ou CD8+	Exanthème maculo-papuleux, eczéma, exanthème bulleux, exanthème pustuleux	Fixation covalente et non covalente	LT
Type IVd	LT (IL8)	Activation et recrutement des neutrophiles	Exanthème pustuleux	Fixation covalente et non covalente	LT

**Tableau 3 :** Liens entre symptômes cliniques et réactivité du médicament. 1

LB : Lymphocytes B

LT : Lymphocytes T

LTC : Lymphocytes T cytotoxiques

FcR : Récepteur pour le fragment Fc des Immunoglobulines

Ig : Immunoglobulines

IL : Interleukine

Th : T helper

<sup>a</sup> Seule la réaction dominante est notée. Les différents mécanismes peuvent avoir lieu en même temps, mais l'un d'entre eux prédomine.

<sup>b</sup> La fixation covalente du médicament peut entraîner des réponses immunes médiées par les lymphocytes B et les lymphocytes T, alors que la fixation non covalente provoque des réactions médiées par les lymphocytes T exclusivement.

Aspect clinique	Part des causes médicamenteuses	Délai caractéristique	Risque vital	Médicaments inducteurs
Éruption érythémateuse (maculo-papuleuse)	Enfants : 10-20% Adultes : 50-70%	4 à 14 jours	0	Aminopénicillines, $\beta$ -lactamines, sulfamides, antituberculeux, sels d'or, anticomitiaux.
Urticaire	< 10 %	Minutes, heures	0	Pénicillines, produits de contraste iodés.
Photosensibilité	Majoritaire (?)	Tous délais pour médic. quelques heures à jrs après exposition solaire	< 1 %	Cyclines, quinolones, phénothiazines, amiodarone, méladinine.
Anaphylaxie	30 %		5%	Curarisants, AINS, IEC, sérums et vaccins.
Éruptions pustuleuses (PEAG)	70 – 90 %	< 4 jours	2–5 %	Aminopénicillines, pristinamycine, diltiazem.
Syndrome d'hypersensibilité	70 – 90 %	2 – 6 semaines	5–10 %	Anticomitiaux, sulfamides, IEC, minocycline, allopurinol.
Syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell - NET	70 – 90 %	7 – 21 jours	20–25 %	Sulfamides AB, anticomitiaux, AINS oxicams, allopurinol, nevirapine.

**Tableau 4 :** Principaux types cliniques des toxidermies, part des causes médicamenteuses, délais caractéristiques, risque vital et principaux médicaments inducteurs.23

**3<sup>e</sup> Partie :**  
**DIAGNOSTIC**

Les toxidermies mettant en jeu des mécanismes immunologiques très variés, il n'existe aucun test spécifique pour diagnostiquer de manière sûre une allergie au médicament.

Certains facteurs cliniques orientent vers une réaction d'origine allergique<sup>18</sup> :

- La forme de la réaction est associée à des mécanismes immunologiques.  
ex : rash, urticaire, anaphylaxie, maladie sérique.
- La réaction n'est pas expliquée par les effets pharmacologiques du médicament.
- En l'absence de première exposition, la réaction survient en moyenne après 7 à 10 jours (durée variable suivant la forme de la réaction). Avec une sensibilisation préalable, la réaction anaphylactique survient dans les 30 minutes, les réactions accélérées dans les 2 à 4 jours.
- La présence d'une éosinophilie et la résolution de la réaction après l'arrêt du traitement.
- En cas de fièvre due au médicament, le patient se porte bien en dépit de la fièvre.

Dans la majorité des cas, le patient a pris plusieurs médicaments au moment de la réaction, il faut donc déterminer lequel ou lesquels sont les plus susceptibles d'avoir entraîné la toxidermie.

# **I. INTERROGATOIRE**

## **A. Historique du patient**

Il est important de lister très précisément tous les médicaments pris par le patient dans les deux mois précédant la réaction, ainsi que leur dosage, leur posologie et leur voie d'administration<sup>18</sup>. L'interrogatoire doit être approfondi, pour éviter des lacunes conduisant à des erreurs d'interprétation : la principale source d'erreur est due à l'omission de ce qui n'est pas considéré comme un médicament, ce qui est souvent le cas de l'automédication (analgésiques pris occasionnellement, phytothérapie, compléments alimentaires).

Il faut aussi décrire avec exactitude la symptomatologie et la chronologie des symptômes pour déterminer le diagnostic de l'éruption, qui va orienter vers un type de réaction : accélérée ou retardée (classification de Gell et Coombs).

Il existe des outils pour faciliter cette démarche comme par exemple le questionnaire standard élaboré par l'ENDA<sup>38</sup> (*European Network of Drug Allergy*), groupe d'intérêt sur l'allergie médicamenteuse du EAACI (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*), et publié en 1999<sup>a</sup>.

Ce questionnaire permet de définir précisément le type de la réaction (type I, II, III ou IV), ainsi que sa forme clinique : PEAG, DRESS... Il permet aussi de dégager les arguments d'imputabilité du médicament.

Mais ce questionnaire n'est qu'un outil parmi d'autres. Il est très intéressant car il regroupe de façon très exhaustive les différents symptômes présentés pendant la réaction (symptômes cutanés, mais aussi gastro-intestinaux, psychiques, cardiovasculaires ...), ainsi que les antécédents du patient et les procédures de diagnostic mises en œuvre.

Cependant, il présente un certain nombre d'inconvénients : la disposition des différents items n'est pas tout à fait logique. Les antécédents du patient devraient être placés plus tôt dans le questionnaire car le patient peut avoir déjà présenté une réaction du même type avec un médicament de la même classe médicamenteuse, orientant alors vers une réaction croisée. De plus, un antécédent de toxidermie est un facteur de risque pour la survenue d'une nouvelle réaction.

Les tests faits au moment de la réaction pour évaluer les éventuelles atteintes organiques (modifications des paramètres hépatiques ou sanguins) sont placés au niveau des tests de diagnostic permettant de déterminer l'imputabilité des médicaments. Or ces tests sont plutôt utilisés pour définir le type clinique de la toxidermie.

Pour finir, la partie conclusion du test classe la toxidermie parmi les réactions d'hypersensibilité de classe I, II etc. ... La réaction immunitaire mettant en jeu des mécanismes très complexes, il est très difficile de classer la réaction dans une case : les réactions de type pseudo-allergique (ou anaphylactoïdes) ont quasiment la même présentation clinique que les réactions d'hypersensibilité de type I par exemple.

---

<sup>a</sup>**Voir Annexes : I. Questionnaire sur l'allergie médicamenteuse.**

La plupart des cliniciens ne raisonnent pas de cette manière. En effet, ils recherchent dès le début les signes orientant vers une réaction de type soit accélérée soit retardée, car les tests de diagnostic ne sont pas les mêmes selon le type de la réaction (le dosage de l'histamine est inutile en cas d'hypersensibilité retardée par exemple).

Le clinicien cherche avant tout à établir le diagnostic clinique de la réaction cutanée (ex : PEAG, exanthème maculo-papuleux...). Il utilise ensuite les tests de diagnostic pour confirmer l'imputabilité d'un ou plusieurs médicament.

Pour notre étude, nous avons utilisé un questionnaire qui reprend plus ou moins les mêmes questions, mais de façon simplifiée et dans un ordre différent, et qui est plus applicable à l'exploration des réactions d'hypersensibilité de type retardée<sup>a</sup>.

## **B. Imputabilité**

C'est la base du système de pharmacovigilance français, fondé sur les critères définis par BEGAUD et al. en 1985<sup>39</sup>. Elle correspond à l'établissement du lien de causalité entre la prise du médicament et la survenue de la réaction.

Elle est définie par des arguments intrinsèques reposant sur l'histoire clinique, et des arguments extrinsèques ou de notoriété, basés sur les connaissances bibliographiques.

### **1. L'imputabilité intrinsèque**

Elle prend en compte plusieurs critères<sup>40,41</sup> :

#### **Des données chronologiques (C):**

- Le délai entre le début du traitement et l'apparition de la toxidermie.
- L'influence sur l'évolution de la toxidermie de l'arrêt du traitement.
- Les éventuels effets d'une ré-administration du médicament.

Le score chronologique varie de C0 à C3.

---

<sup>a</sup>**Voir Annexes : II. Questionnaire utilisé pour l'étude.**

Arrêt du médicament	Délai d'apparition de la toxidermie						
	Très suggestif			Compatible			Incompatible
	Ré administration du médicament						
	R+	R0	R-	R+	R0	R-	
Evolution suggestive	C3	C3	C1	C3	C3	C1	C0
Evolution compatible	C3	C2	C1	C3	C2	C1	C0
Evolution non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

**Tableau 5 :** Imputabilité chronologique.

Ré administration :

R+ : suivie de récurrence

R0 : non faite

R- : non suivie de récurrence.

C3 : chronologie vraisemblable

C2 : chronologie plausible

C1 : chronologie douteuse

C0 : chronologie paraissant exclure le rôle de ce médicament.

### Des données sémiologiques (S):

- Le type de la toxidermie est caractéristique d'un médicament particulier.
- L'existence de facteurs favorisants.
- L'élimination des causes non médicamenteuses possibles de la réaction observée.
- Des résultats de tests pertinents et fiables.

Le score sémiologique varie de S1 à S3.

Sémiologie	Évocatrice			Non évocatrice		
	Examen complémentaire spécifique					
	L+	L0	L-	L+	L0	L-
Pas d'autre cause	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Autre cause possible ou non recherchée	S3	S2	S1	S3	S1	S1

**Tableau 6 :** Imputabilité sémiologique.

L : laboratoire (examen complémentaire fiable, indiquant le lien de causalité entre la prise du médicament et la toxidermie)

L+ : positif  
 L0 : non disponible  
 L- : négatif (à condition qu'il soit sensible).

S3 : sémiologie vraisemblable  
 S2 : sémiologie plausible  
 S1 : sémiologie douteuse.

**Pour simplifier cette recherche d'imputabilité, on peut retenir certains critères simples :**

- Rechercher un médicament introduit récemment (dans les deux mois précédant la toxidermie).
- Le risque est faible lorsque la prise du médicament a été répétée, et lorsque le traitement a été introduit de longue date.
- Un médicament peut être responsable d'une toxidermie ayant débuté après son arrêt. En effet, le produit n'est totalement éliminé de l'organisme qu'après cinq à sept demi-vies.
- Le délai entre la prise du médicament est compatible avec le type de la réaction (ex : choc anaphylactique dans les 30 minutes).
- Éliminer une cause non médicamenteuse.

**Détermination de l'imputabilité intrinsèque à partir de la sémiologie et de la chronologie**

Chronologie	Sémiologie		
	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I2	I3	I4

**Tableau 7 :** Détermination de l'imputabilité intrinsèque à partir de la chronologie et de la sémiologie.

I0 : paraissant exclue  
 I1 : douteuse  
 I2 : plausible  
 I3 : vraisemblable  
 I4 : très vraisemblable.

**L'imputabilité extrinsèque**

Elle prend en compte la connaissance bibliographique de la réaction.

Elle est notée de B0 : la réaction n'a jamais été publiée, à B3 : la réaction est inscrite dans le Vidal.

La méthode d'imputabilité utilisée en pharmacovigilance est très utile pour reconnaître les médicaments les plus à même d'avoir causé la toxidermie. Cependant, elle n'est pas suffisante pour établir avec certitude une relation entre la prise du médicament et la survenue de la toxidermie, ainsi que le mécanisme de la réaction immunologique.

Il est donc utile de disposer de tests de diagnostic qui apporteront à la fois des informations supplémentaires et la confirmation de l'implication du médicament soupçonné.

L'interrogatoire et l'utilisation de la méthode d'imputabilité sont un travail préliminaire pour savoir quel test utiliser. Ils permettent aussi d'évaluer la signification clinique des résultats des tests.

## **II. LES TESTS DE DIAGNOSTIC**

Pour déterminer la pertinence et l'efficacité des tests de diagnostic, il est nécessaire de disposer de certains critères :

- la **sensibilité** du test

Elle correspond au nombre de personnes ayant un test positif, sachant que toutes les personnes testées sont malades.

- la **spécificité** du test

Elle correspond au nombre de personnes ayant un test négatif, sachant que les personnes testées sont toutes saines.

- la **valeur prédictive positive**

Elle correspond à la proportion de personnes réellement malades, parmi celles ayant un test positif.

- la **valeur prédictive négative**

Elle correspond à la proportion de personnes réellement saines, parmi celles ayant un test négatif.

La plupart des tests ne sont pas standardisés, ils ne permettent donc pas à eux seuls d'établir un diagnostic. Ils servent de complément pour définir l'imputabilité d'un médicament.

Un test positif ne signifie pas toujours que le médicament est responsable de la réaction (faux positif).

De même, un test négatif ne permet pas d'exclure une allergie (manque de sensibilité du test, absence d'un cofacteur).

## **A. Les tests de laboratoire *in vitro*<sup>42,43</sup>**

Ils sont peu nombreux et pour la plupart, leur utilisation n'est pas validée.

Nous citerons seulement les tests appliqués aux réactions allergiques immédiates, et nous approfondirons plus particulièrement les tests utilisés dans les réactions d'hypersensibilité retardée.

### **1. Les tests pratiqués immédiatement après la réaction**

#### ***Dosage sanguin de l'histamine par méthode radio-immunologique***<sup>43</sup>

Seuil de positivité : 9 nmol/L.

Faux positifs : femme enceinte, patient recevant de fortes doses d'héparine.

#### ***Mesure urinaire de méthylhistamine***

La méthylhistamine est un métabolite de l'histamine éliminé par voie urinaire.

#### ***Dosage de la $\beta$ -tryptase***<sup>43</sup>

On préfère souvent le dosage de la tryptase dans le sang au dosage de l'histamine car le pic de sécrétion est obtenu une à deux heures après la réaction, et sa demie-vie est supérieure à celle de l'histamine : elle peut donc être détectée 6 heures ou plus après le début de la réaction.

La tryptase est une protéine neutre stockée dans les granules des mastocytes, qui existe sous forme  $\alpha$  et  $\beta$ . La forme  $\beta$  mesure l'activation des mastocytes.

Le prélèvement sanguin est effectué une à deux heures après le début de l'anaphylaxie.

Résultats : < 1  $\mu$ g/L : normal  
> 1  $\mu$ g/L : activation des mastocytes  
> 5  $\mu$ g/L : anaphylaxie due aux mastocytes.

Ces trois dosages sont strictement appliqués à l'exploration des réactions de type anaphylactique ou anaphylactoïde : elles confirment le rôle joué par les mastocytes et les basophiles dans la réaction, quelle que soit la cause de la dégranulation (mécanisme allergique ou histamino-libération non spécifique).

## 2. Les tests pratiqués à distance de la réaction

### a) Tests explorant les réactions d'hypersensibilité immédiate

#### *i. Recherche des IgE spécifiques du médicament : RadioAllergoSorbent Test (RAST)<sup>42</sup>*

L'allergène (le médicament) est couplé à une matrice. Les IgE présentes dans le sérum du patient se fixent sur l'allergène, et sont à leur tour fixées par des anticorps anti-IgE radio-marqués.

Ce test ne permet pas de poser le diagnostic d'allergie mais, associé aux éléments de la clinique, il oriente vers une réaction médiée par les IgE.

Ce test n'est disponible que pour très peu de médicaments. En pratique, il n'est utilisé presque que pour explorer les réactions immédiates aux  $\beta$ -lactames.

Le principal inconvénient de ce test est son manque de sensibilité : en effet, pour les  $\beta$ -lactames, la sensibilité varie de 41 à 74 % selon le type de l'allergie (au noyau  $\beta$ -lactame ou à la chaîne latérale). Cependant, la spécificité du test reste bonne à 97 %<sup>42</sup>.

Ce test est intéressant malgré ses limites car il peut être positif malgré un test cutané négatif et permettre ainsi de confirmer une toxidermie.

#### *ii. Libération d'histamine du sang total en présence du médicament*

Le sang du patient est mis en contact avec le médicament suspecté, et le taux d'histamine libéré est mesuré.

DEMOLY *et al.*<sup>44</sup> ont publié une étude en 1999, portant sur 35 patients ayant une allergie prouvée au médicament (preuve par des tests cutanés et des tests de provocation lorsque les tests cutanés étaient négatifs). Les taux de sensibilité et de spécificité retrouvés étaient respectivement de 51,4 % et 63,0 %, avec une valeur prédictive positive très faible (29,3 %), mais une valeur prédictive négative plus intéressante (81,1 %). L'étude a donc permis de conclure que la valeur de ce test semblait être insuffisante pour le diagnostic des allergies médicamenteuses.

Ce test est peu utilisé car il est en général en adéquation avec les tests cutanés et la recherche d'IgE, tout en étant plus coûteux et plus technique.

### **Test de dégranulation des basophiles**

Ce test n'est pas considéré comme fiable du fait du faible nombre de basophiles circulants.

On recherche l'expression du CD63 : marqueur d'activation à la surface des basophiles sanguins.

### **Test de libération des sulfidoleucotriènes ou Cellular Allergen Stimulation Test (CAST)**

Après stimulation par un allergène *in vitro*, les basophiles libèrent des sulfidoleucotriènes (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> et LTE<sub>4</sub>). Ces molécules sont ensuite recherchées par la méthode ELISA.

GAMBOA *et al.*<sup>45</sup> ont publié une étude en 2004 portant sur l'utilité des tests de dégranulation des basophiles, des tests de libération des sulfidoleucotriènes et des dosages d'IgE spécifiques dans le diagnostic des allergies aux  $\beta$ -lactames chez les patients ayant présenté des tests cutanés négatifs.

Les taux de sensibilité / spécificité retrouvés pour les différents tests étaient :

- Test d'activation des basophiles : 39,1 % / 93,3 %
- Test de libération des sulfidoleucotriènes : 22,7 % / 83,3 %
- Mesure du taux d'IgE spécifiques : 21,7 % / 86,7 %.

Les taux de sensibilité sont faibles, mais les taux de spécificité sont plus intéressants. L'étude concluait à la complémentarité de ces trois tests pour le diagnostic d'allergie médicamenteuse chez les patients pour qui les tests cutanés étaient négatifs. Cependant le coût de ces différentes méthodes et la complexité de leur mise en œuvre ne semblent pas rendre leur utilisation intéressante en pratique courante.

## **b) Tests explorant les réactions d'hypersensibilité de type II et III**

### ***i. Test de Coombs et test d'hémolyse in vitro***

Le test de Coombs direct permet la détection des anticorps ou du complément fixé sur les globules rouges.

Le test utilise un antisérum de lapin, contenant un anticorps dirigé contre les immunoglobulines humaines ou contre le complément. Lorsqu'on mélange le réactif avec les hématies recouvertes d'anticorps, il se produit une agglutination.

Le test de Coombs indirect détecte la présence d'anticorps circulants contre les antigènes des globules rouges.

Le sérum du patient est incubé avec des globules rouges du même groupe sanguin (pour éviter des faux résultats dus à l'incompatibilité sanguine). On pratique ensuite un test de Coombs direct.

### ***ii. Immunofluorescence***

Elle est utilisée pour détecter les immunoglobulines ou le complément dans les tissus (par la technique directe) et peut aussi être utilisée pour déterminer la spécificité d'un anticorps circulant (par la technique indirecte).

Dans la technique d'immunofluorescence directe, des anticorps animaux spécifiques dirigés contre les immunoglobulines humaines ou le complément sont marqués avec un marqueur fluorescent (en général la fluorescéine) et sont déposés sur les tissus (biopsie). Au microscope, la fluorescence indique la présence d'anticorps ou de complément.

## ***Recherche et dosage des complexes immuns***

**c) Tests explorant les réactions d'hypersensibilité retardée (réactions de type IV) :**

***i. Mesure des IgM ou IgG spécifiques du médicament***

Ce test n'est utilisé que pour les cytopénies induites par les médicaments ou l'allergie aux dextrans.

***ii. Étude des cytokines produites in vitro par les lymphocytes T activés par le médicament***

Ces tests ont donné des résultats décevants.

Par exemple, 75 % des patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité aux  $\beta$ -lactames montrent une forte production d'interféron  $\gamma$ , mais aussi 36,4 % des témoins. Ce test manque donc de sensibilité, de plus il est difficilement applicable en routine.

***Test de transformation des lymphocytes (Lymphocyte Transformation Test : LTT)<sup>46</sup>***

Il mesure l'activation des lymphocytes T du patient, lorsqu'on les met en présence du médicament. C'est le test de laboratoire le plus intéressant pour l'exploration des réactions d'hypersensibilité retardée.

**Méthode**

On utilise le sang anticoagulé du patient, que l'on manipule dans les 24 à 48 heures suivant le prélèvement, pour conserver les cellules vivantes.

Les cellules mononuclées du sang sont séparées dans un gradient de densité, en évitant une trop grande concentration de macrophages producteurs de prostaglandine E2, qui supprimerait la prolifération des lymphocytes T.

Les cellules sont ensuite réparties à une densité définie ( $2 \times 10^6$ /mL), dans des micro cupules, en présence d'un milieu de culture.

Le médicament est utilisé en tant que molécule pure (principe actif). Si elle n'est pas disponible, on utilise le contenu d'une gélule ou une forme injectable du médicament. Le solvant utilisé dépend de la nature de la molécule (hydrophile, lipophile).

On fait des tests avec plusieurs dosages du médicament pour établir des courbes dose/réponse, car la réponse n'est généralement positive qu'avec un seul dosage. Des tests de toxicité sont aussi faits avec la molécule pour être sûr qu'elle n'inhibe pas par elle-même la prolifération des lymphocytes aux doses utilisées.

Les échantillons sont placés en culture cellulaire pendant 5 jours dans un incubateur ventilé au  $\text{CO}_2$  (5 %), à 37°C. On ajoute ensuite de la 3H-Thymidine pendant 10 à 14 heures (une nuit), et les cellules sont récoltées au sixième jour.

La 3H-Thymidine s'incorpore dans l'ADN des cellules en division.

On mesure alors la radioactivité émise par les échantillons (en nombre de coups par minute : cpm de 3H-Thymidine), correspondant au niveau de réplication cellulaire des lymphocytes T.

Elle est alors comparée à une culture de référence, correspondant à un contrôle sans médicament.

Le résultat est exprimé en index de stimulation (Stimulation Index : SI) :

$$SI = \frac{\text{Prolifération avec le médicament}}{\text{Prolifération sans le médicament}}$$

Si la prolifération spontanée (en l'absence du médicament) est importante (supérieure à 2 000 cpm), cela signifie qu'il reste des cellules actives dans le sang qui se divisent. L'interprétation des tests est donc plus difficile et sujette à caution.

De même, il faut que le nombre de cpm dans la culture stimulée par le médicament soit suffisant.

Pour déterminer la positivité du test, il faut définir un seuil de SI.

Le SI dépend de plusieurs variables :

- le nombre de lymphocytes T précurseurs pour un médicament
- le type de la réaction (le type Th1 semble plus proliférer que le type Th2)
- l'affinité du récepteur des lymphocytes T pour l'antigène.

### Valeurs seuil

- $\beta$ -lactames : SI < 3 : Test négatif  
SI > 3 : Test positif
- Autres médicaments :
  - SI < 2 : Test négatif
  - 2 < SI < 3 : Test douteux, faiblement positif
  - SI > 3 : Test positif (on observe régulièrement des SI>60).

On a pu observer des faux positifs avec une augmentation de la prolifération chez des sujets non sensibilisés lors de tests avec la vancomycine, le paracétamol et des produits de contraste. Ces tests sont caractérisés par une prolifération légère, avec un SI compris entre 2 et 4.

Il est recommandé de ne pas faire ce test à la période aiguë de la toxidermie, mais au plus tard dans les deux à trois ans suivant la réaction, car la positivité du test décroît avec le temps.

La prise concomitante d'autres médicaments comme les immunosuppresseurs peut altérer ou supprimer la prolifération in vitro.

## •Maladies dépistées

Le test nécessite un nombre suffisant de lymphocytes T activés, la réponse immunitaire explorée doit donc être forte, comme une réaction d'hypersensibilité généralisée.

Les lymphocytes T sont impliqués dans différents types de réaction, et pas seulement l'hypersensibilité retardée. Ils ont un rôle d'effecteur, mais aussi de coordinateur de la réaction immunitaire. Le test de transformation des lymphocytes permet donc théoriquement de détecter aussi un choc anaphylactique, mais il pose le problème de la signification clinique.

La valeur du SI n'est pas corrélée avec l'intensité de la réaction, elle montre simplement une plus grande fréquence de lymphocytes T spécifiques du médicament : un SI élevé ne traduit pas toujours une réaction sévère.

Les tests de transformation des lymphocytes sont fréquemment positifs (> 50 %) dans les cas d'exanthèmes maculo-papuleux, de PEAG, de DRESS et d'anaphylaxie. Par contre, ils le sont rarement (< 10 %) dans les syndromes de Stevens-Johnson et Lyell, et dans les vascularites<sup>46</sup>.

## •Avantages

- Le test est faisable avec beaucoup de médicaments, sans avoir besoin de standardiser un nouveau réactif.
- Il est pratiqué in vitro, sans aucun danger pour le patient.
- Le test est positif pour plusieurs mécanismes pathologiques (hypersensibilité immédiate ou retardée).
- Il est sensible (plus que certains autres tests).

## Inconvénients

- Le test nécessite l'expérience des techniques de culture cellulaire.
- Il entraîne l'utilisation d'un équipement coûteux.
- La personne qui interprète le test doit être très informée de la pharmacologie et de l'immunologie.
- Le test est lourd à mettre en œuvre.
- La durée du test est d'environ une semaine.

## Sensibilité / Spécificité

La sensibilité du test est de 60 à 70 %, lorsque le diagnostic est posé par un test de provocation ou une histoire clinique très suggestive<sup>46</sup>.

La spécificité est d'environ 85 %<sup>46</sup>. Cependant, elle pourrait être supérieure pour certaines classes médicamenteuses.

LUQUE *et al.*<sup>47</sup> ont publié une étude en 2001 sur les allergies aux  $\beta$ -lactames, incluant 50 patients (diagnostic porté par la chronologie, les tests cutanés et les tests de provocation lorsque les premiers étaient négatifs). La sensibilité mesurée était de 62 %, avec des valeurs plus importantes dans le groupe des allergies immédiates

que dans le groupe des réactions d'hypersensibilité retardée (64,5 % contre 57,9 %). La spécificité mesurée était supérieure avec 92,8 %.

## **Conclusion**

De très nombreux tests *in vitro* ont été développés, permettant d'explorer de nombreuses facettes de la réaction immune, qu'elle soit immédiate ou retardée. Cependant, la pratique montre les limites de ces tests : ils sont coûteux, pas toujours validés et posent souvent le problème de leur signification clinique (par exemple lorsqu'on retrouve un taux élevé d'IgE dans une réaction d'hypersensibilité retardée).

La positivité des tests *in vitro* n'est en fait qu'un argument supplémentaire dans la recherche de l'imputation de la responsabilité d'un médicament donné dans une réaction d'hypersensibilité.

Les tests de diagnostic les plus utilisés sont en fait les tests cutanés, pratiqués *in vivo*. Ils sont peu coûteux et faciles à mettre en œuvre, et ils permettent souvent d'éclairer la responsabilité d'un médicament dans la réaction.

## **B. Les tests cutanés *in vivo***

Les tests cutanés sont pratiqués depuis de nombreuses années pour explorer les réactions d'hypersensibilité médicamenteuses. Cependant, les techniques et surtout les réactifs utilisés pour les tests ne sont pas entièrement validés.

Ces dernières années, plusieurs auteurs ont tenté de définir des lignes de conduites dans la pratique des tests cutanés pour savoir quand et comment pratiquer les tests, dans quelles conditions et avec quels réactifs<sup>48</sup>.

Les premières recommandations ont été publiées en avril 2000 dans le Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine<sup>49</sup>, et des « *Guidelines*<sup>a</sup> » ont aussi été publiées par le groupe d'intérêt sur l'exploration des effets indésirables cutanés des médicaments de l'ESCD (*European Society of Contact Dermatitis*) en 2001<sup>50</sup>.

Les membres du groupe ENDA (*European Network of Drug Allergy*), faisant partie de l'EAACI (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*), ont publié des recommandations de bonnes pratiques des tests cutanés en 2002<sup>48</sup>.

---

<sup>a</sup>**Guidelines** : Directives.

## 1. Les prick-tests

### a) Méthode

Une goutte du produit suspecté est déposée sur l'avant-bras du patient (ou éventuellement sur le dos chez le bébé), à la concentration définie par les études cliniques. Le produit est administré au niveau de l'épiderme par ponction dermo-épidermique au travers d'une goutte de l'allergène, à l'aide d'une petite pointe cylindrique calibrée.

On utilise un témoin positif : soit l'histamine qui explore la réactivité cutanée, soit la codéine à 9 %, qui explore la capacité de dégranulation des mastocytes, et un témoin négatif : le diluant des allergènes testés.

Les tests sont réalisés avec les comprimés réduits en poudre, le contenu des gélules et au travers de l'enveloppe, les solutions et les poudres telles quelles. Quand c'est possible, le principe actif et les excipients du médicament suspecté sont testés séparément.

Les prick-tests peuvent aussi être avec les mêmes préparations que celles utilisées pour les tests intra-dermiques, avec des dilutions séquentielles ( $10^{-3}$ ,  $10^{-2}$ ,  $10^{-1}$ ).

Il existe des préparations commerciales pour tester les réactions aux  $\beta$ -lactames<sup>51</sup> :

- Penicilloylpolylysine (PPL)
- Minor determinant mixture (MDM) : mélange de déterminants antigéniques mineurs
- Benzylpénicilline (BP)
- Ampicilline et Amoxicilline

On teste aussi toute autre pénicilline suspecte, et on ajoute souvent une céphalosporine pour explorer une possible réaction croisée.

### b) Résultats

Le résultat du test est évalué par comparaison aux témoins positif et négatif, après 10 à 15 minutes. Une réaction positive se caractérise par une papule d'au moins 4 mm de diamètre chez l'adulte, et au moins 2/3 de la papule obtenue pour le test positif.

La positivité du témoin négatif est le signe d'un dermatographe<sup>a</sup> rendant ininterprétable le prick-test avec l'allergène.

Les tests sont ininterprétables chez les sujets traités par des antihistaminiques H<sub>1</sub> ou H<sub>2</sub>, et des antidépresseurs tricycliques.

Les prick-tests doivent être pratiqués dans les quatre à six semaines suivant la toxidermie. Il est préférable de les faire en milieu spécialisé car il est toujours

<sup>a</sup>**Dermographe** : Le frottement appuyé d'une pointe mousse sur la peau du dos fait apparaître en 3 à 5 minutes une lésion urticarienne superficielle à type de strie ortiée, rouge ou blanche, en relief, entourée de deux bandes rouges disparaissant en 10 à 30 minutes.

possible que la réintroduction de l'allergène provoque une réaction systémique comme un choc anaphylactique.

### **Avantages**

- Le test est peu coûteux.
- Il est facile à pratiquer au cabinet du médecin.
- Le réactif du test est le médicament lui-même (sous sa forme commerciale).
- Le test explore les réactions d'hypersensibilité de type I : mécanisme IgE dépendant.

### **Inconvénients**

- Le test peut produire des faux négatifs : si la dilution du réactif est trop importante.
- Il peut entraîner une réaction allergique généralisée de type choc anaphylactique chez les patients ayant présenté une réaction sévère. Il vaut mieux éviter de pratiquer ce test chez ces patients, ou alors en utilisant des dilutions plus importantes du produit à tester, et avec des modalités de réanimation présentes à proximité. Si les premiers tests sont négatifs, ils sont alors réitérés avec une concentration progressivement croissante du produit.

L'utilisation des prick-tests est limitée, car ils n'explorent que les réactions d'hypersensibilité immédiate.

### **Sensibilité / Spécificité**

TORRES *et al.*<sup>52</sup> ont testé 290 patients ayant présenté une allergie immédiate aux  $\beta$ -lactames. Le taux de positivité des prick-tests était de 30 %. BARBAUD *et al.*<sup>53</sup> ont eux trouvé 24 % de prick-tests positifs sur 46 patients.

Les valeurs varient selon le médicament testé. Elles sont très bonnes pour les pénicillines, les curares, sérums hétérologues et enzymes. Par contre, elles sont mauvaises ou inconnues pour les quinolones, opiacés, paracétamol, sulfamides, produits de contraste iodés, anti-inflammatoires non stéroïdiens.

## **2. Les tests intra-dermiques**

### **a) Méthode**

On administre en moyenne 0,04 mL d'un allergène (le médicament) en injection intra-dermique, en formant une petite bulle mesurant 4 à 6 mm de diamètre.

On utilise un témoin négatif, en général le solvant du médicament (sérum physiologique : NaCl à 0,9 %).

Le produit utilisé pour pratiquer le test doit être stérile : on utilise donc la forme injectable du médicament lorsqu'elle est disponible. Elle est diluée de façon séquentielle ( $10^{-4}$ ,  $10^{-3}$ ,  $10^{-2}$  et  $10^{-1}$ ) dans du sérum physiologique (NaCl à 0,9 %). Les dilutions doivent être préparées sous hotte à flux laminaire, au maximum dans les deux heures précédant l'administration.

On utilise d'abord la concentration la plus faible du médicament et si le test est négatif après 30 minutes, on passe à la concentration supérieure et ce, tant que le test reste négatif.

### **b) Résultats**

La lecture du test est effectuée après 15 à 20 minutes pour les réactions immédiates. Pour les réactions retardées, les observations sont répétées après 24 heures et 72 heures. La lecture peut aller jusqu'à 96 heures, car l'intervalle de temps entre le test et la réaction peut varier : le patient doit donc être averti de retourner voir son médecin pour montrer toute réaction positive survenant après la lecture des 72 heures.

Le résultat est déterminé par la mesure du diamètre moyen de l'érythème et de l'œdème du test au médicament et du témoin négatif.

Tout érythème infiltré ayant un diamètre supérieur à 5 mm après 15 à 20 minutes est considéré comme une réaction positive.

Les réactions retardées doivent être examinées et caractérisées par le diamètre de l'érythème et la formation de papules et d'un infiltrat. Il est aussi important de décrire l'aspect morphologique des lésions : gonflement érythémateux, infiltrat érythémateux, eczéma seul, eczéma avec papules, avec ou sans vésicules.

Il est recommandé de photographier les lésions et de faire si possible une histologie.

Certains médicaments peuvent fausser les résultats des tests, donnant des faux négatifs, en particulier les antihistaminiques. Il est donc recommandé de les arrêter au moins 5 jours avant les tests.

Les corticoïdes administrés par voie générale, en particulier lorsqu'ils sont administrés au long cours diminuent la sensibilité du test, surtout dans le cas des réactions de type retardé. Le patient doit aussi s'abstenir de mettre tout dermocorticoïde pendant les deux semaines précédant l'intradermoréaction (IDR), à l'endroit où seront pratiqués les tests, pour éviter toute désensibilisation de la peau.

Les traitements par  $\beta$ -bloquants doivent aussi être interrompus 5 jours avant le début des tests, car ils interfèrent avec l'effet de l'adrénaline, traitement de première intention en cas de choc anaphylactique.

### **Avantages**

- Les tests intra-dermiques sont plus sensibles que les prick-tests ou les patch-tests.
- Ils permettent d'explorer à la fois les réactions d'hypersensibilité immédiate avec la lecture après 20 minutes, mais aussi les réactions retardées avec des lectures plus tardives.
- Ils sont peu coûteux.

### **Inconvénients**

- Le risque de tests faussement positifs par irritation n'est pas négligeable. Il est donc important de pratiquer ces tests sur des sujets sains (témoins négatifs), pour déterminer la concentration optimale du médicament pour les tests : suffisamment élevée pour induire une réaction, mais pas trop pour ne pas donner de faux positifs.
- Il existe un risque de réaction d'hypersensibilité généralisée lors des tests intra-dermiques, dû à une pénétration trop importante du produit. Il est donc plus prudent de pratiquer ces tests dans un environnement contrôlé, avec des moyens de réanimation disponibles en cas de besoin.
- Du fait du risque de reproduction, voire d'aggravation de la réaction initiale, on évite autant que possible de tester les patients ayant eu une réaction d'hypersensibilité sévère, comme par exemple un choc anaphylactique.  
Il faut commencer par évaluer le rapport bénéfice/risque avant d'envisager tout test. Il est recommandé d'utiliser d'abord des patch-tests qui comportent moins de risques, et si ceux-ci sont négatifs, on peut alors passer aux tests intra-dermiques, mais à une dilution beaucoup plus importante : jusqu'à 1 / 100 000<sup>e</sup> ( $10^{-5}$ ).

Les limites des tests intra-dermiques sont les mêmes que celles des prick-tests : ils évaluent essentiellement les réactions d'hypersensibilité immédiate. Les lectures tardives après 24 ou 48 heures permettent de diagnostiquer une réaction d'hypersensibilité retardée, mais il s'agit plus d'un diagnostic à posteriori.

### **Sensibilité / Spécificité**

La sensibilité est importante, supérieure à celle des patch-tests, surtout en lecture tardive. Cependant, la spécificité est moins bonne (risque de réactions d'irritations).

OSAWA *et al.*<sup>54</sup> ont obtenu 89,7 % de tests intra-dermiques positifs dans leur étude, mais l'absence de témoins négatifs fait penser que le nombre de faux positifs peut être élevé. BARBAUD *et al.*<sup>53</sup> ont trouvé un taux de positivité plus probable de 64 % sur 30 patients testés.

### 3. Tests épicutanés ou patch-tests

#### a) Méthode

Les premiers tests épicutanés ont été développés à la fin du XIXe siècle, dans l'exploration des réactions d'allergie de contact<sup>55</sup>. En effet, la pose des patch-tests sur la peau reproduisait l'exposition à l'allergène.

L'hypersensibilité de contact étant une réaction d'hypersensibilité retardée, médiée par les lymphocytes T, le parallèle a été fait avec les réactions d'allergie retardée au médicament, qui suivent le même processus.

#### *i. Localisation des tests*

Les patchs-tests sont déposés sur le haut du dos, de part et d'autre de la colonne vertébrale, à au moins 5 cm de part et d'autre de la ligne médiane. Les tests sont appliqués au niveau de la région qui recouvre le haut des omoplates, ce qui permet une meilleure adhérence et une bonne reproductibilité des tests. On peut aussi utiliser d'autres sites comme par exemple la face d'extension du bras ou la face de flexion de l'avant-bras (chez les enfants et lorsque les tests sont nombreux).

Plusieurs articles ont démontré l'intérêt de pratiquer les tests à l'endroit où a eu lieu la toxidermie : dans les cas d'érythème pigmenté fixe, les tests cutanés sont beaucoup plus souvent positifs lorsqu'ils sont pratiqués au site de la réaction. Un article a aussi démontré l'intérêt des tests au site de la réaction primaire dans un cas d'exanthème maculo-papuleux dû au tétrazepam<sup>56</sup>.

#### **État de la peau**

La peau doit être intacte et dépourvue de dermatose, en particulier d'eczéma, qui pourrait donner des réactions faussement positives.

Les tests ne nécessitent aucune préparation préalable de la peau, comme un dégraissage à l'éther.

Les patients doivent être avertis de ne pas prendre de douche pendant la durée des tests pour éviter le décollement des patchs et l'élimination du produit. Ils doivent aussi éviter de faire du sport et de trop bouger car les mouvements et la transpiration augmentent l'inconfort et le risque d'irritation au niveau des patchs.

#### **Interactions entre les tests et la prise de médicaments<sup>55</sup>**

Les glucocorticoïdes pris par voie orale peuvent modifier les résultats lorsqu'ils sont administrés à une dose supérieure à 20 mg d'équivalent prednisolone par jour, en diminuant la sensibilité des tests.

Lorsque la dose est inférieure à 20 mg par jour, les tests sont faisables, mais il faut être prudent dans leur interprétation.

Les autres immunomodulateurs comme l'azathioprine, la ciclosporine, le méthotrexate, le mycophénolate mofétil et le tacrolimus sont eux contre-indiqués avec les tests car ils inhibent l'expression de l'hypersensibilité retardée. La

ciclosporine à faible dose (3mg/kg/jour) pourrait malgré tout donner des patchs-tests positifs, mais le risque de faux négatifs est important.

Les études sont contradictoires au sujet de l'influence des anti-histaminiques : leur effet serait variable, voire inexistant. Il est recommandé de les arrêter, mais si c'est impossible, ils soulagent le prurit des patients ce qui limite les lésions de grattage rendant l'interprétation du test plus difficile.

Les glucocorticoïdes topiques ne doivent pas être appliqués sur la zone du test pendant la semaine précédant la pose des patchs (il en est de même pour le tacrolimus topique). Cependant, de fortes doses de corticoïdes locaux à distance du site du test pourraient avoir les mêmes effets que de faibles doses de corticoïdes par voie systémique<sup>48</sup>.

### ***Interactions entre les tests et les radiations UV<sup>67</sup>***

Les UVB interagissent avec l'ADN des cellules de Langerhans qui sont les principales cellules présentatrices de l'antigène de l'épiderme.

Ils entraînent une altération de l'action dendritique des cellules de Langerhans et une suppression de leurs molécules de surface (CMH II et molécules de co-stimulation ICAM1 et B7), ce qui diminue fortement leurs capacités de présentation de l'antigène.

Ils provoquent aussi une déplétion profonde des cellules de Langerhans épidermiques par deux mécanismes :

- migration des cellules de Langerhans présentant des altérations structurelles de l'épiderme vers les ganglions lymphatiques drainant la zone.
- induction de l'apoptose des cellules de Langerhans restantes.

Les autres cellules du système immunitaire présentes dans la peau : kératinocytes, macrophages, neutrophiles et mastocytes, subissent aussi l'action des UVB, entraînant la sécrétion de cytokines immunosuppressives comme l'IL4 et l'IL10.

Le traitement par les UV entraîne donc une désensibilisation de la peau, qui impose le report du test (2 mois). Il en est de même avec l'exposition à des radiations solaires intenses (dos bronzé). C'est pourquoi on évite de faire les tests pendant l'été (d'autant plus que la chaleur et la transpiration augmentent l'inconfort du test).

### ***Présentation et mode d'application des tests épicutanés***

Les matériels de test sont constitués d'une cupule recevant une pastille qui sert de support à la substance à tester. Le tout est fixé sur un sparadrap adhésif.

Les matériels utilisés pour les patch-tests doivent présenter plusieurs qualités :

- être inerte sur le plan allergénique
- ne pas entraîner d'irritabilité de la peau
- présenter une bonne adhérence au tégument pendant les 48 h d'application
- avoir une surface de taille raisonnable pour éviter tout inconfort au patient et pour permettre la réalisation simultanée d'un nombre élevé de tests épicutanés.

Les bandelettes de tests contenant dix cupules sont appliquées verticalement sur le dos, en rangées parallèles.

Les tests de la batterie standard européenne de l'ICDRG<sup>a</sup> (*International Contact Dermatitis Research Group*), comportant les allergènes les plus fréquemment incriminés dans l'allergie de contact, sont déposés selon un ordre codifié pour faciliter l'interprétation.

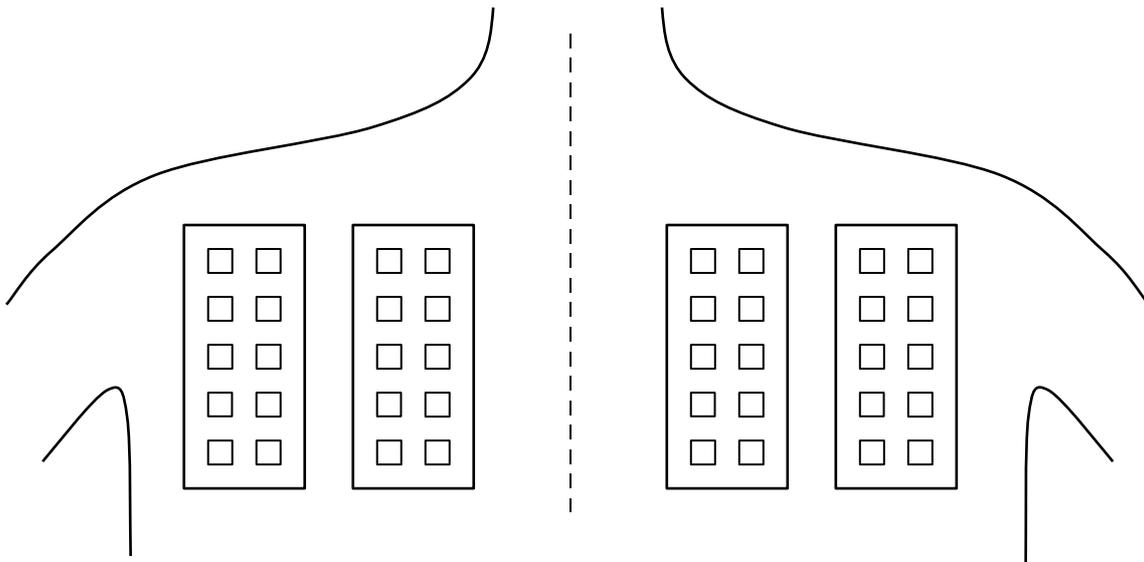


Figure 3 : Disposition des patchs sur le dos du patient.

## **Concentration des tests aux médicaments et véhicules utilisés<sup>49</sup><sup>50</sup>**

### **Médicament commercialisé**

On enlève la pellicule des comprimés et on les réduit en une poudre fine à l'aide d'un mortier et d'un pilon. Cette poudre peut être testée telle quelle (facultatif), ou diluée à 30 % dans la vaseline et à 30 % dans l'eau.

Pour les gélules, la poudre est testée telle quelle ou diluée dans la vaseline ou dans l'eau à 30 % de la même façon que pour les comprimés. L'enveloppe de la gélule doit être humidifiée et testée telle quelle.

Les médicaments commercialisés sous forme de solution sont testés tels quels et dilués à 30 % dans l'eau.

Il est difficile de déterminer la durée pendant laquelle une préparation destinée à la pratique des tests peut être conservée, du fait du peu d'études de stabilité des molécules dans leur véhicule.

Les services de dermatologie et de la pharmacie hôpital de Nancy ont publié en 2004 un guide des bonnes pratiques dans la réalisation des préparations pour tests allergologiques<sup>58</sup>, avec une description du travail préalable à la réalisation des tests (concentration, véhicules), des modes opératoires de fabrication (définis selon les bonnes pratiques de fabrication), ainsi que des données sur la conservation des différents produits utilisés pour les tests.

<sup>a</sup>Voir Annexes : IV. Batterie standard européenne.

Il existe très peu d'études de conservation du principe actif dans les préparations utilisées pour les patchs. De ce fait, lorsqu'on utilise des formes commerciales du médicament, chaque préparation est faite pour un patient donné et ne doit pas être conservée plus d'une journée.

Il est aussi important de préciser le principe actif du médicament testé et sa forme : sel, ou molécule base.

### **Substance pure (principe actif)**

Elle est testée si possible à 10 % dans la vaseline ou à 10 % dans l'eau ou l'alcool. Les concentrations et les véhicules les plus adaptés ont déjà été déterminés pour certains médicaments (par exemple, les oestrogènes doivent être testés dans l'eau et la vaseline, mais aussi dans l'alcool).

Pour les patients ayant développé une réaction sévère comme un DRESS, un syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell, et lors des tests avec l'aciclovir, la carbamazépine ou la pseudo-éphédrine, le risque de résurgence d'une réaction sévère est plus élevé. Il est recommandé de pratiquer les tests avec des dosages plus faibles : 0,1 %, et s'ils sont négatifs, de recommencer avec un dosage supérieur : 1 % jusqu'à 10 %.

Quand c'est possible, il est intéressant de tester aussi les conservateurs, colorants et excipients contenus dans la forme commerciale du médicament, tels quels ou dilués à 10 % dans la vaseline, ou aux concentrations et avec les véhicules habituellement utilisés dans la recherche des dermites de contact.

L'intervalle de temps entre la réaction d'hypersensibilité au médicament et la pratique des tests cutanés doit être suffisant pour permettre l'élimination du médicament de l'organisme, et la résolution des symptômes. Les tests sont donc pratiqués de 6 semaines à 6 mois après la rémission complète de la toxidermie.

Dans l'investigation des réactions de photosensibilité induites par les médicaments, des photopatch-tests sont utilisés en plus des patch-tests. Les patchs sont retirés à J1 ou J2 et sont ensuite irradiés par les UVA (5 joules / cm<sup>2</sup>).

L'évaluation des patch-tests pratiqués de façon artisanale (comprimés écrasés et dilués dans l'eau ou la vaseline) a déjà été faite par plusieurs auteurs et par une précédente thèse<sup>59</sup>, et a conclu à l'utilité de ces tests, pratiqués dans l'exploration des réactions d'hypersensibilité retardée.

Depuis quelques années, une batterie expérimentale a été développée et utilisée par les membres du GERDA (Groupe d'Études et de Recherches en Dermato-Allergologie)<sup>a</sup>. Elle comporte 33 molécules fréquemment incriminées dans des réactions allergiques, et disponibles sous forme de principe actif. La concentration la plus souvent utilisée est 10 %, mais certaines molécules sont utilisées à des concentrations inférieures (1 % voire 0,1 %) selon le risque d'irritation.

<sup>a</sup> **Voir Annexes : V. Batterie médicaments.**

Certaines molécules sont disponibles à deux concentrations différentes pour déterminer la concentration minimale efficace.

## **b) Résultats**

### ***i. Lecture des tests***

La première lecture des tests est faite après 20 minutes, pour explorer les réactions d'hypersensibilité immédiate.

Les tests sont ensuite retirés après 48 à 72 heures (J2 ou J3) et la lecture est effectuée après 20 à 30 minutes, pour éviter les erreurs dues à l'effet de pression, d'occlusion et d'arrachement des tests.

En prévision de la troisième lecture, effectuée à J4 ou J5, on marque l'emplacement de chaque test à l'aide d'un crayon marqueur spécialement adapté à la peau.

Si les tests sont négatifs lors de la troisième lecture, une dernière lecture est recommandée à J7.

La réaction positive est due au développement d'une réponse inflammatoire localisée, basée sur l'activation des lymphocytes T spécifiques.

La positivité du test est la résultante d'une cascade d'évènements :

- pénétration du médicament dans la peau
- présentation de la molécule et reconnaissance par les lymphocytes T
- infiltration des lymphocytes T dans la peau
- recrutement des cellules effectrices dans la peau.

### ***Expression des résultats des tests***

Les critères de positivité des tests sont ceux définis par l'International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG) :

- - Test négatif.
- +? Réaction douteuse, c'est à dire érythème discret.
- + Réaction faiblement positive : érythème et infiltration très discrète avec petites élévations papuleuses.
- ++ Réaction fortement positive : érythème, infiltration, papules, vésicules.
- +++ Réaction violemment positive : érythème intense, infiltration, vésicules coalescentes aboutissant à une bulle.
- IR Réactions d'irritation diverses.

Un test +? est significatif d'une réaction allergique dans 1 à 5 % des cas.

Un test + est significatif d'une réaction allergique dans 20 à 50 % des cas (selon l'allergène).

Un test ++ est significatif d'une réaction allergique dans 80 à 90 % des cas.

Un test +++ est toujours significatif d'une réaction allergique.

Causes de négativité des tests :

- Le médicament ne pénètre pas l'épiderme.  
D'où l'intérêt d'utiliser plusieurs véhicules (vaseline, eau ou alcool).
- La concentration utilisée pour les tests est trop faible.  
On teste la forme commerciale du médicament à 30 %, ce qui correspond à la concentration maximale pour laquelle le produit peut être dissout de façon homogène.
- La cause de la toxidermie n'est pas le principe actif du médicament mais un métabolite qui n'est pas produit dans la peau.
- Les lectures tardives n'ont pas été effectuées.
- Les tests n'ont pas été faits au site le plus affecté par la toxidermie.

Causes de faux positifs :

- Présence de patch-tests irritants, pouvant parfois être confondus avec une réaction positive. Certains médicaments comme le captopril, la colchicine ou la spironolactone sont connus pour donner ce type de réactions.
- La réaction positive correspond à une pertinence ancienne avec une allergie de contact à un médicament ou un excipient, et non avec la toxidermie.

### **Avantages**

- Le test est peu coûteux et facile à mettre en œuvre.
- Il permet de tester plusieurs produits en même temps.
- Les réactions indésirables sont rares et le plus souvent limitées au lieu du test.
- Ils permettent l'exploration des réactions d'hypersensibilité retardée.

### **Inconvénients**

#### ***i. Risque d'effets indésirables<sup>55</sup>***

Les réactions les plus fréquemment observées sont :

#### **Les réactions d'irritation**

Certains produits peuvent donner une réaction irritante au test. Les lésions sont nettement délimitées et confinées au site couvert par le patch. (ex : effet savon induit par les patchs avec des produits contenant du laurylsulfate).

Les lésions d'irritation peuvent avoir une présentation clinique proche des réactions positives aux tests, et entraîner ainsi des faux positifs.

On peut alors observer :

- Un effet savon : peau rosée et parfois luisante.
- Un effet bulleux : dû à des produits irritants, utilisés à une concentration trop élevée.
- Un effet pustuleux : pustules folliculaires ou non, sur fond érythémateux.
- Un effet nécrotique.

•**Le syndrome du dos irritable (*angry back* ou *excited skin syndrome*)**

Le patient présente un grand nombre de résultats positifs aux patch-tests, avec des faux positifs. En effet, les cytokines libérées par la peau inflammée augmentent la réaction des autres patchs.

Ce phénomène régional peut être causé par une dermatite subclinique chez un patient atopique, ou par la présence d'une réaction fortement positive produisant un état d'hyper-réactivité cutanée dans lequel d'autres patch-tests deviennent positifs, surtout les irritants. La transpiration et la macération augmentent ce phénomène.

**ii. Sensibilisation aux patch-tests**

Il est possible d'observer chez certains patients une réaction au site du test au moins 10 jours après ceux-ci. Lorsqu'on répète le test avec ces produits, le test est positif en 2 à 4 jours. L'équipe de VIGAN *et al.*<sup>60</sup> a rappelé 550 patients 15 jours après avoir pratiqué les tests épicutanés afin de rechercher une sensibilisation de contact, et a dénombré 39 réactions.

Ce phénomène n'est donc pas négligeable et peut être envisagé lors des tests aux médicaments. Il est donc prudent de limiter les tests aux investigations nécessaires pour le patient, et d'utiliser la concentration du produit la plus faible permettant une réaction.

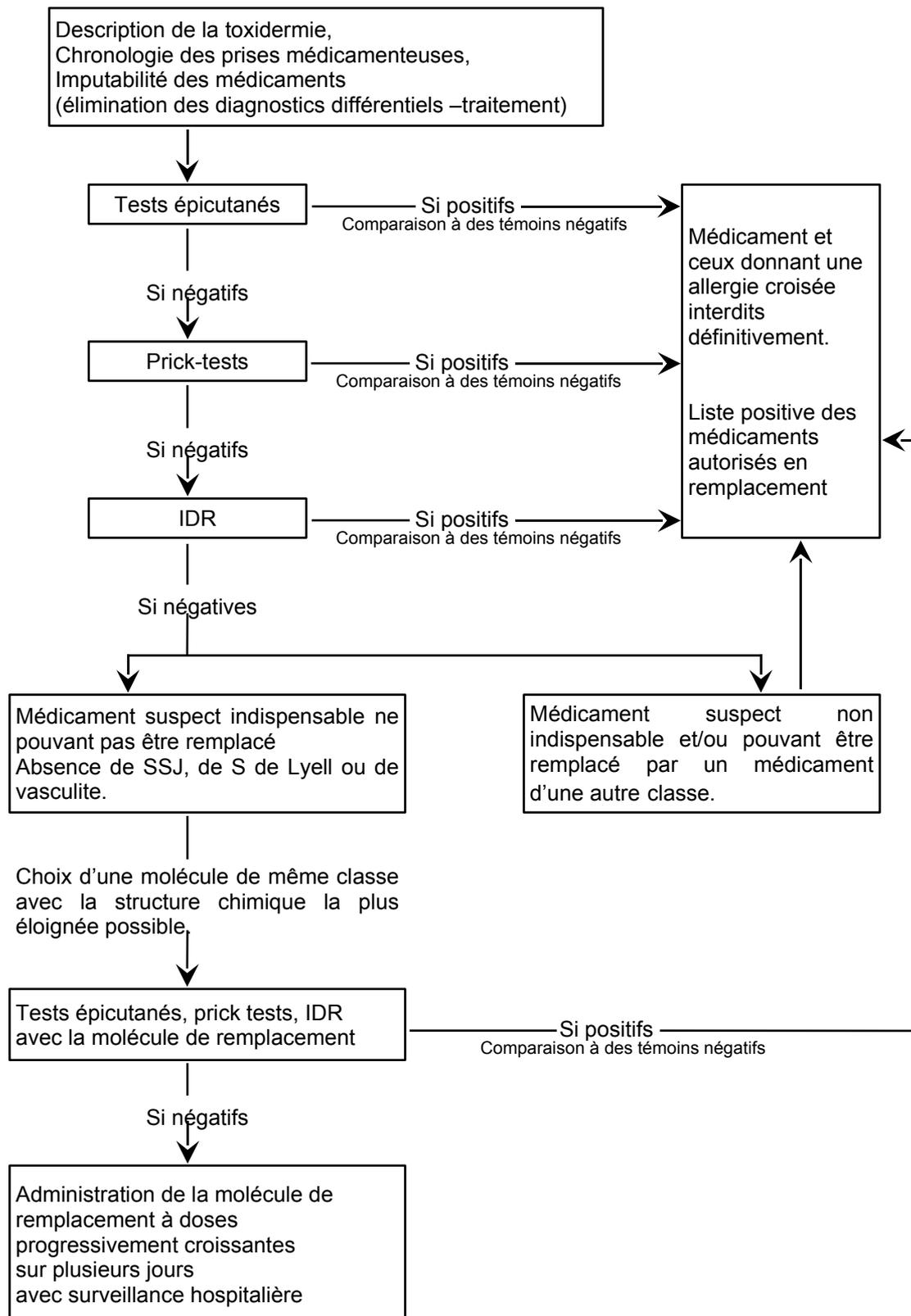
**Risque de ré-induction de la toxidermie initiale**

Ce risque est plus élevé pour les réactions sévères comme le DRESS, le syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell. Certaines molécules sont aussi connues pour augmenter ce risque : l'aciclovir, la carbamazépine ou la pseudo éphédrine.

**Risque de faux négatifs**

**La sensibilité et la spécificité du test dépendent :**

- de la forme clinique de la toxidermie :
- du médicament en cause de la toxidermie
- de la façon de réaliser les tests et de leur modalité de lecture
- de la spécificité des patch-tests : témoins négatifs



**Figure 4 :** Place des tests cutanés médicamenteux dans la prise en charge étiologique et dans les conseils d'un patient atteint de toxidermie.49

## 0. Le test de provocation au médicament<sup>61</sup>

### a) Indications

Le test de provocation consiste en l'administration contrôlée du médicament sous surveillance médicale.

Le test de provocation est considéré comme étant la méthode de référence pour établir ou exclure le diagnostic d'hypersensibilité à une substance, car il ne reproduit pas seulement les symptômes d'origine allergique, mais aussi d'autres effets indésirables ne suivant pas ce mécanisme. Il est aussi utile pour montrer la pertinence des autres tests : les tests cutanés peuvent être positifs sans pour autant donner de réactions lors de la provocation.

Si la réaction était retardée et/ou non dangereuse pour le patient, les tests peuvent être pratiqués en ambulatoire, mais les patients ayant présenté des réactions plus sévères devraient être hospitalisés, avec des moyens de réanimation disponibles à proximité en cas de besoin.

Les **indications** du test de provocation sont :

- Exclure une hypersensibilité pour les patients ayant des antécédents non suggestifs et des symptômes non spécifiques.  
Ex : Symptôme vagal sous anesthésie locale.
- Fournir une alternative médicamenteuse sûre, avec des médicaments ayant une structure et une pharmacologie différente de celles du produit ayant provoqué une réaction prouvée d'hypersensibilité.  
Ex : Test d'un antibiotique d'une autre classe chez un patient allergique aux  $\beta$ -lactames.
- Exclure une réaction croisée entre plusieurs médicaments structurellement proches, en cas d'hypersensibilité prouvée.  
Ex : Test d'une céphalosporine en cas d'allergie aux pénicillines.
- Établir un diagnostic certain dans une histoire suggestive d'une hypersensibilité au médicament, avec des tests de diagnostic négatifs, non disponibles, ou ne permettant pas de conclure.  
Ex : Exanthème maculo-papuleux survenu lors d'un traitement avec une pénicilline du groupe M, avec des tests allergologiques négatifs.

Les indications de ce test doivent être clairement définies, car il n'est pas anodin et peut engendrer des réactions sévères pouvant menacer la vie du patient. Le test de provocation ne doit donc être pratiqué que lorsque les autres méthodes ne donnent pas de conclusion fiable.

Il est très important de poser le rapport bénéfice / risque individuellement pour chaque patient. Les tests sont donc difficilement justifiables pour des médicaments considérés comme obsolètes, ou lorsqu'on dispose d'alternatives pharmaceutiques disponibles et utilisables sans risques supplémentaires pour le patient.

Les tests ne sont pas pratiqués chez la femme enceinte pour des raisons éthiques, ni chez les patients présentant une pathologie augmentant le risque de comorbidité comme une infection aiguë, un asthme non contrôlé ou une maladie cardiaque, rénale ou autre. Des exceptions sont cependant faites lorsqu'un médicament est essentiel pour la vie du patient.

Les tests de provocation au médicament ne sont jamais pratiqués en cas de réaction sévère menaçant le pronostic vital comme les vascularites, dermites exfoliatives, érythème multiforme majeurs, syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell, DRESS, car le risque de réactivation de la toxidermie est trop grand.

## Méthode

L'administration du médicament par voie orale est favorisée quand c'est possible car l'absorption est plus lente et permet d'avoir plus de temps pour le traitement en cas de réaction.

On utilise la forme commerciale du médicament. En cas d'association de plusieurs molécules, chaque produit est testé séparément. Il est éventuellement envisageable de tester aussi les excipients.

Le dosage des préparations utilisées pour les tests et l'intervalle de temps entre deux doses dépend de plusieurs variables :

- le médicament lui-même
- la sévérité de l'hypersensibilité au médicament
- la voie d'administration du médicament
- le temps prévu entre la prise du médicament et la survenue de la réaction
- l'état de santé du patient et/ou les traitements associés.

Les tests sont instaurés avec une dose faible du médicament, en augmentant progressivement les doses et en arrêtant dès le début des symptômes objectifs. En l'absence de l'apparition de signes, la dose est augmentée jusqu'à la dose quotidienne usuelle.

Pour une réaction immédiate (survenant moins d'une heure après la prise du médicament), la dose de départ est comprise entre  $1 / 10\ 000^e$  ( $10^{-4}$ ) et  $1 / 10^e$  ( $10^{-1}$ ) de la dose thérapeutique selon l'intensité de la réaction initiale. L'intervalle de temps entre deux prises est au minimum d'une demi-heure, mais il est souvent supérieur.

Pour une réaction d'hypersensibilité retardée, la dose de départ est en général  $1/100^e$  ( $10^{-2}$ ) de la dose usuelle. L'intervalle de temps entre deux prises est variable : plusieurs heures, jours ou occasionnellement semaines.

Le temps minimum entre la toxidermie et la pratique des tests correspond à au moins 5 demi-vies du médicament, pour assurer son élimination complète de l'organisme.

Certains traitements doivent aussi être éliminés pour éviter une modification des résultats : antihistaminiques  $H_1$ ,  $\beta$ -bloquants.

En moyenne, les tests de provocation au médicament ont lieu au moins 4 semaines après la réaction.

## **b) Résultats**

Les tests de provocation au médicament sont positifs lorsqu'ils reproduisent les symptômes originaux de la réaction.

Les résultats sont objectivés avec une surveillance des tests cutanés par des photographies, histologies, ou une spirométrie pour confirmer des signes respiratoires par exemple.

Les symptômes suggestifs : malaise ... doivent être objectivés par des tests contre un placebo.

L'interprétation des résultats du test et de leurs conséquences dépend à la fois du type clinique de la réaction et du médicament impliqué.

Des réactions faussement positives peuvent être obtenues lorsque le patient développe des symptômes d'origine psychologique, ou par aggravation d'une maladie pré existante.

Les faux négatifs peuvent être dus à la prise d'antihistaminiques, à l'absence de cofacteurs (co-médication, infection virale ...), à l'utilisation d'un dosage trop faible ou à une désensibilisation pendant le test.

## **0) Avantages**

- Les tests de provocation sont considérés comme la méthode de référence dans le diagnostic des réactions allergiques au médicament.
- Ils permettent de reproduire les symptômes observés lors de la réaction initiale.
- Ils permettent d'exclure les réactions d'hypersensibilité dans le cas de symptômes non suggestifs.
- Ils permettent de proposer des alternatives thérapeutiques sûres, et d'exclure les réactions croisées.

## **Inconvénients**

- Les tests de provocation au médicament peuvent être dangereux, car ils reproduisent la réaction initiale. L'intensité de la réaction induite par les tests n'est pas prévisible. Ils sont donc contre-indiqués en cas de réaction sévère au médicament, et le rapport bénéfice / risque doit être évalué individuellement pour chaque patient.
- Ils ne permettent de tester qu'un médicament à la fois, alors que la plupart des patients prenaient plusieurs médicaments au moment de la réaction.
- Leur interprétation peut être difficile car les symptômes sont parfois subjectifs.
- Ils ne permettent pas de déterminer si la réaction est d'origine allergique ou non.
- Ils produisent un nombre non négligeable de faux positifs et de faux négatifs, entraînant ainsi des erreurs d'interprétation.

## **4<sup>e</sup> Partie**

### **ÉTUDE**

## **I. OBJECTIF**

Cette thèse a pour but de déterminer l'intérêt des patch-tests effectués à l'aide d'un matériel standardisé dans la prise en charge des toxidermies.

## **II. INFORMATIONS CONCERNANT LES PATIENTS**

Pour chaque patient, nous avons utilisé un questionnaire standardisé élaboré à l'aide des « *Guidelines* » publiées par BARBAUD *et al.* en 2001<sup>50</sup><sup>a</sup>.

Il nous a permis de préciser pour chaque patient :

- son âge
- son sexe
- ses antécédents :
  - médicaux
  - chirurgicaux
  - atopie personnelle et/ ou familiale
  - intolérance(s) médicamenteuse(s).

Il a aussi été noté si le médicament en cause avait déjà été administré auparavant et si le patient avait déjà présenté un autre épisode de toxidermie avec ce médicament ou un autre de la même classe (réactions croisées).

Le questionnaire a surtout permis de faire l'historique précis de la réaction à étudier :

- La **présentation clinique** : type de lésions cutanées, permettant de définir la réaction selon la classification suivante :
  - urticaire
  - exanthème maculo-papuleux
  - érythrodermie (dermite exfoliative)
  - pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)
  - syndrome d'hypersensibilité (DRESS)
  - érythème pigmenté fixe
  - syndrome de Stevens-Johnson
  - syndrome de Lyell

---

<sup>a</sup>**Voir Annexes : II. Questionnaire utilisé pour l'étude.**

- L'**historique** des prises médicamenteuses avec :
  - les dates de début et d'arrêt du traitement
  - le mode d'administration (voie orale, sous cutanée, intra-veineuse...)
  - le dosage et la posologie
  - la dénomination commune internationale du médicament (DCI).
  
- Les **données complémentaires** facultatives ont aussi été relevées :
  - Les résultats de la biopsie lorsqu'elle a été faite.
  - Les examens complémentaires utilisés pour le diagnostic : numération formule sanguine, taux de plaquettes, vitesse de sédimentation, créatininémie, dosage des transaminases, des phosphatases alcalines, de la bilirubine...
  - Les sérologies infectieuses : cytomégalovirus, EBV (*Epstein-Barr virus*), parvovirus B19, hépatites B et C, VIH, sérologies des herpèsvirus : HSV I et HSV II.  
(En effet, certains virus peuvent induire des éruptions dont la sémiologie peut être difficile à différencier des toxidermies. Ils peuvent aussi être associés avec certains syndromes, comme le HHV6 avec le DRESS).

Un **schéma de la réaction** permet de mieux visualiser la durée de prescription de chaque médicament, la chronologie de l'évolution des lésions avec la date d'apparition des lésions, les aggravations éventuelles et la durée de disparition des symptômes.

La collecte de toutes ces informations permet ainsi de déterminer l'imputabilité des différents médicaments pris au cours de la toxidermie selon la méthode de BEGAUD *et al.*<sup>39</sup> : douteuse, plausible, vraisemblable.

### III. MÉTHODE

- Les patients ont subi une série de patch-tests médicamenteux comprenant :
- Les **tests de la batterie standard européenne**, explorant les sensibilisations de contact aux allergènes cutanés les plus fréquents.
  
  - Les **tests épicutanés médicamenteux** comprenant :
    - Les **tests avec les produits sous leur forme commercialisée** :  
 Les comprimés sont réduits en poudre et testés dilués à 30 % dans la vaseline et à 30 % dans l'eau.  
 Pour les gélules, la poudre est testée ou diluée dans la vaseline ou dans l'eau à 30 % de la même façon que pour les comprimés. L'enveloppe de la gélule est humidifiée et testée telle quelle.  
 Les médicaments commercialisés sous forme de solution sont testés tels quels et dilués à 30 % dans l'eau.

- **Les tests avec la batterie médicaments**

Cette batterie n'est pas encore commercialisée. Elle a été élaborée par Bo NICKLASSON, directeur du laboratoire Chemotechnique (MALMÖ, Suède) pour le protocole d'étude international dont l'investigateur principal est Annick BARBAUD<sup>62</sup>.

Les principes actifs sont dilués dans la vaseline (le plus souvent à 10 %, mais parfois à des concentrations inférieures), et sont conditionnés dans des seringues selon les règles habituelles de conditionnement industriel de matériel pour les tests épicutanés. Les seringues sont conservées allongées (pour éviter toute sédimentation ou variation dans la concentration de l'allergène) et au réfrigérateur à 4°C. La stabilité du matériel de testage est garantie 2 ans par le fabricant.

Les 33 molécules incluses dans la batterie médicaments sont celles qui ont été le plus souvent incriminées dans la survenue de toxidermies.

Pour certaines molécules, deux dilutions sont disponibles (1 % et 10 %), pour évaluer la dose la plus adéquate pour identifier une sensibilisation (suffisante pour déclencher la réaction d'hypersensibilité retardée et non irritante).

Les dosages les plus faibles peuvent aussi être utilisés seuls dans l'exploration des toxidermies ayant entraîné des réactions graves comme des syndromes de Stevens-Johnson ou de Lyell, lorsqu'on redoute un ré-émergence de la réaction initiale. Dans cette étude, les deux dilutions proposées ont systématiquement été utilisées, même en cas de toxidermie sévère.

Lorsqu'une molécule est incriminée, toutes les molécules de la même classe sont également testées. Par exemple, lorsque la molécule fait partie de la classe des pénicillines, la pénicilline G, l'ampicilline, l'amoxicilline, la dicloxacilline, ainsi qu'une céphalosporine : le céfotaxime, sont aussi testés pour explorer d'éventuelles réactions croisées.

Lorsque la molécule n'est pas présente dans la batterie médicaments, on teste une molécule de la classe.

Les patch-tests ont été pratiqués selon la méthode décrite précédemment dans la 3<sup>e</sup> partie : *Diagnostic*.

Les lectures ont été effectuées à J3 et J5.

Les résultats des tests ont été rapportés selon les critères établis par l'ICDRG (*International Contact Dermatitis Research Group*) :

- - Test négatif.
- +? Réaction douteuse, c'est à dire érythème discret.
- + Réaction faiblement positive : érythème et infiltration très discrète avec petites élévations papuleuses.
- ++ Réaction fortement positive : érythème, infiltration, papules, vésicules.
- +++ Réaction violemment positive : érythème intense, infiltration, vésicules coalescentes aboutissant à une bulle.
- IR Réactions d'irritation diverses.

## **IV. PATIENTS**

Nous avons relevé tous les patients ayant été testé à l'aide de la batterie médicaments de janvier 2003 à mars 2005 soit 26 patients.

Le délai moyen entre la survenue de la toxidermie et la pratique des tests était de 6,4 mois, avec un délai minimum de 2 mois.

## **V. RÉSULTATS**

Les résultats des tests effectués sur les patients de notre étude sont présentés dans le tableau suivant.

**Tableau 8 :** *Étude : Résultats des tests.*

EMP : Exanthème maculo-papuleux

DRESS : *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*

PEAG : Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée

H : Homme - F : Femme

<sup>a</sup> Résultat compatible avec une toxidermie médicamenteuse.

<sup>b</sup> Résultat compatible avec une hypersensibilité de contact.

<sup>c</sup> Réaction croisée

- - Test négatif.
- +? Réaction douteuse, c'est à dire érythème discret.
- + Réaction faiblement positive : érythème et infiltration très discrète avec petites élévations papuleuses.
- ++ Réaction fortement positive : érythème, infiltration, papules, vésicules.
- +++ Réaction violemment positive : érythème intense, infiltration, vésicules coalescentes aboutissant à une bulle.
- IR Réactions d'irritation diverses.

Patient	Sexe	Date naiss.	Age (ans)	Diagnostic toxidermie	Batterie standard	Produits personnels	Batterie médicaments	Résultats
1	H	10/11/43	59	PEAG	10 - Baume du Pérou : +? 12 - Alcools de laine : + 14 - Résine epoxy : + 21-Mercaptobenzothiazole :+?	Pyostacine 30% vas : +? Pyostacine 30% eau : +? Hexoméline : +	Tests négatifs	Pristinamycine <sup>a</sup> Hexoméline <sup>b</sup>
2	F	18/07/50	52	EMP	Non faite : tests - 2001	Zovirax crème: +?	Tests négatifs	Zovirax <sup>b</sup>
3	F	24/09/35	68	EMP	Négatif	Orgamétril 30% eau :J3 +? Orgamétril 30% vas :J3 +? Motilium 30% vas : J3 +?	12-Pristinamycine 10%: +? 13-Pristinamycine 1%: +?	Pristinamycine <sup>a</sup>
4	F	31/05/69	32	Eczéma + œdème	4 - PPD free base : +? 12 - Alcools de laine : ++ 19 - Nickel sulfate : ++ 35 – Cocamidopropylb. : +?	Cold Cream Avène++ Activir : J5 +? Hexoméline:+++ Bétadine:e+?	Tests négatifs	Cold Cream <sup>b</sup> Hexoméline <sup>b</sup>
5	F	07/11/82	20	DRESS	2 - Neomycin sulfate : + 4 - PPD free base : + 7 - Formaldehyde : +? 10 - Baume du Pérou : J3 + 23 - P tixocortol/Hydrocort : +	Pyostacine 30% vas : ++ Pyostacine 30% eau : ++	12-Pristinamycine 10%: ++ 13-Pristinamycine 1%: ++	Pristinamycine <sup>a</sup>
6	F	12/04/54	49	urticaire + œdème	23 - P tixocort./Hydrocort: +++	Rovamycine 30% eau : + Bactrim 30% eau : +?	Tests négatifs	P tixocortol <sup>a</sup> Spiramycine <sup>a</sup>
7	H	14/11/25	73	EMP	17 - Fragrance Mix : J3 +?	Tests négatifs	Tests négatifs	
8	F	16/04/56	47	EMP	1 - Potassium dichromate : ++ 12 - Alcools de laine : +?	Clamoxyl 30% vas : + Clamoxyl 30% eau : +	2-Ampicilline : ++ 3-Amoxicilline : +?	Amoxicilline <sup>a</sup> Ampicilline <sup>c</sup>

Patient	Sexe	Date naiss.	Age (ans)	Diagnostic toxidermie	Batterie standard	Produits personnels	Batterie médicaments	Résultats
9	F	20/02/53	50	PEAG	17 - Fragrance Mix : ++ 19 - Nickel sulfate : ++	non testé	2-Ampicilline : ++ 3-Amoxicilline : ++	Amoxicilline <sup>a</sup> Ampicilline <sup>c</sup>
10	F	01/04/26	77	EMP	2 - Neomycin sulfate : +	Betneval crème +	Tests négatifs	Betneval cr <sup>b</sup>
11	F	22/03/70	33	EMP	35 – Cocamidopropylb.: IR	Tests négatifs	Tests négatifs	?
12	H	29/07/28	75	Eczéma	4 - PPD free base : ? 5 - Cobalt chloride : ? 25 - Germall 115 : +	Ichtyosoft + Uriage Hydrolipidique + Practazin 30% vaseline : + Practazin 30% eau : +	Tests négatifs	Ichtyosoft <sup>b</sup> Efficort <sup>b</sup> Practazin
13	H	29/11/41	62	PEAG	8 - Colophane : ++	Aldactone 30 % vas : J5 IR Aldactone 30% eau : J5 +?	15-Norfloxacine : +++ 16-Ciprofloxacine : +++	Norfloxacine <sup>c</sup> Ciprofloxacine <sup>a</sup>
14	F	13/07/62	40	EMP	5 - Cobalt chloride : + 12 - Alcools de laine : + 17 - Fragrance Mix : ++ 19 - Nickel sulfate : ++ 32 - Cetyl/Stearyl Alcohol : +? 33 - Amerchol L 101 : + 39 - Primine : +? 40 - Vaseline : +?	non testé	Tests négatifs	?
15	F	30/06/79	24	Urticaire	19 - Nickel sulfate : ++	non testé	Tests négatifs	?
16	H	20/04/41	62	EMP	8 - Colophane : + 10 - Baume du Pérou : +? 17 - Fragrance Mix : + 35 – Cocamidopropylb. : +	Pyostacine 30 % vas : ++ Pyostacine 30 % eau : ++ Surbronc 30 % vas : ++ Surbronc 30 % eau : ++	12-Pristinamycine 10%: + 13-Pristinamycine 1%: +	Pristinamycine <sup>a</sup> Surbronc <sup>a</sup>

Patient	Sexe	Date naiss.	Age (ans)	Diagnostic toxidermie	Batterie standard	Produits personnels	Batterie médicaments	Résultats
17	F	25/11/70	33	EMP	19 - Nickel sulfate : J3 + 23 - P fixocortol/Hydrocort : ++	non testé	Tests négatifs	
18	H	01/11/36	67	Stevens Johnson	2 - Neomycin sulfate : ++ 7 - Formaldehyde : IR 12 - Alcools de laine : + 17 - Fragrance Mix : + 32 - Cetyl/Stearyl Alcohol : +? 35 - Cocamidopropylb. : +?	Pyostacine 30% vas : ++ Pyostacine 30% eau : ++	12-Pristinamycine 10% : +? 13-Pristinamycine 1% : +?	Pristinamycine <sup>a</sup>
19	H	11/05/70	34	DRESS	8 - Colophane : J3 +	Myolastan 30% vas : ++ Myolastan 30% eau : ++	21-Tetrazepam : ++	Tétrazépam <sup>a</sup>
20	F	03/04/33	71	DRESS	12 - Alcools de laine : +? 14 - Résine epoxy : +? 20 - Kathon CG : J3 +? 25 - Germall 115 : +?	Tégrétol 30% vas : +++ Tégrétol 30% eau : +++ Préviscan 30% vas : +++ Préviscan 30% eau : +++	17-Carbamazépine 10% : ++ 18-Carbamazépine 1% : ++	Tégrétol <sup>a</sup> Préviscan <sup>a</sup>
21	F	24/06/28	76	PEAG	39 - Primine : ++	Diltiazem 120 30% vas : ++ Diltiazem 120 30% eau : ++	24-Diltiazem : +	Diltiazem <sup>a</sup>
22	H	18/01/39	66	DRESS	10 - Baume du Pérou : ++ 12 - Alcools de laine : +	Préviscan 30% vas : +++ Préviscan 30% eau : +++	Tests négatifs	Préviscan <sup>a</sup>

## VI. ANALYSE DES RÉSULTATS

### A. Épidémiologie

#### 1. Age et sexe

Nous avons relevé tous les patients ayant été testés à l'aide de la batterie médicaments de janvier 2003 à mars 2005 soit 26 patients. Parmi ceux-ci, quatre ont été éliminés car leur dossier était incomplet : la chronologie et la description des symptômes étaient insuffisants et ne permettaient pas le classement dans une catégorie précise de diagnostic, ou la chronologie de la prise des médicaments n'était pas disponible, rendant impossible l'évaluation de l'imputabilité.

Sur les 22 patients inclus, 8 (36,4 %) étaient des hommes, et 14 (63,6 %) étaient des femmes.

L'âge moyen des patients était 53,2 ans, avec une moyenne d'âge plus élevée chez les hommes (62,3 ans) que chez les femmes (48 ans).

La majorité des toxidermies ont eu lieu chez des patients de plus de 50 ans (13 cas sur 22 soit 59,1 %). Pour les hommes, la moitié des patients avaient entre 60 et 69 ans. Pour les femmes, la courbe est plus étalée, avec des toxidermies survenant en moyenne un peu plus tôt (50 % des cas surviennent après 40 ans).

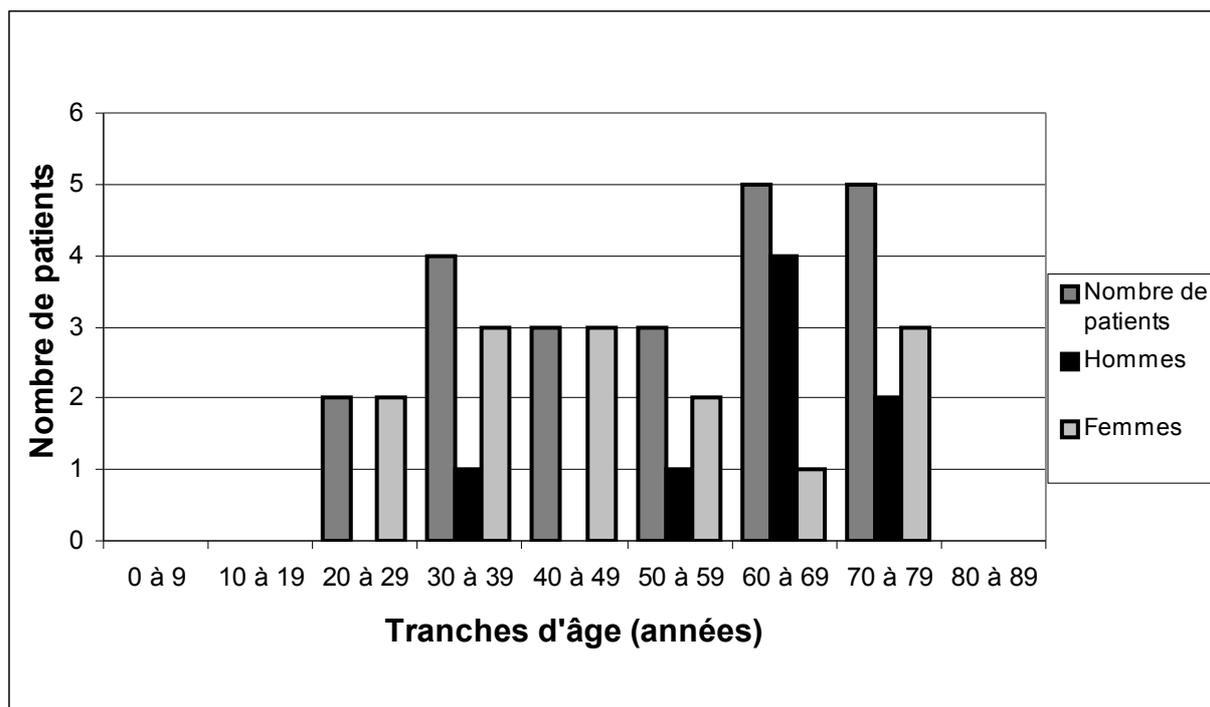


Figure 5 : Nombre de patients par tranche d'âge.

## 2. Antécédents de toxidermie

A l'interrogatoire, 11 patients ont déclaré avoir déjà présenté une ou plusieurs réactions suite à la prise de médicament, soit 50 % des patients.

Les médicaments les plus souvent mis en cause sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : 10 médicaments cités, dont 6 pour un même patient souffrant de crises d'asthme lors de la prise d'AINS. Deux autres patients décrivent des oedèmes de Quincke avec l'aspirine pour l'un, le Nifluril® (*acide niflumique*) pour l'autre.

La classe des antibiotiques est la deuxième citée avec 4 médicaments : 2 pénicillines, 1 céphalosporine et 1 macrolide.

Deux cas de réactions avec le Plaquenil® (*Hydroxychloroquine*) ont été recensés. Ce médicament ne fait pas partie des classes les plus fréquemment citées lors des études sur les toxidermies mais la survenue d'un prurit et d'une éruption cutanée sont considérés comme fréquents<sup>63</sup>.

Un cas d'intolérance cutanée suite à l'application de Bétadine® (*Povidone iodée*) est aussi reporté, mais il s'agit d'une allergie de contact plutôt que d'une toxidermie. Il n'existe pas de réaction croisée avec les produits de contraste iodés<sup>63</sup>.

Une patiente a présenté une toxidermie suite à la prise d'Oropivalone® (*Pivalate de tixocortol + Bacitracine*), due au pivalate de tixocortol.

Il est intéressant de noter le fait que deux patients aient présenté chacun une réaction d'intolérance à 7 médicaments différents.

Dans un cas, ce ne sont pas des réactions allergiques mais des réactions liées à la pharmacologie du médicament, ici avec la classe entière des AINS. Ces crises d'asthme sont liées à l'inhibition des cyclo-oxygénases COX1 et COX2 par les AINS, favorisant la formation des leucotriènes et diminuant le taux de prostaglandines bronchodilatatrices<sup>63</sup>.

Dans l'autre cas, les réactions ont intéressé plusieurs classes différentes : trois antibiotiques (deux pénicillines, une céphalosporine et un macrolide), deux AINS, et deux médicaments divers : Orgamétril® (*Lynestrenol* : contraceptif oral progestatif) et Oddibil (*Fumeterre* : produit de phytothérapie, cholérétique traditionnellement utilisé pour faciliter les fonctions d'élimination digestive).

Onze patients sur 22 ont des antécédents de toxidermie, soit 50 % des cas, ce qui illustre bien le fait qu'avoir déjà présenté une toxidermie médicamenteuse soit un facteur de risque pour la survenue d'une réaction avec un autre médicament.

### Remarques :

Lors de l'interrogatoire, les patients décrivent des éruptions cutanées suite à la prise de médicaments, mais le déroulement de ces réactions est rarement bien connu : la chronologie des événements (délai entre la prise médicamenteuse et la survenue de la réaction), et surtout la description clinique précise des lésions sont le plus souvent absentes. Pour le patient n°14, on décrit simplement des réactions à type d'urticaire, mais sans précision du ou des médicament(s) inducteur(s).

Le patient n°9 ayant présenté une PEAG suite à la prise d'Augmentin® (*amoxicilline + acide clavulanique*) décrit une précédente réaction allergique suite à la prise de Clamoxyl®, qui contient lui aussi de l'amoxicilline. Cette réaction sévère aurait donc pu être évitée si les antécédents de la patiente avaient été correctement recherchés.

## 0. Antécédents d'atopie

7 patients sur les 22 (31,8 %) rapportent une atopie personnelle et/ou familiale. 2 patients ont des antécédents personnels, 2 des antécédents familiaux, et 3 patients possèdent les deux. L'atopie se manifeste sous la forme d'un eczéma (3 patients), d'une rhinite allergique (3 patients) ou d'un asthme (1 patient).

L'atopie n'est pas considérée comme étant un facteur de risque de toxidermie. Cependant, un lien entre atopie et hypersensibilité aux AINS a déjà été démontré<sup>64,65</sup>.

## 0. Type de toxidermie

Parmi les pathologies présentées par les patients, on retrouve : 9 exanthèmes maculo-papuleux (40,9 %), 4 PEAG (Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée) (18,2 %), 4 DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) (18,2 %), 1 syndrome de Stevens-Johnson (4,5 %) et deux cas d'urticaire et/ou d'œdème (9,1%).

## 0. Délai de survenue et durée des symptômes

Le délai moyen entre la prise du médicament et la survenue de la toxidermie était de 7,4 jours, avec un intervalle minimum de quelques heures (réactions immédiates) et une durée maximale de plus d'un mois.

Il est intéressant de noter certaines différences selon les molécules. En effet, la Pyostacine® (*pristinamycine*) entraînait une réaction en 5,1 jours en moyenne alors que pour le Préviscan® (*fluindione*), le délai était plus proche d'un mois.

La durée moyenne des symptômes était d'environ quinze jours (durée comprise entre 10 et 20 jours pour 11 patients sur 22).

## **0. Résultats des patch-tests**

17 patients sur 22 ont présenté au moins un test positif pertinent par rapport à la réaction présentée, soit 77,3 %.

13 patients sur 22 ont eu au moins un patch test médicamenteux positif et pertinent, soit 59,1 %.

### **1. Patients n'ayant présenté aucun test positif**

5 patients n'ont présenté aucun test positif en rapport avec la réaction médicamenteuse, l'imputabilité médicamenteuse n'est donc basée que sur l'historique de leur réaction.

Le patient n°7 a pris deux antibiotiques avant sa toxidermie : du Zeclar® (*clarithromycine*) et de l'Augmentin® (*amoxicilline + acide clavulanique*). D'après la chronologie de la réaction, le médicament dont l'imputabilité est la plus grande est l'Augmentin®.

La patiente n°11 suivait aussi un traitement par Augmentin® au moment de la réaction. Devant l'éruption cutanée, le médecin a changé plusieurs fois d'antibiotique : Josacine® (*josamycine*) puis Pyostacine® (*pristinamycine*), ce qui rend difficile l'imputation de la réaction à un médicament précis. L'Augmentin® semble être le médicament le plus en cause car l'exanthème a débuté pendant ce traitement. Mais la responsabilité de la Pyostacine® ne peut pas être exclue du fait de l'éruption décrite par la patiente après dix jours de traitement.

Les médicaments incriminés pour la patiente n°14 sont aussi des antibiotiques : l'Augmentin® de nouveau, l'Oflocet® (*ofloxacine*) et le Ciflox® (*ciprofloxacine*). L'Augmentin® est le médicament le plus imputable car le patient a repris de l'Oflocet® sans aucun problème.

L'urticaire de la patiente n°15 est plus probablement lié à la prise de Myolastan® (*tetrazepam*) et non au Bi-Profénid® (*kétoprofène*), car la patiente a déjà présenté une première réaction suite à la prise de Myolastan®.

Les deux médicaments pris par la patiente n°17 lors de son exanthème maculo-papuleux étaient l'amoxicilline et le paracétamol. L'amoxicilline est la cause la plus probable car les réactions avec le paracétamol sont rares. De plus, même si nous ne disposons pas de cette information, nous pouvons supposer que la patiente a déjà eu l'occasion de reprendre du paracétamol sans présenter de nouvelle réaction.

## 2. Patients pour lesquels l'imputabilité a été modifiée par la pratique des tests

Chez quatre patients sur 22, soit 18,2 % des patients, les tests on en fait révélé une **allergie de contact**. La sémiologie des réactions présentées par ces patients évoquait une toxidermie, avec imputabilité probable d'un médicament. Les tests ont permis d'écarter ce diagnostic et de révéler une allergie de contact.

Pour la patiente n°2, l'eczéma de contact suite à l'application de Zovirax® (*aciclovir*) était suspecté. Cependant, l'extension des lésions au niveau du tronc et des cuisses pouvait faire soupçonner la responsabilité de la Josacine® (*josamycine*). La positivité du test au Zovirax®, même si elle est faible (+?) confirme cette sensibilisation de contact, d'autant plus que les tests avec la Josacine® et avec plusieurs macrolides issus de la batterie médicaments (érythromycine à 1 % et 10 %, spiramycine et clarithromycine) sont tous négatifs. Des tests avec les  $\beta$ -lactames ont aussi été effectués : ils sont tous négatifs, permettant l'utilisation ultérieure de ces molécules chez la patiente.

Les patch-tests ont permis d'innocenter la classe des macrolides chez cette patiente, en évitant ainsi de priver la patiente d'une classe d'antibiotique qui aurait pu lui être très utile plus tard.

Les cas d'eczéma de contact à la crème Zovirax® sont relativement rares, mais ils ont été décrits, et les tests épicutanés ont montré que la réaction pouvait être due à l'aciclovir lui-même ou à l'un des excipients de la préparation (alcool cétostéarylique, propylène glycol ou un de ses sels ou esters : excipients à effet notoire<sup>63</sup>).

La patiente n°4 a présenté un eczéma et un œdème péri-bucal. Les patch-tests ont permis de mettre en évidence la responsabilité de l'Hexomédine® transcutanée (*hexamidine*) utilisé par voie topique (patch-test franchement positif, voire même pustuleux : +++), et d'innocenter les autres médicaments pris à la même période, en particulier une pénicilline : le Bristopen® (*oxacilline*).

L'Hexomédine® transcutanée est une solution hydro-alcoolique, ce qui facilite le processus de sensibilisation. Les lésions sont papuleuses et diffusent à partir du point d'application. La régression est souvent lente à l'arrêt du médicament. La préparation commerciale contient aussi du propylène glycol, excipient à effet notoire pouvant provoquer un eczéma de contact<sup>63</sup>.

La patiente n°10 a présenté un exanthème maculo-papuleux pendant un traitement par érythromycine, prescrit suite à un début d'éruption sur les avant-bras. Les tests n'ont été positifs que pour le Betneval® crème (*bétaméthasone*), sans aucun test positif pour l'érythromycine (forme commerciale ou batterie médicaments), ni pour aucun des autres macrolides testés dans la batterie médicaments (spiramycine et clarithromycine). La réaction observée était en fait due à une aggravation de l'éruption initiale par allergie de contact à un dermocorticoïde.

Les dermatites de contact avec les dermocorticoïdes sont bien connues et ont une prévalence de 0,2 à 5,98 % selon les études<sup>66</sup>. Les corticoïdes utilisés par voie topique ont été divisés en quatre classes A, B, C et D, en fonction de leurs parentés structurales et des réactions croisées observées. Les dermatites de contact sont le plus souvent associées avec l'hydrocortisone (groupe A, avec réactivité croisée

fréquente avec le pivalate de tixocortol) et le budésonide (groupe B). La bétaméthasone est un corticoïde du groupe C, comprenant entre autres la dexaméthasone. Il est donc important d'éviter tous les dermocorticoïdes du groupe C chez ce patient pour éviter toute sensibilisation croisée.

Le Betneval® crème contient aussi un excipient à effet notoire, le chlorocrésol, qui peut provoquer des réactions d'allergie<sup>63</sup>.

Le patient n°12 présentait une réaction assez atypique. En effet, il présentait une réaction eczématiforme diffuse depuis un traitement par deux fluoroquinolones : la Noroxine® (*norfloxacin*) et le Ciflox® (*ciprofloxacin*). Une photosensibilisation était aussi suspectée du fait de poussées saisonnières.

Les tests ont uniquement relevé des sensibilisations aux produits appliqués sur les lésions par le patient, ce qui peut expliquer leur persistance. Des patch-tests positifs au Practazin® (*spironolactone* + *altizide*) ont aussi été relevés, mais la spironolactone est bien connue pour donner des réactions positives par irritation ce qui rend l'interprétation de ce test difficile. On a quand même pu noter une amélioration des lésions depuis l'arrêt de ce médicament.

Il est malgré tout important de rappeler que la négativité des tests ne permet pas d'écartier de façon certaine la responsabilité du médicament dans la toxidermie. Il est donc nécessaire de conseiller la plus grande prudence lors de la réintroduction du ou des médicaments soupçonnés, et de pratiquer des tests de provocation dans un environnement médicalisé en cas d'antécédents de réaction sévère.

## **0. Patients ayant présenté des tests positifs avec les médicaments**

### **a) Positivité des tests**

13 patients ont présenté des tests positifs avec au moins un médicament en rapport avec la toxidermie, soit 59,1 %.

19 molécules ont été testées positivement chez ces 13 patients : 3 ont présenté des réactions croisées avec des molécules de la même classe et 3 autres ont présenté des réactions avec plusieurs molécules.

### **Tests positifs avec une molécule hors de la batterie médicaments**

4 patients ont présenté des tests positifs à un médicament qui n'était pas présent dans la batterie.

La patiente n°2 a présenté un test franchement positif (+++) au pivalate de tixocortol présent dans la batterie standard. Ce produit est un corticoïde fréquemment utilisé par voie topique. Ici, il éclaire la responsabilité de l'Oropivalone® pastilles (*pivalate de tixocortol* + *bacitracine*) prise au moment de la réaction, en même temps que la Rovamycine® (*spiramycine*). La patiente a aussi présenté un test + à la Rovamycine® sous sa forme commerciale diluée dans l'eau, mais le test était négatif dans la vaseline et avec la spiramycine de la batterie médicaments. La

responsabilité de la Rovamycine® dans la réaction est douteuse, du fait du dermatographe présenté par la patiente.

Les tests du patient n°16 étaient positifs (++) avec les comprimés de Surbronc® (*ambroxol*) dans la vaseline et dans l'eau. Les allergies à l'ambroxol semblent être peu fréquentes. Des cas de réactions cutané-muqueuses (érythème, rash, prurit, urticaire) et de très rares cas de réactions anaphylactoïdes ont été décrits<sup>63</sup>. Cependant, seul un cas d'allergie de contact avec l'ambroxol a déjà été publié<sup>67</sup>. Les tests ont aussi été positifs avec la Pyostacine® (*pristinamycine*) comprimés et la pristinamycine de la batterie médicaments.

Le patient n°20 a présenté des tests fortement positifs (+++) avec le Préviscan® (*fluindione*). Les tests ont aussi été positifs avec le Tégrétol® (*carbamazépine*) et la carbamazépine de la batterie médicaments.

Les tests du patient n°22 ont aussi été très positifs avec le Préviscan® (+++).

### **Tests positifs avec une molécule présente dans la batterie médicaments**

10 patients ont présenté des patch-tests positifs pour 15 principes actifs.

Cependant, toutes les molécules ayant entraîné des patch-tests positifs chez nos patients ne sont pas présentes dans cette batterie, ce qui pose le problème de l'exhaustivité de la batterie et du choix des molécules à inclure, sachant qu'il est impossible de les prévoir toutes.

9 molécules différentes de la batterie médicaments ont entraîné des patch-tests positifs.

7 seulement sont responsables de la toxidermie : trois patients ont présenté chacun deux patch-tests positifs à deux molécules différentes, traduisant ainsi la présence de réactions croisées. Il s'agissait pour deux patients de patchs positifs avec l'amoxicilline et l'ampicilline. Le dernier patient présentait un patch-test positif à la ciprofloxacine et un patch test positif à l'ofloxacine.

Sur les 15 patchs tests positifs avec une molécule présente dans la batterie médicaments, 12 étaient des antibiotiques, soit 80 %.

La pristinamycine est la molécule la plus fréquemment positive avec 5 cas sur 5, suivie par l'amoxicilline avec deux cas.

Si on ajoute les patients ayant présenté des tests négatifs, l'amoxicilline passe première dans l'ordre de fréquence des toxidermies, devant la pristinamycine.

Le médicament incriminé dans la survenue de la toxidermie était présent dans la batterie médicaments pour 12 patients sur 22, soit 54,5 % des cas.

Les tests ont été positifs à la fois avec la forme commerciale du médicament et avec la molécule prise dans la batterie médicaments dans 10 cas sur 12 (83,3 %). Dans deux cas, les tests effectués avec la forme commerciale du médicament ont été positifs alors que ceux effectués à l'aide de la batterie médicaments sont restés négatifs. Cependant le cas de la patiente n°6 reste douteux : le test à la Rovamycine® n'a été positif que dans l'eau et pas dans la vaseline. De plus, la patiente présentait un dermographisme qui a pu fausser les résultats des tests.

Molécule	Patch positif molécule commerciale	Patch positif batterie médicaments	Résultat	Pourcentage
Pristinamycine	5	4	4 / 5	80 %
Ampicilline	2	2	2 / 2	100 %
Amoxicilline	2	2	2 / 2	100 %
Norfloxacine	1	1	1 / 1	100 %
Ciprofloxacine	1	1	1 / 1	100 %
Tétrazépam	1	1	1 / 1	100 %
Carbamazépine	1	1	1 / 1	100 %
Diltiazem	1	1	1 / 1	100 %
Spiramycine	1 douteux	0	0 / 1	0 %

**Tableau 9 :** Étude : Résultats des tests selon la molécule.

Cinq patients ont été testés avec la pristinamycine à deux concentrations différentes : 1 % et 10 %. Dans tous les cas, les résultats ont été identiques avec les patchs dosés à 1 % et à 10 %.

Le patient n°1 n'a présenté aucun patch-test positif avec le principe actif, mais a eu des réactions faiblement positives avec la forme commerciale du médicament (+?).

Les quatre autres patients ont présenté des réactions positives à la fois avec la forme commerciale et la molécule présente dans la batterie médicaments. Les résultats ont été identiques avec les deux concentrations présentes dans la batterie médicaments, avec une même intensité de la réaction.

Les résultats étant les mêmes quelle que soit la dilution de la pristinamycine, il semble préférable d'utiliser la concentration la plus faible possible pour éviter toute réaction d'irritation. Les patchs contenant la pristinamycine diluée à 1 % sont donc probablement les plus indiqués pour la pratique des tests. Une étude portant sur plus de sujets serait malgré tout préférable pour confirmer cette affirmation, car notre échantillon de patient est limité.

Un patient a été testé avec la carbamazépine diluée à 1 % et à 10 % dans la vaseline. Les résultats sont identiques pour les deux concentrations ce qui suggère l'utilisation de la plus faible d'entre elles. Cependant des tests chez un plus grand nombre de sujets seraient nécessaires pour confirmer cette observation.

## b) Comparaison entre les résultats obtenus avec la forme commerciale et la batterie médicaments

Les tests avec la forme commerciale du médicament n'ayant pas été faits chez tous les patients, la comparaison des résultats entre le test de la forme commerciale et la molécule de la batterie médicaments n'est possible que pour 9 patients sur douze.

Les patients peuvent être répartis entre 3 groupes différents :

N°patient	Forme commerciale	Batterie médicaments
Patients ayant présenté des réactions identiques avec les deux tests		
N°5	Pyostacine® 30 % vaseline : J5 ++ Pyostacine® 30 % eau : J5 ++	Pristinamycine 10 % : J5 ++ Pristinamycine 1 % : J5 ++
N°19	Myolastan® 30 % vaseline : J5 ++ Myolastan® 30 % eau : J5 ++	Tétrazépam 10 % : J5 ++
Patients ayant des tests positifs, mais avec des discordances selon les tests		
N°8	Clamoxyl® 30 % vaseline : J5 + Clamoxyl® 30 % eau : J5 +	Amoxicilline 10 % : J5 +?
N°16	Pyostacine® 30 % vaseline : J5 ++ Pyostacine® 30 % eau : J5 ++	Pristinamycine 10 % : J5 + Pristinamycine 1 % : J5 +
N°18	Pyostacine® 30 % vaseline : J5 ++ Pyostacine® 30 % eau : J5 ++	Pristinamycine 10 % : J5 +? Pristinamycine 1 % : J5 +?
N°20	Tégrétol® 30 % vaseline : J5 +++ Tégrétol® 30 % eau : J5 +++	Carbamazépine 10 % : ++ Carbamazépine 1 % : ++
N°21	Diltiazem® cp 30 % vaseline : J5 ++ Diltiazem® cp 30 % vaseline : J5 ++	Diltiazem® 10 % : J5 +
Patients ayant des tests positifs avec la forme commerciale mais négatifs avec la batterie médicaments		
N°1	Pyostacine® 30 % vaseline : J5 +? Pyostacine® 30 % eau : J5 +?	Pristinamycine 10 % : J5 - Pristinamycine 1 % : J5 -
N°6	Rovamycine® 30 % vaseline : J5 - Rovamycine® 30 % eau : J5 +	Spiramycine 10 % : J5 -

**Tableau 10 :** Étude : Comparaison des résultats obtenus avec la forme commerciale du médicament et avec la batterie médicaments.

Dans tous les cas où l'intensité de la réponse a été différente, les patchs pratiqués avec la forme commerciale du médicament ont été plus fortement positifs que ceux faits à l'aide de la batterie commerciale.

Cette différence de réaction s'explique probablement par le fait que les tests faits à partir de la batterie médicaments étaient moins concentrés que ceux faits à l'aide des produits commerciaux.

Les tests du patient n°1, qui sont positifs avec la pristinamycine sous sa forme commerciale (Pyostacine®) et négatifs avec le principe actif pur sont un peu gênants, mais comme ils sont faiblement positifs, on peut penser qu'il s'agit plus d'un problème de reproductibilité des tests que d'un problème de concentration.

Si on met de côté ce patient, le fait que les tests soient positifs avec la molécule dosée à 1 % nous montre qu'une baisse de la concentration utilisée pour les formes commerciales serait probablement souhaitable pour diminuer le risque d'irritation induit par les patchs.

Il ne faut pas négliger non plus la possibilité, même faible, d'une sensibilisation à l'un des excipients de la forme commerciale du médicament. C'est pourquoi il semble indispensable de tester la forme commerciale en même temps que le principe actif.

Certains auteurs recommandent de tester aussi tous les excipients présents dans la formulation commerciale du médicament. Ces tests n'ont pas été faits dans notre étude.

## Résultats selon la pathologie

Pathologie	Nbre de patients	Imputabilité confirmée par les patchs	%
EMP	9	5	55,5
PEAG	4	4	100
DRESS	4	4	100
Eczéma	2	2	100
Stevens-Johnson	1	1	100
Urticaire et œdème	2	1	50
TOTAL	22	17	77,2

**Tableau 11 :** Étude : Confirmation de l'imputabilité médicamenteuse par les patchs selon la pathologie.

Pathologie	Nombre total de patch-tests positifs	Nbre de patch-tests positifs dans la batterie médicaments
EMP	5	3
PEAG	4	3
DRESS	4	3
Eczéma	2	0
Stevens-Johnson	1	1
Urticaire et œdème	1	0
TOTAL	17	10

**Tableau 12 :** Étude : Résultats obtenus avec la batterie médicaments selon la pathologie.

## VII. DISCUSSION

### A. Selon la pathologie

Notre étude a recensé 13 patch-tests positifs sur 22 patients, soit un pourcentage de patch-tests positifs de 77,2 %. Chez quatre patients, les tests ont en fait révélé une hypersensibilité de contact, le taux de patch-tests positifs dans les toxidermies est donc de 13 sur 22 soit 59,1 %.

Ce résultat est plus élevé que les données de la littérature. En effet, l'étude d'OSAWA *et al.*<sup>54</sup> publiée en 1990 et comprenant 197 patients retrouve un taux bien inférieur : 31,5 %. BARBAUD *et al.*<sup>50</sup>, eux retrouvent 43 % de patch-tests et photopatch-tests positifs dans une étude effectuée sur 72 patients. Une étude plus récente effectuée sur 108 patients a montré un taux de positivité de 50 %.

Cependant, la thèse de GwénoLine MARTIN<sup>59</sup>, soutenue en 1999 a trouvé un taux encore plus élevé que notre étude : 80 % de patch-tests positifs dans une étude effectuée sur un échantillon plus faible de 25 patients.

Les résultats varient selon les études en fonction de la sélection des patients. En effet, les patch-tests explorent essentiellement les réactions d'hypersensibilité retardée. Les tests sont beaucoup moins fréquemment positifs avec les réactions d'hypersensibilité immédiate comme les urticaires. Les taux de positivité des tests sont logiquement plus élevés lorsqu'on porte une plus grande attention à la sélection des patients et qu'on teste plutôt les réactions d'hypersensibilité retardée vraie, comme les PEAG, ou les exanthèmes maculo-papuleux par exemple.

L'étude de BARBAUD *et al.*<sup>50</sup> montre bien ce phénomène avec 59 % de patch-tests positifs chez les patients ayant présenté un exanthème maculo-papuleux (16 patients sur 27), et seulement 11 % de tests épicutanés positifs chez les patients présentant une urticaire ou un angio-œdème (2 patients sur 18).

Selon de nombreux auteurs, les patch-tests sont plus fréquemment positifs pour certaines pathologies comme l'eczéma généralisé, les exanthèmes maculo-papuleux, les PEAG ou l'érythème pigmenté fixe. D'autres pathologies comme l'urticaire, les toxidermies bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell) et les vascularites donnent moins souvent des résultats positifs<sup>49,50</sup>.

L'étude de WOLKENSTEIN *et al.*<sup>68</sup> faite sur un échantillon de 59 personnes montre bien ce phénomène. En effet, sur 22 cas de toxidermies bulleuses (11 syndromes de Stevens-Johnson et 11 syndromes de Lyell), seuls deux patch-tests se sont révélés positifs (9,1 %). En revanche, les tests pratiqués sur les 14 patients ayant présenté une PEAG ont été positifs dans 7 cas soit 50 %. Pour les 23 autres patients atteints de toxidermies diverses (exanthème maculo-papuleux, érythrodermie, dermite exfoliative), les patch-tests ont été positifs pour 6 patients soit 26 % des cas.

L'étude permet de conclure que la proportion de tests positifs pertinents est significativement plus élevée chez les patients atteints de PEAG que chez les patients atteints d'un syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell.

Dans notre étude, tous les patients atteints de PEAG ont eu des patch-tests positifs, ce qui confirme les données de la littérature.

Notre étude ne comportant qu'un seul syndrome de Stevens-Johnson, le fait que les patchs aient été positifs ne permet pas de conclure sur la fréquence de positivité des tests.

Un seul des deux patients atteints d'urticaire a présenté des tests positifs, ce qui est en accord avec le fait que les urticaires donnent moins souvent des patch-tests positifs.

Les deux patients atteints d'eczéma ont eu des patch-tests positifs, ce qui est aussi en accord avec les données publiées.

Les patch-tests ont été positifs dans 5 cas d'exanthèmes maculo-papuleux sur 9, soit 55,5 %, ce qui est supérieur aux études de WOLKENSTEIN *et al.*<sup>68</sup> et de LAMMINTAUSTA *et al.*<sup>69</sup> qui retrouvent respectivement 26 % et 10,8 % de patch-tests positifs, mais est en accord avec l'étude de BARBAUD *et al.*<sup>53</sup> qui retrouve 59%. Cependant, la faible taille de notre échantillon nous permet difficilement de conclure.

## **B. Selon la molécule**

### **1. La pristinamycine**

La pristinamycine est la molécule la plus fréquemment incriminée dans cette étude : 5 cas sur 22, soit 22,7 %. Il s'agissait de deux cas d'exanthème maculo-papuleux, d'un DRESS, d'une PEAG, et d'un syndrome de Stevens-Johnson.

Dans tous les cas (5/5 soit 100 %), le diagnostic a été confirmé par des patch-tests positifs.

Les patch-tests effectués à l'aide des comprimés broyés et dispersés à 30 % dans l'eau et la vaseline ont été positifs chez les cinq patients. Les patch tests effectués à partir de la batterie médicaments, utilisant de la pristinamycine dosée à 1 et 10 % n'ont été positifs que dans quatre cas sur cinq. Le cas négatif avec la batterie médicaments est peut-être dû à une concentration insuffisante en pristinamycine, mais on peut aussi penser à un problème de reproductibilité. On peut quand même remarquer que pour les quatre cas positifs, les tests ont été positifs sans différences d'intensité de la réaction entre les patchs dosés à 1 % et ceux dosés à 10 %.

La pristinamycine est un antibiotique de la classe des synergistines. Les données concernant la fréquence des réactions allergiques à la pristinamycine sont assez limitées car elle n'est pas commercialisée aux États-Unis, ni en Angleterre, ni dans les pays scandinaves.

En France, 3 synergistines sont ou ont été commercialisées :

- la Pyostacine®, *pristinamycine*, comprimés pour voie orale
- la Staphylomycine®, *virginiamycine*, pommade et formes orales (aujourd'hui retirée du marché)
- le Synercid®, *quinupristine et dalfopristine*, forme injectable.

La pristinamycine est composée d'un mélange de deux composants : une macrolactone polyinsaturée, la pristinamycine II<sub>A</sub>, et un hexadepsipeptide cyclique, la pristinamycine I<sub>A</sub><sup>70</sup>. La pristinamycine II<sub>A</sub> est aussi l'un des constituants de la virginiamycine. Quant au Synercid®, il contient de la dalfopristine qui est un dérivé structuralement proche de la pristinamycine II<sub>A</sub>, et de la quinupristine qui est un dérivé de la pristinamycine I<sub>A</sub>.

Les données de la littérature confirment la forte fréquence de positivité des patch-tests à la pristinamycine.

Les premiers cas d'hypersensibilité à la pristinamycine ont été publiés en 1988 par BERNARD *et al.*<sup>71</sup> : ils décrivaient trois cas d'exanthème maculo-papuleux survenus suite à la prise de pristinamycine par voie orale. Dans les deux premiers cas, les patients présentaient des antécédents d'eczéma de contact après l'application de virginiamycine topique. Ces cas correspondent à un eczéma endogène, dû à une sensibilisation par voie topique et survenant suite à l'administration du médicament par voie générale.

Les patch-tests se sont révélés positifs dans les deux premiers cas, à la fois avec la pristinamycine et avec la virginiamycine. Les patch-tests du troisième patient étaient négatifs.

L'article de MICHEL *et al.* de 1996<sup>72</sup> présente des cas similaires avec 4 patients ayant eu une toxidermie de type eczéma suite à la prise par voie orale de pristinamycine (3 cas), ou de virginiamycine (1 cas). Les quatre patients présentaient une sensibilisation suite à l'utilisation de virginiamycine topique. Tous les patch-tests étaient nettement positifs (++ voire +++) à la virginiamycine. Les deux patients testés avec la pristinamycine ont eu des tests positifs.

MAYENCE *et al.*, dans leur article de 1999<sup>73</sup>, étudient la valeur des patch-tests dans l'exploration des éruptions due à la pristinamycine. 11 patients, parmi lesquels quatre présentaient des antécédents de dermite de contact à la virginiamycine, ont subi des patch-tests préparés à l'aide de comprimés écrasés de Pyostacine®, dilués à 20 % dans la vaseline et dans l'eau.

9 patients sur 11 ont présenté des patch-tests positifs, à la fois dans l'eau et la vaseline : 3 patch-tests positifs sur 5 cas d'exanthème maculo-papuleux, 3 sur 3 cas d'eczéma et 3 sur 3 cas de PEAG.

L'étude la plus intéressante a été publiée par BARBAUD *et al.* en 2004<sup>70</sup>, car elle présente le plus grand échantillon de patient : 29 cas. De plus, elle explore les réactions croisées entre les synergistines.

L'étude présente 18 cas d'exanthème maculo-papuleux, 9 cas d'érythrodermie, un angio-œdème et un syndrome de Stevens-Johnson.

Les patch-tests ont été positifs dans 20 cas sur 29, confirmant ainsi la valeur de ces tests dans l'exploration des toxidermies à la pristinamycine. 9 tests ont été positifs avec la virginiamycine (dont deux malgré un test négatif à la pristinamycine), et deux tests ont été positifs avec le Synercid® (chez des patients ayant déjà un test positif avec la pristinamycine).

Lorsque les patch-tests étaient négatifs, des prick-tests et des tests intradermiques ont été pratiqués, permettant de découvrir 7 nouveaux cas positifs, dont 5 cas avec le Synercid®, ce qui donne au total 7 réactions croisées entre la Pyostacine® et le Synercid® sur 29 patients.

L'étude met en lumière le risque de réactions croisées entre les synergistines : 9 cas sur 22 avec la virginiamycine et 7 cas sur 8 avec le Synercid®. Considérant la très grande analogie de structure entre les différentes synergistines, les auteurs recommandent l'éviction systématique de tous les médicaments de la classe en cas d'allergie à la pristinamycine.

Il est intéressant de noter que dans cette étude, un patch-test avec la pristinamycine dosée à 1 % est resté négatif alors que le patch dosé à 10 % était positif. Le dosage à 1 % n'est peut-être pas suffisant pour obtenir des tests positifs.

Dans notre étude, nous n'avons pas noté de différence entre les tests à 1 et à 10 %. Si on regarde la majorité des patients, on peut penser que la concentration la plus faible en pristinamycine (1 %) est suffisante pour la pratique des tests. Cependant le patient n°1 a présenté des tests négatifs avec la batterie médicaments alors qu'ils étaient faiblement positifs avec la forme commerciale du médicament écrasée et diluée à 30 % dans la vaseline ou dans l'eau. Il est donc nécessaire de faire les tests sur un plus grand nombre de patients pour avoir un avis définitif sur la question.

Dans notre étude, nous avons relevé deux cas d'exanthème maculo-papuleux, un DRESS, une PEAG, et un syndrome de Stevens-Johnson. La littérature relève essentiellement des cas d'exanthème maculo-papuleux et d'eczéma endogène<sup>70,71,73</sup>, certains cas de PEAG ont aussi été cités<sup>73</sup>. Plusieurs études ont aussi parlé de syndromes de Stevens Johnson<sup>70</sup>, dont un cas mortel, en partie dû à la faible imputabilité de la pristinamycine parmi plusieurs autres médicaments<sup>74</sup>.

Nous avons relevé un cas de DRESS dans notre étude. A ce qu'il semble, aucun cas de DRESS à la pristinamycine n'a été publié dans la littérature, il est donc possible que nous décrivions le premier cas dans cette thèse. Cependant, l'étude de BARBAUD *et al.*<sup>70</sup> relève 9 cas d'érythrodermie. En l'absence de plus d'information il est difficile de savoir s'ils présentaient des symptômes en association avec un DRESS (éosinophilie et des symptômes généraux).

Plusieurs études de la littérature ont utilisé des sujets témoins pour démontrer la spécificité des tests : BARBAUD *et al.*<sup>70</sup> ont testé 12 sujets avec la pristinamycine, MAYENCE *et al.*<sup>73</sup> en ont utilisé 30, et MICHEL *et al.*<sup>72</sup> ont testé 10 sujets témoins avec la pristinamycine et 30 sujets avec la virginiamycine. Aucun test positif n'a été relevé pour aucun des témoins dans ces études, ce qui témoigne de l'excellente spécificité des patch-tests dans l'exploration des toxidermies dues à la pristinamycine.

## Les $\beta$ -lactames

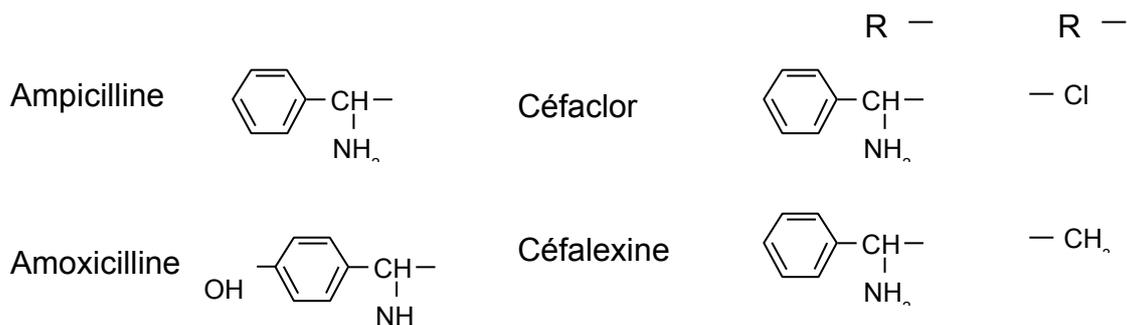
Dans notre étude, les patients n°8 et 9 ont présenté des patch-tests positifs avec l'ampicilline et l'amoxicilline. Des pénicillines ont été soupçonnées d'être la cause des toxidermies de quatre autres patients pour lesquels les tests ont tous été négatifs. La responsabilité de l'Augmentin® (*amoxicilline + acide clavulanique*) a été évoquée dans trois cas, avec un doute dans l'un des cas sur la responsabilité associée de la pristinamycine. Un autre cas a incriminé l'amoxicilline seule. Très peu de cas d'allergie vraie à l'acide clavulanique ont été recensés, on peut donc supposer que l'amoxicilline est la molécule en cause dans tous ces cas.

L'amoxicilline est une pénicilline du groupe des aminopénicillines ou pénicillines A, qui comprend aussi l'ampicilline, la métampicilline, la pivampicilline et la bacampicilline.

Nous avons donc obtenu 2 patch-tests positifs sur 6 cas, soit 33,3 % de réactions positives, ce qui est inférieur aux chiffres donnés en général par la littérature. OSAWA *et al.*<sup>54</sup> et BARBAUD *et al.*<sup>53</sup> ont respectivement retrouvé 41,4 % et 42,9% de patch-tests positifs aux  $\beta$ -lactames. LISI *et al.*<sup>75</sup> ont obtenu 20,8 % de patch-test positifs chez les 101 patients ayant une histoire de réaction cutanée suite à la prise de médicaments appartenant à la classe des  $\beta$ -lactames.

Les réactions d'hypersensibilité induites par les  $\beta$ -lactames sont variées : réaction cutanée mineure (éruption morbiliforme ou maculo-papuleuse), urticaire, prurit, fièvre, érythème polymorphe, maladie sérique, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, gêne respiratoire (dyspnée), bronchospasme, oedème de Quincke (ou angio-oedème), choc anaphylactique<sup>63</sup>. Des cas de PEAG ont aussi été publiés dans la littérature<sup>76,77</sup>.

Les deux patients de notre étude ont présenté une réaction croisée entre l'amoxicilline et l'ampicilline. En effet, ces deux molécules appartiennent à la classe des pénicillines A et leur structure chimique est très proche.



**Figure 6 :** Structure chimique des chaînes latérales des pénicillines.

Dans les réactions d'hypersensibilité retardée, les lymphocytes T reconnaissent à la fois le noyau  $\beta$ -lactame et la chaîne latérale<sup>51</sup>, mais c'est cette dernière qui est plus particulièrement responsable de la sensibilisation, comme l'illustre le fait que 70 % des patients présentant cette sensibilisation ne donnent pas de tests positifs avec la benzylpénicilline (patch-tests et/ou tests intra-dermiques).

La reconnaissance associée du noyau  $\beta$ -lactame et de la chaîne latérale explique le peu de réactions croisées recensées entre l'ampicilline et le céfaclor et la céfalexine qui possèdent pourtant la même chaîne latérale.

LISI *et al.*<sup>75</sup> ont recensé 22,8 % de réactions croisées entre les  $\beta$ -lactames, avec une plus grande fréquence pour l'ampicilline et l'amoxicilline.

Des réactions croisées peuvent aussi avoir lieu entre l'amoxicilline, l'ampicilline et d'autres aminopénicillines comme la pipéracilline<sup>78</sup>, ou la bacampicilline<sup>75</sup>.

Du fait de leur structure chimique très proche, des réactions croisées entre pénicillines et céphalosporines ont été fréquemment publiées<sup>79</sup>. Le taux de réactions croisées est évalué entre 5 et 10 %<sup>63</sup>.

Dans notre étude, lorsqu'une pénicilline était suspectée d'avoir causé une toxidermie, nous testions plusieurs molécules apparentées dans la batterie médicaments : la pénicilline G, l'ampicilline, l'amoxicilline, la dicloxacilline et une céphalosporine : le céfotaxime.

Pour les deux patients ayant présenté une toxidermie à l'amoxicilline et ayant eu des patch-tests positifs, les patch-tests ont aussi été positifs avec l'ampicilline. Cependant, les patchs avec les autres molécules de la classe (hors pénicillines A) sont tous restés négatifs.

SACHS *et al.*<sup>80</sup> ont utilisé les tests cutanés associés aux tests *in vitro* (test de transformation des lymphocytes) pour explorer les réactions d'hypersensibilité

croisée aux aminopénicillines. Au lieu de faire un test de provocation avec la molécule suspectée, ils ont décidé de ne tester que les molécules dont les tests *in vivo* et *in vitro* étaient négatifs. Ils ont pu ainsi pratiquer des tests de provocation avec un risque moindre pour le patient. Ces tests ont permis de s'assurer que toutes les molécules de la classe n'induisaient pas de réaction. L'utilisation de certaines molécules appartenant à la classe des pénicillines et des céphalosporines a donc pu être de nouveau autorisée, ce qui a évité de se priver d'une classe entière d'antibiotiques qui aurait pu être utile plus tard.

L'étude de TORRES *et al.*<sup>81</sup> a étudié la positivité des patch-tests par rapport aux tests intra-dermiques pour les aminopénicillines. 20 patients ayant des tests intradermiques positifs à l'ampicilline et à l'amoxicilline ont été testés par des patch-tests à l'amoxicilline et l'ampicilline. Les patch-tests ont été positifs avec les deux molécules chez 18 patients sur 20, ce qui montre une très bonne sensibilité des patch-tests par rapport aux tests intra-dermiques. L'étude montre aussi une bonne corrélation entre le niveau de positivité des patchs (++ ou +++) et le diamètre de la réaction obtenue avec les tests intra-dermiques.

Cependant, les tests intra-dermiques ont entraîné la ré-émergence de la toxidermie chez un patient (rash sur les jambes), contrairement aux patch-tests qui n'ont provoqué aucun effet indésirable. Les biopsies effectuées n'ont pas montré de différence entre les deux tests. Même si les tests-intradermiques sont plus sensibles, les patch-tests sont plus intéressants en première intention du fait de leur innocuité. Les tests intra-dermiques peuvent être pratiqués ensuite en cas de négativité des tests, pour limiter le risque de réinduction de la toxidermie.

BARBAUD *et al.*<sup>53</sup> ont testé 85 sujets témoins avec des  $\beta$ -lactames, dont 59 avec l'amoxicilline, et aucun ne s'est révélé être positif, ce qui démontre une très bonne spécificité des patch-tests aux  $\beta$ -lactames.

## 0. Les quinolones

Dans notre étude, le patient n°13 a présenté une PEAG à la suite d'un traitement par ciprofloxacine, antibiotique de la classe des fluoroquinolones.

Nous n'avons pas effectué de photopatch-tests chez ce patient car rien n'indiquait une photosensibilisation. Le patient n°12 n'a pas été testé non plus, malgré une suspicion de photo aggravation des lésions, car plusieurs arguments faisaient douter d'une photosensibilisation (la dermatose respectait des zones exposées et touchait des zones non exposées, de plus elle persistait pendant l'hiver).

Les quinolones sont majoritairement connues pour donner des réactions d'hypersensibilité immédiate : de 0,4 à 2 %, comprenant érythème, prurit, rash cutané et choc.

Cependant, quelques cas d'hypersensibilité retardée aux quinolones ont été publiés : HAUSERMANN *et al.*<sup>82</sup> en particulier ont publié un cas de PEAG induite par la ciprofloxacine, confirmée par des patch-tests positifs. Un cas d'allergie retardée à la moxifloxacine a aussi été publié en 2002<sup>83</sup>. RODRIGUEZ-MORALES *et al.*<sup>84</sup> ont aussi publié un cas d'érythème pigmenté fixe à la ciprofloxacine, avec un patch test positif.

Le patient de notre étude, le patient a présenté deux patch-tests positifs : un avec la ciprofloxacine, molécule incriminée dans la toxidermie, et un avec la norfloxacine, ce qui montre une réactivité croisée entre les deux molécules.

GONZALEZ *et al.*<sup>85</sup> ont étudié les réactions d'allergie croisée entre les différentes molécules de la famille des quinolones, dans les réactions d'hypersensibilité de type I.

6 patients ayant présenté une toxidermie à une quinolone ont subi des prick-tests et des tests intra-dermiques avec la ciprofloxacine, l'ofloxacine, la lévofloxacine, la norfloxacine et la moxifloxacine, fluoroquinolone de dernière génération pour laquelle on pouvait espérer moins de réactions croisées. Des tests de provocation orale ont été pratiqués chez tous les patients pour la moxifloxacine, chez 3 patients pour la ciprofloxacine et la lévofloxacine, et chez 1 seul patient pour l'ofloxacine.

Les tests cutanés associés aux tests de provocation ont montré des réactions croisées chez les 6 patients. Les tests de provocation à la moxifloxacine ont été positifs dans tous les cas, ce qui prouve que les réactions croisées sont aussi fréquentes avec la moxifloxacine qu'avec toutes les autres quinolones.

Les réactions croisées sont donc fréquentes entre les fluoroquinolones dans les réactions d'allergie immédiate. Il semble logique de penser qu'il en est de même pour les réactions retardées, d'où l'intérêt de pratiquer les tests avec plusieurs molécules de la classe.

Les tests ayant été faits chez des témoins sont peu nombreux pour les quinolones, cependant 7 patients témoins ont été testés dans l'étude de BARBAUD *et al.*<sup>53</sup>, et aucun test positif n'a été recensé, suggérant une bonne spécificité des tests.

## **0. Le tétrazépam**

Dans notre étude, deux patients ont présenté une réaction d'hypersensibilité au tétrazépam : 1 cas d'urticaire et 1 cas de DRESS.

La majorité des cas d'allergie au tétrazépam publiés sont des exanthèmes maculo-papuleux<sup>86</sup>. L'étude de la littérature a aussi montré des cas d'hypersensibilité immédiate<sup>87,88</sup>, ainsi que des cas de syndrome de Stevens-Johnson, d'eczéma, de vascularite et de photosensibilisation confirmées par photopatch-tests.

PIRKER *et al.*<sup>87</sup> ont étudié la validité des patch-tests dans l'exploration des toxidermies induites par le tétrazépam. Des patch-tests ont été pratiqués chez quatre patients (un cas d'érythème polymorphe, un syndrome de Stevens-Johnson, une urticaire et un exanthème maculo-papuleux). Les tests ont été positifs dans tous les cas, mais le patient atteint d'urticaire présentait un test douteux, qui a été confirmé par un test de provocation orale positif. On sait que les patch-tests sont moins souvent positifs dans les cas d'urticaire. Cela explique probablement le test négatif de notre étude.

Le tétrazépam est un myorelaxant de la classe des benzodiazépines : il possède une analogie structurale avec le diltiazem, des réactions croisées sont donc à craindre et ont été publiées dans la littérature. DEL POZO *et al.*<sup>89</sup> ont fait des patch-tests avec différentes benzodiazépines (tétrazépam, diazépam, bromazépam et lorazépam) chez cinq patients ayant présenté un exanthème maculo-papuleux avec le tétrazépam. Les patchs n'ont été positifs qu'avec le tétrazépam, et les patients ont tous toléré le test de provocation orale effectué avec le diazépam.

Dans notre étude, le patient ayant présenté un patch-test positif avec le tetrazepam n'a pas montré de réaction au diazépam.

BARBAUD *et al.*<sup>56</sup> ont publié un article en 2001 montrant l'utilité de pratiquer les patch-tests au site de la réaction initiale, pour un cas d'exanthème maculo-papuleux lié à la prise de tétrazépam.

18 témoins ont été testés en 1998 dans l'étude de BARBAUD *et al.*<sup>53</sup>. Ils n'ont présenté aucun patch test positif.

## 0. La carbamazépine

Un patient sur les 22 a présenté une réaction suite à la prise de carbamazépine : il s'agissait d'un DRESS.

Les syndromes d'hypersensibilité ont très souvent été décrits avec les anticonvulsivants, en particulier avec les antiépileptiques aromatiques (comprenant la phénytoïne, le phénobarbital et la carbamazépine). SCHLIENGER et SHEAR<sup>32</sup> ont publié un article en 1998 sur les caractéristiques des DRESS aux anticonvulsivants.

Il existe un risque de réactions croisées entre les différents anticonvulsivants aromatiques comme la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital, ce qui contre-indique le remplacement de ces molécules entre elles. 25 à 30 % des patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité à la carbamazépine développent des réactions d'hypersensibilité à l'oxcarbazépine<sup>63</sup>.

LEE *et al.*<sup>90</sup> ont publié un article en 2003, étudiant l'intérêt des patch-tests avec la carbamazépine et l'un de ses métabolites : la carbamazépine époxyde. Sur les 13 patients ayant présenté une éruption maculo-papuleuse suite à la prise de carbamazépine, 7 ont présenté des patch-tests positifs avec la carbamazépine seule, 2 avec la carbamazépine époxyde seule et 1 avec les deux. Les auteurs montrent donc l'intérêt potentiel des tests avec les métabolites des molécules suspectées dans la survenue des toxidermies, tout en rappelant qu'un patch-test positif ne signifie pas nécessairement que la molécule est bien un antigène.

L'étude de Kristina ALANKO, publiée en 1993<sup>91</sup>, a étudié l'utilité des patch-tests dans l'exploration des réactions cutanées allergiques à la carbamazépine chez 18 patients (7 exanthèmes maculo-papuleux, 3 autres exanthèmes, 3 érythrodermies, 1 érythème pigmenté fixe, 1 érythème polymorphe et 1 urticaire). Les tests n'ont été positifs que dans les cas d'exanthème maculo-papuleux et d'érythrodermie, montrant leur validité dans ces éruptions.

PUIG *et al.*<sup>92</sup> ont aussi étudié la valeur des patch-tests selon la présentation clinique de la réaction. Sur 7 patients testés, 6 ont eu des résultats positifs aux patch-tests, parmi lesquels 2 cas de syndrome d'hypersensibilité, ce qui confirme l'utilité des patch-tests dans ces réactions.

De nombreuses études ont été faites pour valider l'intérêt des patch-tests dans l'exploration des toxidermies liées à la carbamazépine et plusieurs ont testé des sujets témoins : PUIG *et al.*<sup>92</sup> en ont testé 20, ALANKO *et al.*<sup>91</sup> : 20, BARBAUD *et al.*<sup>53</sup> : 4, et LEE *et al.*<sup>90</sup> : 39, soit un total de 83 sujets témoins sans aucun faux positif, ce qui démontre l'excellente spécificité des patch-tests à la carbamazépine.

## 0. Le diltiazem

Notre étude a montré un cas de PEAG au diltiazem, avec des patch-tests positifs.

Les éruptions cutanées sont des effets indésirables fréquents du diltiazem. Divers types de réaction ont été décrits parmi lesquels des exanthèmes, des photosensibilisations, des urticaires, quelques cas de vascularite, d'érythème polymorphe ou de syndromes de Stevens-Johnson. Le diltiazem est bien connu comme pourvoyeur de pustulose exanthématique aiguë généralisée<sup>35,93</sup>.

SOUSA-BASTO *et al.*<sup>94</sup> ont montré l'utilité des patch-tests au diltiazem avec des tests positifs chez 3 patients, parmi lesquels 2 cas d'érythrodermie et 1 cas d'érythème polymorphe. Dans cette étude, 20 patch-tests de contrôle avec le diltiazem dosé à 1 % dans la vaseline ont été pratiqués et n'ont montré aucun faux positif.

CHOLEZ *et al.*<sup>95</sup> ont aussi testé quatre patients ayant eu un exanthème maculo-papuleux au diltiazem. Ils ont testé le diltiazem à 30 % dans l'eau, la vaseline et l'alcool, ainsi que les formes commerciales de différents inhibiteurs calciques pour étudier d'éventuelles réactions croisées (vérapamil, nicardipine, nifédipine, nitrendipine, nimodipine). Seul 1 patient a présenté une réaction croisée avec le vérapamil, et aucune réaction avec les inhibiteurs calciques de la classe des dihydropyridines. Les auteurs ont donc suggéré une séparation des inhibiteurs calciques en deux classes dans l'évaluation des réactions allergiques : les dihydropyridines et les non-dihydropyridines, incluant le diltiazem et le vérapamil.

SOUSA-BASTO<sup>94</sup>, CHOLEZ<sup>95</sup> et BARBAUD<sup>53</sup> ont testé respectivement 20, 11 et 8 sujets témoins avec le Diltiazem et aucun test positif n'a été relevé.

## 0. La fluindione

Notre étude a relevé deux cas de DRESS à la fluindione. Une revue de la littérature a permis de répertorier 6 cas de DRESS associés à la prise de fluindione, dont cinq dans un même centre<sup>96,97</sup>. Dans tous ces cas, des patch-tests ont été pratiqués et ils ont tous été positifs, ce qui montre la validité des patch-tests à la fluindione dans l'exploration de ces syndromes d'hypersensibilité.

Il est intéressant de noter que dans les deux études, chez certains patients, les tests avec la fluindione diluée dans l'eau ont été négatifs ou faiblement positifs alors que ceux dilués dans la vaseline étaient très positifs. Nous n'avons pas observé ce phénomène chez nos deux patients pour lesquels les tests étaient tous fortement positifs (+++) dans l'eau et dans la vaseline.

Pour connaître la spécificité des patch-tests à la fluindione, il serait nécessaire de tester des sujets témoins or, aucun n'a été testé dans ces deux études. Un complément d'information serait donc souhaitable dans les prochaines études.

## 0. La spiramycine

La patiente n°6 a présenté une réaction douteuse avec la spiramycine : en effet le patch-test effectué avec la Rovamycine® (forme commerciale de la spiramycine) diluée à 30% dans l'eau était faiblement positif alors que les tests effectués avec la Rovamycine® dans la vaseline et avec le principe actif pur sont

tous deux restés négatifs. De plus, la présence d'un dermographisme nous fait d'autant plus douter de la validité du test positif. Le fait que la patiente présente aussi une réaction, fortement positive celle là, avec le pivalate de tixocortol nous fait d'autant plus douter de la responsabilité de la spiramycine dans la réaction.

Malgré cela, la prudence nous incite à recommander malgré tout l'éviction de la spiramycine de la pharmacopée de cette patiente.

L'allergie aux macrolides est rare 0,4 à 3 % des traitements<sup>98</sup>, et peu d'études ont été publiées à ce sujet<sup>99</sup>.

La spiramycine est majoritairement connue pour donner des réactions d'hypersensibilité immédiate à type d'urticaire, ce qui est le cas pour la patiente de notre étude.

BARBAUD *et al.*<sup>53</sup> ont pratiqué des patch-tests pour deux patients ayant présenté une urticaire suite à la prise de spiramycine : aucun test n'a été positif. Cependant les prick-tests ont été positifs pour un patient et le test de réintroduction a induit une réaction chez l'autre patient. Cela montre probablement la faible valeur diagnostique des tests cutanés dans l'exploration des toxidermies dues à la spiramycine, même si des études portant sur un plus grand nombre de cas serait utiles. De plus, la valeur des patch-tests dans les cas d'hypersensibilité immédiate est bien connue pour être moins bonne que dans les cas d'hypersensibilité retardée.

8 sujets témoins ont déjà subi des patch-tests avec la spiramycine<sup>53</sup>, sans aucun faux positif. La spécificité de ces tests semble donc être très bonne.

## CONCLUSION

Notre étude a inclus 22 patients, qui ont subi des tests épicutanés à l'aide de la batterie médicaments. 59,1 % des patients ont présenté des tests positifs avec au moins un médicament en rapport avec la toxidermie, ce qui est en accord avec les données de la littérature.

Les molécules en cause de la toxidermie étaient présentes dans la batterie médicaments dans 54,5 % des cas. Les molécules ayant entraîné le plus de tests positifs étaient les antibiotiques avec majoritairement la pristinamycine, suivie par l'amoxicilline.

Le principal inconvénient de cette batterie est le nombre limité de principes actifs. En effet, quatre de nos patients ont présenté des patch-tests positifs avec des molécules qui n'étaient pas présentes dans la batterie. Malgré tout, il sera toujours impossible de réunir toutes les molécules pouvant induire des toxidermies. L'important est donc de sélectionner celles ayant le plus fort pourcentage de réactions dans la population générale pour que la batterie soit utilisable chez le plus grand nombre de patients possible.

Malgré cela, cette batterie présente plusieurs avantages. Le premier est qu'elle permet de faire des tests plus reproductibles, avec des réactifs standardisés, ce qui n'était pas possible auparavant.

Cette batterie permet aussi de tester le principe actif pur, en éliminant les interférences éventuelles qui auraient pu être induites par les excipients, comme des réactions d'irritation. Les réactions d'allergie à un excipient contenu dans une forme commerciale sont rares, et une réaction positive avec la forme commerciale et négative avec la batterie médicaments ne signe pas une allergie à un excipient : seule une réaction positive avec l'un des excipients testés séparément permettrait de confirmer cette hypothèse.

La pratique des tests avec plusieurs principes actifs appartenant à la même classe médicamenteuse permet en même temps d'explorer d'éventuelles réactions croisées, ce qui a été le cas pour 3 de nos patients. Chez l'un d'entre eux en particulier, les tests étaient positifs pour l'amoxicilline et l'ampicilline, montrant ainsi une réactivité croisée entre les aminopénicillines. Mais les tests étaient négatifs avec la céphalosporine testée, et avec la pénicilline G, innocentant ces molécules et autorisant leur utilisation ultérieure.

L'étude a démontré une bonne sensibilité des tests avec la batterie médicaments, puisque les tests ont été positifs à la fois avec la forme commerciale et avec le principe actif chez tous les patients sauf deux, dont un douteux.

Le principal atout des tests épicutanés est leur excellente spécificité, confirmée par les données de la littérature, avec très peu de réactions d'irritation. En effet, seuls deux cas douteux ont été relevés lors des tests avec la forme commerciale de la spironolactone, bien connue pour donner des réactions d'irritation. Ces deux cas suggèrent que les patch-tests avec la forme commerciale du médicament soient peut être parfois trop concentrés, donnant alors des faux positifs. Aucun effet de cet ordre n'a été recensé avec la batterie médicaments, ce qui montre que les concentrations étudiées ont été correctement définies.

Il est important de rappeler que la négativité des tests épicutanés ne permet pas d'innocenter un médicament. Malgré cela, la positivité d'un test avec un médicament

alors que tous les autres restent négatifs, associé à l'étude de l'imputabilité médicamenteuse permettent d'innocenter les autres médicaments.

En conclusion, la pratique des patch-tests, associée aux autres méthodes de diagnostic est un outil essentiel dans la détermination de l'imputabilité médicamenteuse. La batterie médicaments, en apportant des réactifs standardisés permettra de valider cette méthode de test et probablement d'étendre l'utilisation des tests épicutanés médicamenteux.

Cependant, une étude multicentrique, incluant plus de patients et surtout prospective, permettrait de mieux apprécier son spectre d'utilisation ainsi que sa sensibilité et sa spécificité. En effet, la méthodologie serait plus fiable avec une description des symptômes normalisée, faite par des dermatologues, et une chronologie entre la prise du médicament et la survenue des symptômes clairement établie, ce qui était difficilement faisable avec une étude rétrospective comme la nôtre.

# ANNEXES

**I. QUESTIONNAIRE SUR L'ALLERGIE**  
**MÉDICAMENTEUSE38**

---

# DRUG HYPERSENSITIVITY

Protocol No: .....

## INVESTIGATOR:

Date of protocol: .....

Name: ..... Center: .....

Address: ..... Tel/Fax/E-mail: .....

## PATIENT:

Name: ..... Date of birth: ..... Age: ..... years

Weight: ..... kg Height: ..... cm

Profession: ..... Origin: ..... Sex:  M  F

Risk groups:  Medical staff  Pharmaceutical industries  Farmers  Others/specify .....

**CURRENT COMPLAINTS:** .....

## DRUG REACTION:

(Multiple boxes can be ticked; underline the choice if necessary; chronology can be characterized with numbers)

### CUTANEOUS SYMPTOMS:

- Maculopapular exanthema
- Macular exanthema
- Urticarious exanthema
- AGEP (Acute generalized exanthemous pustulosis)
- Eczematoid exanthema
- Erythema exudativum multiforme
- Bullous exanthema
- Stevens-Johnson syndrome / TEN (M. Lyell)
- Fixed drug exanthema
- Purpura -> Thrombocyte count :.....
  - palpable  haemorrhagic-necrotizing
  - Visceral organ involvement:.....
- Contact dermatitis  Topic cause  Haematogenous cause  .....
- Urticaria Vasculitis
- ONLY pruritus
- Urticaria
- Angioedema/Location/s: .....
- Conjunctivitis
- Other/Specification:.....
  
- Morphology/Location/s:.....

## DATE OF REACTION:

### DIFFERENTIAL DIAGNOSIS:

- .....
- .....
- .....

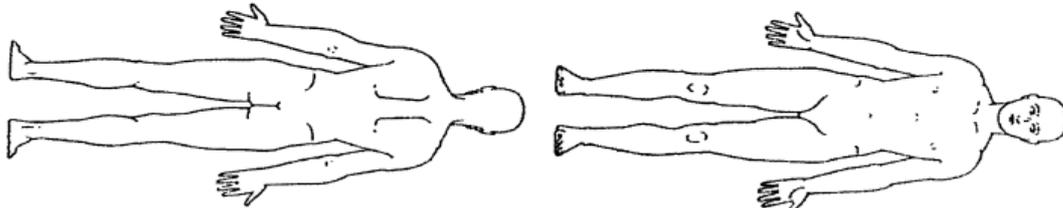
### CONTRIBUTING FACTORS:

- Viral infections:  Flu-like infection  Other:.....
- Fever
- Suspicion of photosensitivity ?  No  Yes  Unknown
- Stress
- Exercise
- Other/Specification: .....

### EVOLUTION:



### EFFLORESCENCES: Distribution / Dynamics (↑ ↓)



generalized

### GASTROINTESTINAL AND RESPIRATORY SYMPTOMS:

- Nausea/Emesis
- Diarrhea
- Gastrointestinal cramps
  
- Cough
- Dysphonia
- Dyspnea PEFR or FEV<sub>1</sub> :.....
- Wheezing/Bronchospasm

- Rhinitis
- Rhinorrhea
- Sneezing
- Nasal obstruction
- Other/Specification:.....

### PSYCHIC SYMPTOMS:

- Fear/Panic reaction  Vertigo
- Fainting
- Paraesthesia/Hyperventilation
- Sweating
- Other/Specification:.....

### ASSOCIATED SYMPTOMS:

- Involvement of:  Liver  Kidney  Other/Specification: .....
- Fever .....°C
- Malaise
- Pain/Burning  Location/s:.....
- Edema  Location/s:.....
- Arthralgia/Myalgia  Location/s:.....
- Lymphadenopathy
- Other/Specification:.....

### CARDIOVASCULAR SYMPTOMS:

- Tachycardia Pulse rate: ...../min
- Hypotension Blood pressure: .....mmHg
- Collapse
- Arrhythmia
- Other/Specification: .....

### INVOLVEMENT OF OTHER ORGANS:

- (e.g. peripheral neuropathy, lung involvement, cytopenia, etc.)
- .....
- .....
- .....

■ **CLINICAL OUTCOME:** .....

■ List all drugs including Over The Counter substances, natural remedies and additive-containing food taken at the time of the reaction:

■ **SUSPICIOUS DRUGS:**

Drug's generic name ± additives / Indication:	Daily dose / Route of application / Duration of therapy:	Interval between dose and reaction	Previous therapy with this drug:
1.	.....mg/d; .....; .....d		<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unknown <input type="checkbox"/> Yes -> Symptoms:.....
2.	.....mg/d; .....; .....d		<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unknown <input type="checkbox"/> Yes -> Symptoms:.....
3.	.....mg/d; .....; .....d		<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unknown <input type="checkbox"/> Yes -> Symptoms:.....
4.	.....mg/d; .....; .....d		<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unknown <input type="checkbox"/> Yes -> Symptoms:.....
5.	.....mg/d; .....; .....d		<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unknown <input type="checkbox"/> Yes -> Symptoms:.....
6.	.....mg/d; .....; .....d		<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unknown <input type="checkbox"/> Yes -> Symptoms:.....

**CURRENT DRUGS:** .....  Antihistamines .....  
 β-Blockers .....

■ **MANAGEMENT FOLLOWING ACUTE DRUG REACTION:**  No therapy

Stopping suspicious drugs No. # .....

Antihistamines  local  systemic

Corticosteroids  local  systemic

Bronchodilators  local  systemic

Shock treatment  Epinephrine  Plasma expanders  Other: .....

Change to substitute/s:

Type/Name: .....

Tolerance: .....

Other/Specification:.....

Dosis reduction (Drug.....)

Other/specify.....

**PERSONAL HISTORY:**

1) HAVE SIMILAR SYMPTOMS BEEN OBSERVED WITHOUT THE INTAKE OF THE SUSPICIOUS DRUGS ?  Yes  No  Unknown

2) **MEDICAL HISTORY:**

Asthma  Autoimmune (Sjögren, Lupus, etc.)  Urticaria pigmentosa / syst. mastocytosis

Nasal polyposis  Lymphoproliferic (ALL, CLL, Hodgkin, etc.)  Chronic urticaria

Cystic fibrosis  Intervertebral disk surgery  HIV positivity

Diabetes  Liver:.....  Kidney: .....

Other/Specification: .....

3) **ALLERGIC DISEASES:** .....  
(e.g. pollinosis, atopic dermatitis, food allergy, Hymenoptera venom allergy, latex allergy, etc.)

4) **DRUG REACTIONS DURING PREVIOUS SURGERY:**..... Dentist  Local anaesthesia  General anaesthesia (No:.....)

5) **REACTIONS DURING PREVIOUS VACCINATIONS:**..... Polio  Tetanus  Rubella  Measles  Hepatitis B  
 Diphtheria  Other:.....  Unknown

**FAMILY HISTORY:** Allergies / Drug allergies:

**REMARKS:**

.....

.....

.....

**DIAGNOSTIC PROCEDURES:**

**RESULTS**

ACUTE DIAGNOSTICS: (already performed)	DATE	NORMAL	ABNORMAL	QUESTIONABLE
<input type="checkbox"/> Blood:			<input type="checkbox"/> Value:.....rel.; .....abs.	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Full blood count:		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Value:.....rel.; .....abs.	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Eosinophils: .....		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Value:.....	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Other:.....		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Value:.....	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> ECP (Eosinophil cationic protein)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Value:.....	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> C-reactive protein / Erythrocyte sedimentation rate		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Value:.....	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Flowcytometry (Specify: .....) )		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Value:.....	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Tryptase		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Value:.....	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Liver parameters:			<input type="checkbox"/> Value:.....	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> GOT		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Value:.....	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> GPT		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Value:.....	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> γGT		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Value:.....	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> alk. Phosphatase		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Value:.....	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Kidney:			<input type="checkbox"/> Value:.....	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Creatinine		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Value:.....	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Methylhistamine		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Value:.....	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Other:.....		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Value:.....	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Special:			<input type="checkbox"/> Value:.....	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Mediators and metabolites (IL-4, IL-5, IL-10, IFNγ)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Value:.....	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Immune complex analysis		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Value:.....	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Complement analysis		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Value:.....	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Skin biopsy: .....		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Value:.....	<input type="checkbox"/>

**DIAGNOSTICS:**

Skin tests:	NEGATIVE	POSITIVE	QUESTIONABLE
<input type="checkbox"/> Prick : .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Immediate-R . <input type="checkbox"/> Late-R.	<input type="checkbox"/>
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Immediate-R. <input type="checkbox"/> Late-R.	<input type="checkbox"/>
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Immediate-R. <input type="checkbox"/> Late-R.	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Intradermal: .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Immediate-R. <input type="checkbox"/> Late-R.	<input type="checkbox"/>
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Immediate-R. <input type="checkbox"/> Late-R.	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Scratch-Patch: .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Immediate-R. <input type="checkbox"/> Late-R.	<input type="checkbox"/>
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Immediate-R. <input type="checkbox"/> Late-R.	<input type="checkbox"/>
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Immediate-R. <input type="checkbox"/> Late-R.	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Other: .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Immediate-R. <input type="checkbox"/> Late-R.	<input type="checkbox"/>

**Blood analysis:**

<input type="checkbox"/> Total IgE	<input type="checkbox"/> Value:.....
<input type="checkbox"/> Specific IgE for drugs: <input type="checkbox"/> CAP <input type="checkbox"/> RAST	<input type="checkbox"/> Value:.....
.....	<input type="checkbox"/> Value:.....
.....	<input type="checkbox"/> Value:.....
<input type="checkbox"/> Specific IgG/Coombs Test dir: .....	<input type="checkbox"/> Value:.....
<input type="checkbox"/> Coombs test indir. ....	
<input type="checkbox"/> Other:.....	

**Cellular tests:**

<input type="checkbox"/> Lymphocyte transformation test (LTT):.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> SI:.....	<input type="checkbox"/>
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> SI:.....	<input type="checkbox"/>
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> SI:.....	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Basophil activation test (Specify: .....) )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> CAST assay	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Other:.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

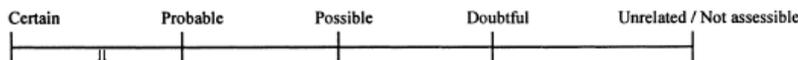
**Provocation tests:**

<input type="checkbox"/> Local anaesthetics:.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> NSAID:.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Aspirin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Paracetamol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Nimesulid	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> β-lactam antibiotics:.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Other:.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**CONCLUDING INTERPRETATION:**

<input type="checkbox"/> Type I reaction (IgE mediated)	to: A.....
<input type="checkbox"/> Type II reaction (antibody mediated)	to: B.....
<input type="checkbox"/> Type III reaction (immune complex mediated)	to: C.....
<input type="checkbox"/> Type IV reaction (cell-mediated, late-type reaction)	to: D.....
<input type="checkbox"/> Cytotoxic reaction, cell-mediated	to: E.....
<input type="checkbox"/> Pseudoallergic reaction	to: F.....
<input type="checkbox"/> Pharmacological reaction	to: G.....
<input type="checkbox"/> Psychophysiological reaction	to: H.....
<input type="checkbox"/> Other:.....	to: I.....

**PROBABILITY SCALE CONCERNING THE CAUSAL RELATIONSHIP BETWEEN DRUG & REACTION:**  
(Please mark the drug's letter on the scale)



Please specify: .....

DECLARATION TO REGULATORY AGENCY ? :  No  Yes  To whom ? : ..... Date: .....

REMARKS:.....

## II. QUESTIONNAIRE UTILISÉ POUR L'ÉTUDE

### •Informations patient

Date de naissance :..... Sexe :.....  
Age (lors de la toxidermie) :..... ans Date des tests :.....

### •Antécédents

- Médicaux / Chirurgicaux :
- Atopie : - personnelle :  
- familiale :
- Accident iatrogène médicamenteux :

### Caractéristiques sémiologiques de la toxidermie

#### Traitements topiques et systémiques prescrits

Nom commercial	DCI	Posologie	Date du début d'administration	Date de fin d'administration

### Schéma chronologique

#### Résultats

- Batterie standard :

N°	Substance	Concentration	J3	J5

- Produits personnels :

N°	Substance	Concentration	J3	J5

- Batterie médicaments :

N°	Substance	Concentration	J3	J5

- Conclusion :



Peau : - Eczématisation de la lésion initiale du menton.  
 - Éruption cutanée de type scarlatiniforme.  
 Érythème diffus sur l'abdomen et le cou ainsi que les jambes à type de macules, sans signe de Nikolsky.  
 - Éruption prurigineuse avec quelques éléments de type purpuriques sur les membres inférieurs et les avants bras.

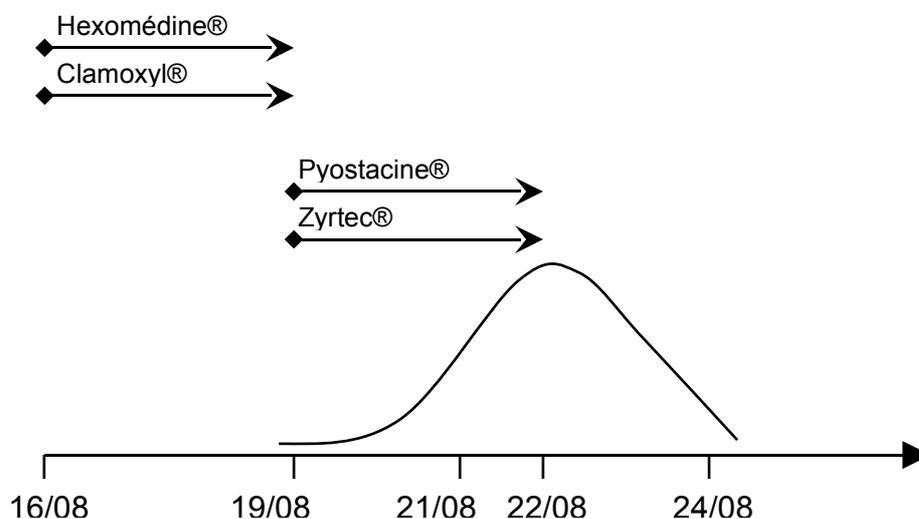
Évolution dans le service :  
 Bilans bactériologiques et virologiques négatifs, ASLO négatifs etc....  
 Pyostacine® arrêtée dès l'entrée, le 22/08/2004.  
 Baisse rapide de la fièvre.

**Diagnostic** : Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée (PEAG).

**•Traitements topiques et systémiques prescrits**

Nom commercial	DCI	Posologie	Date du début d'administration	Date de fin d'administration
Hexomédine®	Hexamidine		16/08	19/08
Clamoxyl®	Amoxicilline		16/08	19/08
Pyostacine®	Pristinamycine		19/08	22/08
Zyrtec®	Cétirizine		19/08	22/08

**Schéma chronologique**



## •Résultats

- Batterie standard :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
10	Balsam of Peru	25 %	+?	+?
12	Wool Alcohols	30 %	+?	+
14	Epoxy resin	1 %	+?	+
21	Mercaptobenzothiazole	2 %	+?	+?

- Produits personnels :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
1	Pyostacine®	30 % vaseline	-	+?
2	Pyostacine®	30 % eau	-	+?
3	Hexoméline®		+	+

- Batterie médicaments :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
12	Pristinamycin	10 %	-	-
13	Pristinamycin	1 %	-	-

- Conclusion :

PEAG due à la prise de Pyostacine®.

## 2. PATIENT N°2

### •Informations patient

Date de naissance : 18/07/1950

Sexe : Féminin

Age (lors de la toxidermie) : 52 ans

Date des tests : 21/02/03

### •Antécédents

- Médicaux / Chirurgicaux : /
- Atopie : - personnelle : Eczéma atopique : localisation préférentielle aux mains, notamment sous forme nummulaire.  
Tests en octobre 2001 pour eczéma des mains :  
Fucidine® : J3 +, J5 ++  
Shampooing Elsève® : J5 ++  
Batterie standard négative.  
  
- familiale : Eczéma.
- Accident iatrogène médicamenteux : /

### Caractéristiques sémiologiques de la toxidermie

26/12/2002 : Herpès probable de la lèvre supérieure.

Zovirax® (*aciclovir*) crème du 26/12 au 31/12.

Lésions un peu surinfectées.

Josacine® (*josamycine*) du 26/12 au 31/12.

31/12 : Accentuation des lésions du pourtour buccal dans les jours suivant l'application du Zovirax®.

Consultation du médecin qui pensait à une aggravation de l'herpès :

Zélitrex® comprimés (*valaciclovir*) du 31/12 au 1<sup>er</sup>/01.

Prurit : apparition d'une éruption.

01/01 : Devant l'éruption, consultation de SOS médecin.

Arrêt du Zélitrex® et prescription de Claramid® (*roxithromycine*).

02/01 : Exanthème maculo-papuleux du tronc et des cuisses, avec plaque d'eczéma péri-buccale, et lésion d'eczéma sur la face postérieure du genou gauche.

10/01 : L'exanthème maculo-papuleux a régressé.

Persiste un aspect desquamatif au niveau du mollet et du creux poplité gauche.

Traitement arrêté : mise sous Zyrtec® (cétirizine)  
 Locatop® (désoside)  
 Dermalibour®

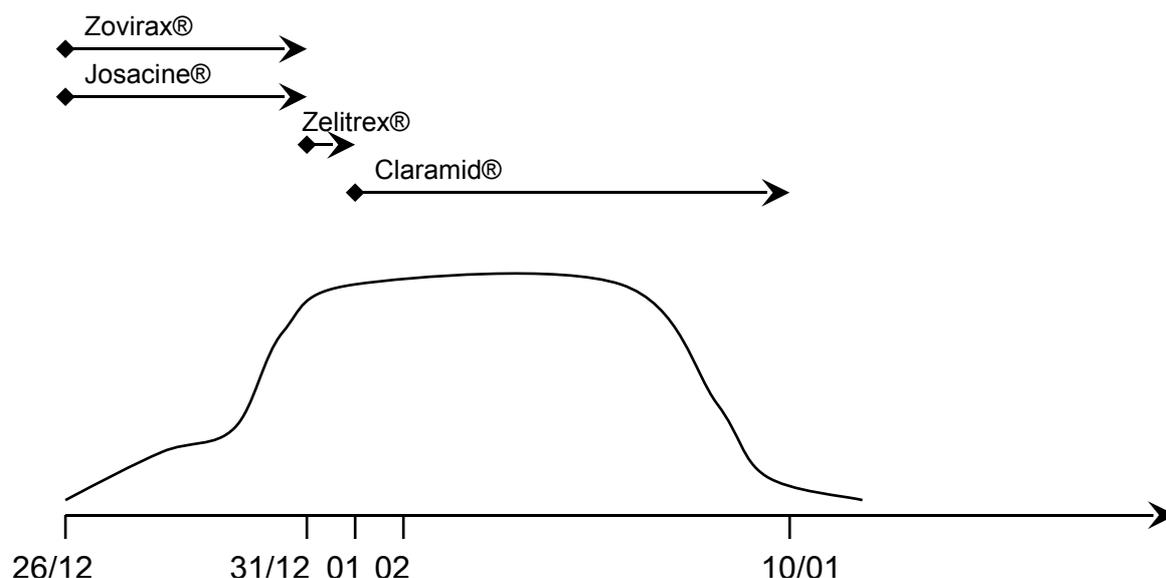
Évolution favorable en quelques temps.

Poursuite de Zyrtec® (cétirizine), vaseline et Dermalibour® : bien toléré.

**•Traitements topiques et systémiques prescrits**

Nom commercial	DCI	Posologie	Date du début d'administration	Date de fin d'administration
Zovirax®	Aciclovir		26/12	31/12
Josacine®	Josamycine		26/12	31/12
Zélitrex®	Valaciclovir		31/12	1 <sup>er</sup> /01
Claramid®	Roxithromycine		01/01	10/01
Locatop®	Désoside		10/01	
Dermalibour®			10/01	
Zyrtec®	Cétirizine		10/01	

**Schéma chronologique**



**Résultats**

- Batterie standard :

Non faite car déjà testée en 2001 : tous les tests étaient négatifs.

- Produits personnels :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
1	Zovirax® crème		+?	+?
2	Josacine®	30 % vaseline	-	-
3	Josacine®	30 % eau	-	-

4	Kétum® crème		-	-
---	--------------	--	---	---

- Batterie médicaments :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
1	Penicillin G, potassium salt	10 %	-	-
2	Ampicillin trihydrate	10 %	-	-
3	Amoxicillin trihydrate	10 %	-	-
4	Dicloxacillin sodium salt hydrate	10 %	-	-
5	Cefotaxim sodium salt	10 %	-	-
8	Erythromycin base	10 %	-	-
9	Erythromycin base	1 %	-	-
10	Spiramycin base	10 %	-	-
11	Clarithromycin	10 %	-	-
12	Pristinamycin	10 %	-	-
13	Pristinamycin	1 %	-	-
30	Ketoprofene	10 %	-	-
31	Ketoprofene	1 %	-	-
37	Aciclovir	10 %	-	-
38	Aciclovir	1 %	-	-

- Conclusion :

Exanthème maculo-papuleux dû à une sensibilisation de contact au Zovirax® crème.

Malgré tout, la responsabilité de la Josacine® ne peut pas être exclue.

### 3. PATIENT N°3

#### •Informations patient

Date de naissance : 24/09/1935

Sexe : Féminin

Age (lors de la toxidermie) :

Date des tests : 04/04/2003

#### •Antécédents

- Médicaux / Chirurgicaux :  
Psoriasis (cuir chevelu).  
Hypertension artérielle : traitée par Célectol® (*céliprolol*).
  
- Atopie : - personnelle : /  
- familiale : /
  
- Accident iatrogène médicamenteux :  
Nombreuses « allergies » aux médicaments, avec des molécules variées.  
Éruptions maculo-papuleuses généralisées, pas d'urticaire. Il ne semble pas qu'il y ait d'œdème associé. Les éruptions rentrent dans l'ordre en une semaine de jours.  
Selon l'interrogatoire, médicaments ayant entraîné des réactions :  
Totapen® (*ampicilline*)  
Oracéfal® (*cefadroxil*)  
Josacine® (*josamycine*)  
Feldène® (*piroxicam*)  
Célebrex® (*célécoxib*)  
Orgamétril® (*lynestrenol*)  
Oddibil® (*fumeterre*)

#### Caractéristiques sémiologiques de la toxidermie

Mi-janvier : Gastro-entérite.

Prescription : Pyostacine® (*pristinamycine*)  
Débridat® (*trimébutine*)  
Lopéramide.

12 heures après la prise de ces médicaments :

Apparition de placards érythémateux, semble-t-il sans intervalle de peau saine, des épaules jusqu'aux genoux.  
Associé à une fièvre modérée (environ 38°C).

Selon le généraliste : érythrodermie intéressant l'abdomen, le dos, la racine des membres.

Traitement : Solupred® (*prednisolone*) 60 mg / jr pendant 5 jours  
Betneval® crème (*betaméthasone*)  
Antihistaminique.

Pas de modification de la tension artérielle.

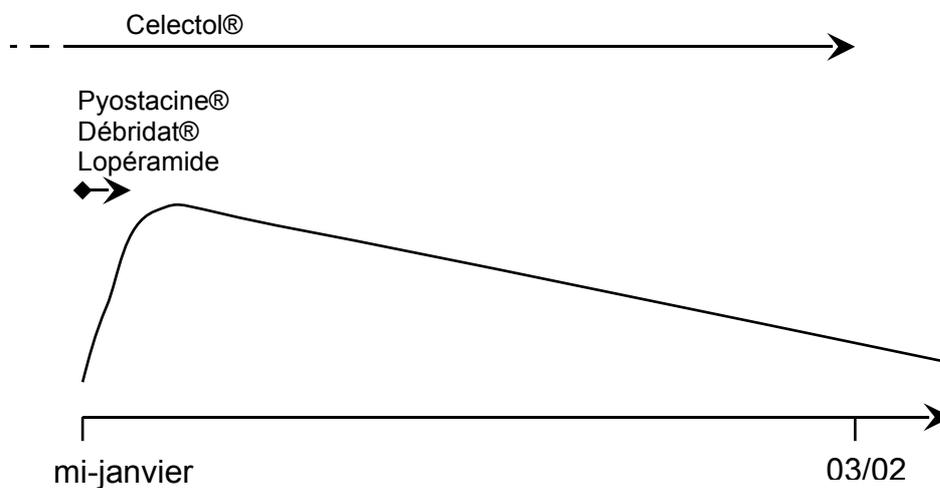
03/02 : Betneval® + Cérat de Galien, car son derme est encore inflammatoire.

14/02 : Gastro-entérite : Traitement par Motilium® (*dompéridone*)  
 Éruption érythémateuse à type de rash.  
 Pas de fièvre, diarrhée.

### Traitements topiques et systémiques prescrits

Nom commercial	DCI	Posologie	Date du début d'administration	Date de fin d'administration
Pyostacine®	Pristinamycine		mi-janvier	
Débridat®	Trimébutine		mi-janvier	
Lopéramide	Lopéramide		mi-janvier	
Motilium®	Dompéridone		14/02	

### Schéma chronologique



### Résultats

- Batterie standard :

Tests négatifs.

- Produits personnels :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
1	Orgamétil®	30 % vaseline	+?	-
2	Orgamétil®	30 % eau	+?	-
3	Débridat®	30 % vaseline	-	-
4	Débridat®	30 % eau	-	-
5	Motilium®	30 % vaseline	+?	-
6	Motilium®	30 % eau	-	-
7	Oddibil®	30 % vaseline	-	-
8	Oddibil®	30 % eau	-	-
9	Lopéramide	30 % vaseline	-	-
10	Lopéramide	30 % eau	-	-

- Batterie médicaments :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
1	Penicillin G, potassium salt	10 %	-	-
2	Ampicillin trihydrate	10 %	-	-
3	Amoxicillin trihydrate	10 %	-	-
4	Dicloxacillin sodium salt hydrate	10 %	-	-
5	Cefotaxim sodium salt	10 %	-	-
8	Erythromycin base	10 %	-	-
9	Erythromycin base	1 %	-	-
10	Spiramycin base	10 %	-	-
11	Clarithromycin	10 %	-	-
12	Pristinamycin	10 %	-	+?
13	Pristinamycin	1 %	-	+?
27	Acetylsalicylic acid	10 %	-	-
28	Diclofenac sodium salt	10 %	-	-
29	Diclofenac sodium salt	1 %	-	-
30	Ketoprofene	10 %	-	-
31	Ketoprofene	1 %	-	-
32	Piroxicam	10 %	-	-
33	Piroxicam	1 %	-	-
34	Niflumic acid	10 %	-	-
35	Niflumic acid	1 %	-	-

- Conclusion :

Exanthème maculo-papuleux dû à la prise de Pyostacine®.

Test douteux avec Orgamétil®, confirmant une sensibilisation ancienne. Test douteux aussi avec le Motilium®, expliquant la réaction ayant eu lieu au mois de février.

## 4. PATIENT N°4

### •Informations patient

Date de naissance : 31/05/1969  
Age (lors de la toxidermie) : 32 ans

Sexe : Féminin  
Date des tests : 04/04/2003

### •Antécédents

- Médicaux / Chirurgicaux :  
Eczéma. Herpès.  
Crème Nivéa® : angio-oedème.  
Pas de traitement régulier.  
En cours de FIV : décrit une augmentation des récurrences herpétiques après les injections hormonales.  
Chirurgie de l'index droit post blessure avec du verre.
- Atopie : - personnelle : eczéma.  
- familiale : /
- Accident iatrogène médicamenteux :  
Aspirine : œdème de Quincke.

### Caractéristiques sémiologiques de la toxidermie

14–15 /02 : Lèvres gercées : utilisation d'un stick Avène®.

15–16/02 : Apparition d'un bouton : application de Bétadine® (*povidone iodée*).

17/02 : Modification du traitement :  
Activir® (*aciclovir*) crème  
Hexomédine transcutanée® (*hexamidine*)

18/02 : Consultation du médecin : Œdème ++ de la lèvre inférieure sans signes généraux + impétiginisation.  
Biostim® (*fractions bactériennes antigéniques*)  
Bristopen® (*oxacilline*)  
Surgam® (*acide tiaprofénique*)  
Mupiderm® crème 2% (*mupirocine*)

24/02 : Consultation du médecin de garde : extension de l'œdème en péri-buccal et sur les joues.  
Pyostacine® (*pristinamycine*) 3 g/jr  
Locoïd® 0,1 % (*butyrate d'hydrocortisone*)

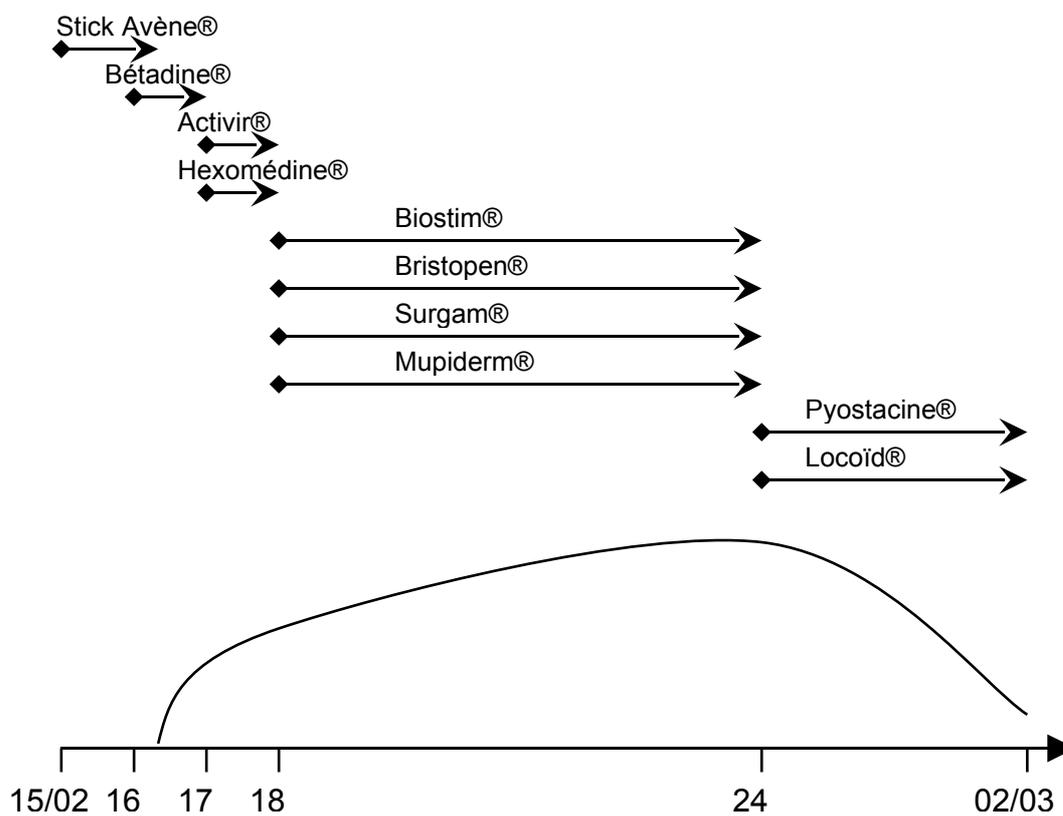
25/02: Consultation à l'hôpital :  
Poursuite du traitement par Pyostacine® et Locoïd®.

Une semaine plus tard : guérison complète.

## •Traitements topiques et systémiques prescrits

Nom commercial	DCI	Posologie	Date du début d'administration	Date de fin d'administration
Stick Avène			14-15/02	16-17/02
Bétadine®	Povidone iodée		15-16/02	17/02
Activir®	Aciclovir		17/02	18/02
Hexomédine®	Hexamidine		17/02	18/02
Bioestim®	Fraction bact. Ag		18/02	24/02
Bristopen®	Oxacilline		18/02	24/02
Surgam®	Ac tiaprofénique		18/02	24/02
Mupiderm®	Mupirocine		18/02	24/02
Pyostacine®	Pristinamycine	3 g/jr	24/02	02/03
Locoïd® 0,1 %	Hydrocortisone	1 appl / jr	24/02	02/03

## Schéma chronologique



## Résultats

- Batterie standard :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
4	ParaPhenyleneDiamine free base	1 %	-	+?
12	Wool Alcohols	30 %	++	++
19	Nickel sulfate	5 %	++	++

35	Cocamidopropylbêtaïne	1 %	-	+?
----	-----------------------	-----	---	----

- Produits personnels :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
1	Cold cream Avène®		-	++
2	Activir®		-	+?
3	Mupiderm®		-	-
4	Nivéa® Vital jour		-	-
5	Nivéa® Vital nuit		-	-
6	Hexomédine®		+++	+++
7	Bêtaïne jaune		-	+?

- Batterie médicaments :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
2	Ampicillin trihydrate	10 %	-	-
12	Pristinamycine	10 %	-	-
13	Pristinamycine	1 %	-	-
37	Aciclovir	10 %	-	-
38	Aciclovir	1 %	-	-

- Conclusion :

Eczéma lié à une sensibilisation de contact.

Première sensibilisation due à la lanoline contenue dans le stick Cold Cream d'Avène®. Puis aggravation de la dermatose due à l'application d'Hexomédine®, confirmée par un test très positif : vésiculeux et pustuleux.

## 5. PATIENT N°5

### •Informations patient

Date de naissance : 07/11/1982  
Age (lors de la toxidermie) : 20 ans

Sexe : Féminin  
Date des tests : 11/04/2003

### •Antécédents

- Médicaux / Chirurgicaux :  
Scoliose.
- Atopie : - personnelle : rhinite saisonnière.  
- familiale : Sœur : rhinite saisonnière.
- Accident iatrogène médicamenteux : /

### Caractéristiques sémiologiques de la toxidermie

16/06 : Après exposition solaire : discrète éruption sur le décolleté.

17/06 : Éruption sur le décolleté avec dysphagie et fièvre.

- Traitement : - Pyostacine® (*pristinamycine*)  
- Eludril® collutoire (*chlorhexidine* + *chlorbutanol* + *menthol*)  
- Efferalgan® (*paracétamol*)

20/06 : Examen clinique : suspicion de scarlatine avec :

- Angine érythémato-pultacée colossale
- Gros ganglions sous-maxillaires bilatéraux
- Éruption maculo-papuleuse généralisée avec des éléments dans la paume des mains et la face plantaire des pieds.
- Pas de ganglions dans les autres aires, ni de splénomégalie.

Changement de traitement :

- Cortancyl® 20 mg (*prednisone*) : 2 cp ½ par jour pendant 6 jours
- Texodil® 200 mg (*cefotiam hexetil*) : 2 cp par jour pendant 10 jours.

25/06 : Progression de l'éruption.  
Angine en voie d'amélioration.

26/06 : Prise de sang : syndrome mononucléosique. MNI test positif.

01/07 : Hospitalisation aux urgences puis en dermatologie :

Patiente fébrile : 38,5°C, altération de l'état général.  
Œdème labial, angine érythémato-pultacée, dysphagie.  
Biologie : syndrome inflammatoire.

Éruption cutanée très polymorphe associant vésico-bulles, un purpura principalement au niveau palmo-plantaire.

Éruption érythémato-papulo-pustuleuse diffuse avec atteinte muqueuse (mais respect péri-orificiel).

Ophthalmologie : la patiente se plaint de discrets picotements. On note des yeux discrètement rouges.

Adénopathies périphériques centimétriques.

Examen pulmonaire : toux sèche. Auscultation claire et symétrique.

Au niveau digestif : vomissements depuis 3 jours.

Traitement : Pénicilline G susp buv : 2 millions UI 3 fois / jr.

Flagyl® (*métronidazole*) 500 mg 3 fois /jr.

02/07 : Bilan biologique :

- Hyper leucocytose : 17 900 globules blancs / $\mu$ L (VN<sup>a</sup> 4 000 à 10 000):
  - 14 200 neutrophiles (VN : 2 000 à 7 500)
  - 900 lymphocytes (VN : 1 500 à 4 000)
  - 1 800 éosinophiles (VN : 100 à 400)
  - 1 080 monocytes (VN : 200 à 800)
- Ionogramme normal
- Cytolyse hépatique ++
  - TGP = 50 x VN
  - TGO = 22 x VN
  - TP = 54 %
  - Facteur V = 78 %

Sérologie : EBV : IgM +++, IgG faiblement +. Infection récente.

Transfert en gastrologie le 02/07 jusqu'au 05/07. Puis re-transfert en dermatologie.

Évolution cutanée : quasi érythrodermie avec desquamation secondaire.

Éosinophilie : augmentation à 8 900 le 06/07.

**Diagnostic** : Syndrome d'hypersensibilité :

- Érythrodermie
- Polyadénopathie avec biologiquement : forte éosinophilie + cytolysé hépatique.

Évolution favorable : baisse spontanée des éosinophiles sans corticothérapie générale.

2e poussée : ré-ascension de la fièvre le 07/07, rentrée dans l'ordre en 3 jours.

12/07 : Retour au domicile.

13/07 : Nouveau syndrome fébrile, avec réapparition des lésions pustuleuses, en particulier au niveau des membres et du ventre.

---

<sup>a</sup>VN : Valeur Normale

13/07 : Ré-hospitalisation.

Nouvelle poussée pustuleuse au niveau de l'abdomen, œdème des paupières, suintement au niveau du cou.

Syndrome fébrile 39°C.

Bilan biologique normal.

Corticothérapie locale : Dermoval® (*clobétasol*) sur le corps, Locapred® (*désonide*) sur le visage.

Évolution favorable en 4 jours.

19/07 : Retour à domicile.

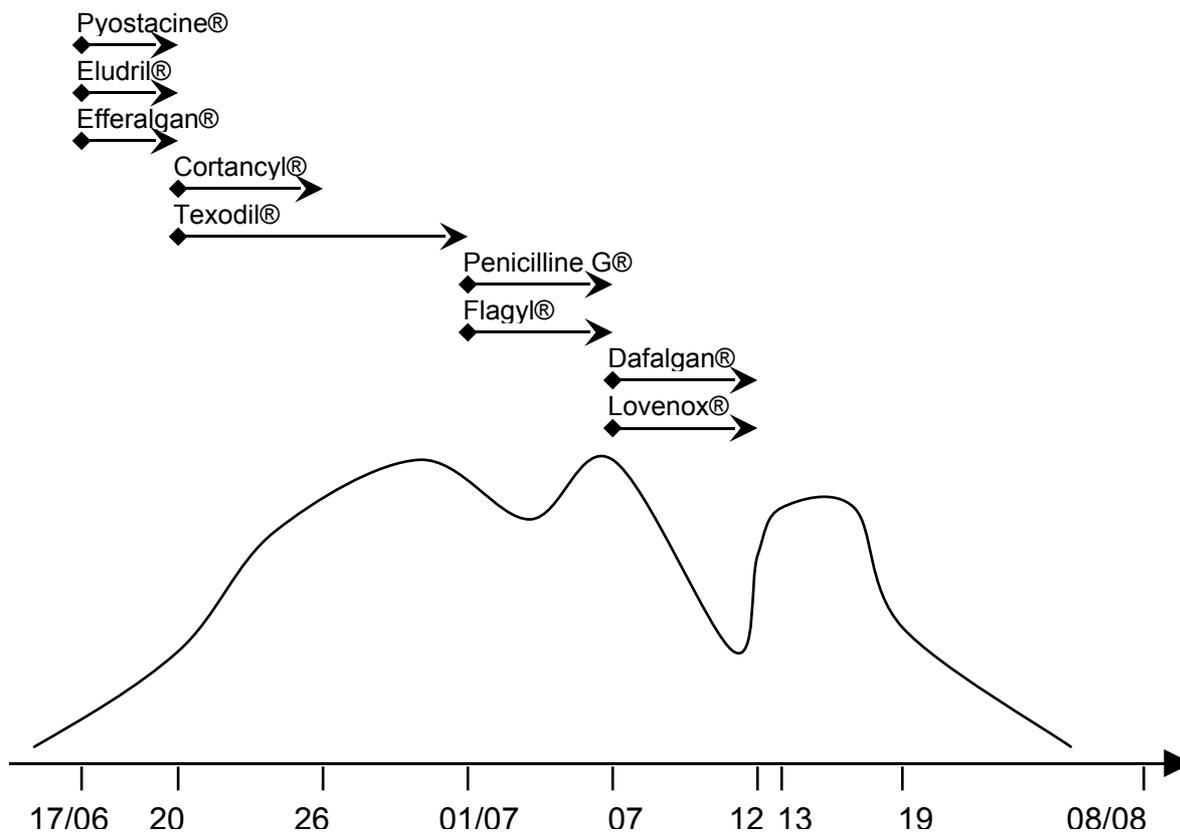
08/08 : Pigmentations séquellaires diffuses sur l'abdomen.

Pas de fièvre, pas d'arthralgies.

#### •Traitements topiques et systémiques prescrits

Nom commercial	DCI	Posologie	Date du début d'administration	Date de fin d'administration
Pyostacine®	Pristinamycine		17/06	20/06
Eludril® collutoire	Chlorhexidine + Chlorbutanol + Menthol		17/06	
Efferalgan®	Paracétamol		17/06	
Cortancyl®	Prednisone	50 mg / jr	20/06	26/06
Texodil® 200 mg	Cefotiam hexetil	2 cp / jr	20/06	30/06
Pénicilline G®	Pénicilline G	2 MUI 3 f/jr	01/07	
Flagyl® 500 mg	Métronidazole	3 cp / jr	01/07	
Dafalgan®	Paracétamol		07/07	11/07
Lovenox ® 4 000 UI	Enoxaparine	1 inj / jr	07/07	11/07
Atarax 25®	Hydroxyzine	1 cp le soir	07/07	11/07
Vitabact®	Picloxydine	2 gttes 3 f/jr	07/07	17/07
Dacryoserum®	Acide borique + borate de sodium	Lavage oculaire	07/07	11/07
Hexomédine® gel	Hexamidine	Sur menton	12/07	19/07
Cold Cream		1 appl / jr	15/07	19/07
Dermoval®	Clobétasol	1 appl / jr	16/07	19/07
Locapred®	Désonide	1 appl / jr	16/07	19/07

•Schéma chronologique



•Résultats

- Batterie standard :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
2	Neomycin sulfate	20 %	-	+
4	ParaPhenyleneDiamine free base	1 %	-	+
7	Formaldehyde (in water)	1 %	-	+?
10	Balsam of Peru	25 %	+	-
23	Pivalate tixocortol / Hydrocortisone	1 %	+	+

- Produits personnels :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
1	Pyostacine®	30 % vaseline	++	++
3	Pyostacine®	30 % eau	++	++

- Batterie médicaments :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
8	Erythromycin base	10 %	-	-
9	Erythromycin base	1 %	-	-
10	Spiramycin base	10 %	-	-
11	Clarithromycin	10 %	-	-
12	Pristinamycin	10 %	++	++
13	Pristinamycin	1 %	++	++

- Conclusion :

Syndrome d'hypersensibilité dû à la prise de Pyostacine®. Le contexte viral de primo-infection à EBV a favorisé cette allergie.

## 6. PATIENT N°6

### •Informations patient

Date de naissance : 12/04/1954

Sexe : Féminin

Age (lors de la toxidermie) : 49 ans

Date des tests : 16/05/2003

### •Antécédents

- Médicaux / Chirurgicaux :
  - 1993 : Suite à une sclérose : réaction locale.
  - Hyperthyroïdie depuis avril 2003, traitée par Néomercazole® (*carbimazole*).
  - THS depuis 9 à 10 ans : Œstrogène patch  
Lutéran® (*chlormadinone*).
  
- Atopie : - personnelle : /
  - familiale : eczéma.
  
- Accident iatrogène médicamenteux : /

### Caractéristiques sémiologiques de la toxidermie

16/01 : Consultation pour une trachéite.

Traitement : Oropivalone Bacitracine® pastilles (*tixocortol + bacitracine*).  
Rovamycine® (*spiramycine*)

17/01 : Réaction cutanée généralisée :

Œdème de l'ensemble du visage (visage, paupières, lèvres, avec gêne respiratoire) avec réaction urticariforme généralisée.

Devant cette réaction : arrêt du traitement, et mise sous Bactrim® (*cotrimoxazole*)

18/01 : Devant la persistance des lésions : arrêt du Bactrim®.

Mise sous : Célestamine® (*betaméthasone + dexchlorphéniramine*)  
Aerius® (*desloratadine*)

Du 18/01 au 20/01.

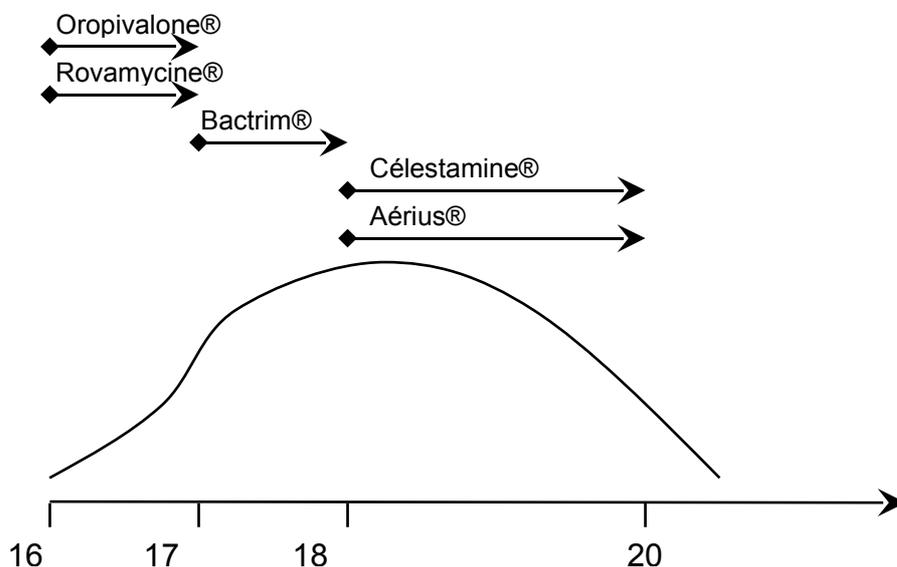
Symptômes régressifs le 20/01.

20/02 : Une semaine après le début du traitement par Estreva® (estradiol-17bêta) :  
Éruption très prurigineuse urticariforme, surtout localisée aux zones de frottement et des plis (coudes, sous les seins, ceinture...).

**•Traitements topiques et systémiques prescrits**

Nom commercial	DCI	Posologie	Date du début d'administration	Date de fin d'administration
Oropivalone®	Tixocortol + bacitracine		16/01	17/01
Rovamycine®	Spiramycine		16/01	17/01
Bactrim®	Cotrimoxazole		17/01	18/01
Célestamine®	Bétaméthasone + Dexchlorphéniramine		18/01	20/01
Aerius®	Desloratadine		18/01	20/01
Estreva®	Estradiol-17bêta		13/02	20/02

**Schéma chronologique**



**Résultats**

- Batterie standard :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
23	Pivalate tixocortol / Hydrocortisone	1 %	+++	+++

- Produits personnels :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
1	Oesclim®		-	-
2	Lutéran®	30 % vaseline	-	-
3	Lutéran®	30 % eau	-	-
4	Estreva®		-	-
5	Titanoréïne®		-	-
6	Kinuréea®		-	-
7	Rovamycine®	30 % vaseline	-	-
8	Rovamycine®	30 % eau	-	+
9	Bactrim®	30 % vaseline	-	-
10	Bactrim®	30 % eau	-	+?

- Batterie médicaments :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
10	Spiramycin base	10 %	-	-
14	Cotrimoxazole	10 %	-	-

- Conclusion :

Urticaire et œdème lié à la prise d'Oropivalone®. Les tests n'ont pas été faits avec la forme commerciale du médicament mais le patch est fortement positif dans la batterie standard avec le Pivalate de tixocortol + Hydrocortisone (+++).

Un test est positif avec la Rovamycine® diluée à 30 % dans l'eau, mais la présence d'un dermographisme rend le test douteux, d'autant plus que les tests sont négatifs dans la vaseline et avec le principe actif de la batterie médicaments.

Un test est douteux avec le Bactrim® dilué dans l'eau, mais on peut se demander s'il ne s'agit pas d'une réaction d'irritation, d'autant plus que les tests faits dans la vaseline et avec la batterie médicaments sont négatifs.

## 7. PATIENT N°7

### •Informations patient

Date de naissance : 14/11/1925  
Age (lors de la toxidermie) : 73 ans

Sexe : Masculin  
Date des tests : 03/10/2003

### •Antécédents

- Médicaux / Chirurgicaux :
  - Maladie de Horton traitée par corticothérapie depuis juin 2002.
  - Ulçère gastrique.
  - Hypertension artérielle.
  - Appendicectomie.
  - Éventration.
  
- Atopie : - personnelle : ?
  - familiale : ?
  
- Accident iatrogène médicamenteux : Allergie au Plaquenil® (*hydroxychloroquine*).
  
- Traitement habituel :
  - Corvasal® 2 mg (*molsidomine*) : ½ cp 3 fois / jr.
  - Atacand® 16 mg (*candésartan*) : 1 cp le matin.
  - Cortancyl® (*prednisone*) : 4 mg / jr.
  - Diffu-K® (*chlorure de potassium*)
  - Mopral® 10 mg (*oméprazole*)
  - Ostram® (*calcium*)

### Caractéristiques sémiologiques de la toxidermie

19–20/01 :Toux sèche : Traitement par sirop antitussif.

Une semaine plus tard (26–27/01) : Consultation du médecin traitant pour une aggravation de la toux avec expectoration et syndrome fébrile.

Antibiothérapie par Zeclar® (*clarithromycine*)

3 à 4 jours plus tard : Absence d'amélioration des symptômes(30–31/01)

Persistance de la toux.

Majoration de la fièvre : 40°C.

+ céphalées intenses et continues sans photophobie ni nausées ou vomissements.

Ajout de l'Augmentin® (*amoxicilline + acide clavulanique*) en plus du Zeclar®.

Radiographie pulmonaire + radiographie des sinus : pas de cause à la fièvre.

Bi-thérapie Augmentin® + Zeclar® pendant 2 jours, puis Augmentin® seul.

Après 4 à 5 jours d'Augmentin® (04/02)

Début d'une éruption cutanée non prurigineuse au niveau dorsal.

Maculo-papules érythémateuses de type morbiliformes touchant le dos, la nuque, le cuir chevelu, la face, le décolleté et les mains.

Le patient se plaint d'odynophagie peu invalidante.

Hospitalisation aux urgences :

Examen endo-buccal : énanthème touchant les piliers antérieurs et postérieurs de façon bilatérale, plus lésions aphteuses des deux piliers.

Examen ORL (rhinoscope) : pas de pus au niveau du méat moyen mais perforation septale.

Numération Formule sanguine :

Globules rouges : 6 000 / mm<sup>3</sup>

Hémoglobine : 14,5 g/L

Plaquettes : 186 000 / mm<sup>3</sup>

Lymphopénie : 530 / mm<sup>3</sup>

Atteinte hépatique : Cytolyse : TGO = 5 x Valeur Normale

TGP = 8 x VN

Cholestase :  $\gamma$ GT = 10 x VN

Phosphatases alcalines = 1,5 x VN

Bilan de coagulation normal (TP = 87 %, TCA = 0,94)

Fibrinogène augmenté : 5,6 g/L (VN : 2 à 4 g/L)

CRP augmentée : 63 mg/L ( VN : < 6 mg/L).

Bilan anti-infectieux, comprenant entre autres des sérologies EBV, hépatite B et C, VIH : résultats tous négatifs.

Hospitalisation en médecine interne A du 05/02 au 14/02/2003

Le patient est resté fébrile pendant 6 jours, avec des pics à 39,5°C.

L'éruption cutanée s'est majorée avec extension au niveau de l'abdomen ainsi que des cuisses et des pieds, avant de disparaître petit à petit sans desquamation, en même temps que la chute de la fièvre.

Atteinte muqueuse avec odynophagie rapidement normalisée, avec disparition des lésions micro-ulcérées.

Aggravation de la cholestase ( $\gamma$ GT jusqu'à 14,5 fois la normale, phosphatases alcalines jusqu'à 2,5 fois la normale), puis diminution dans la deuxième partie de l'hospitalisation.

La CRP diminue jusqu'à 23,3 mg/L.

Biopsie cutanée : Discrètes lésions de dermo-épidermite superficielle peu spécifique, pouvant s'accorder avec le diagnostic de toxidermie.

14/02/2003 : Patient apyrétique avec disparition des lésions cutanées.  
Bilan hépatique en voie de normalisation, CRP aussi.

3 semaines après la sortie du service : évolution favorable.

Pas de réapparition de la fièvre.

Toxidermie en voie de disparition, persistance de lésions cicatricielles.

Amélioration du bilan hépatique (quasi-normal).

Disparition du syndrome inflammatoire.

Hypothèse d'un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, mais non retenu car absence de retentissement sur l'état général.

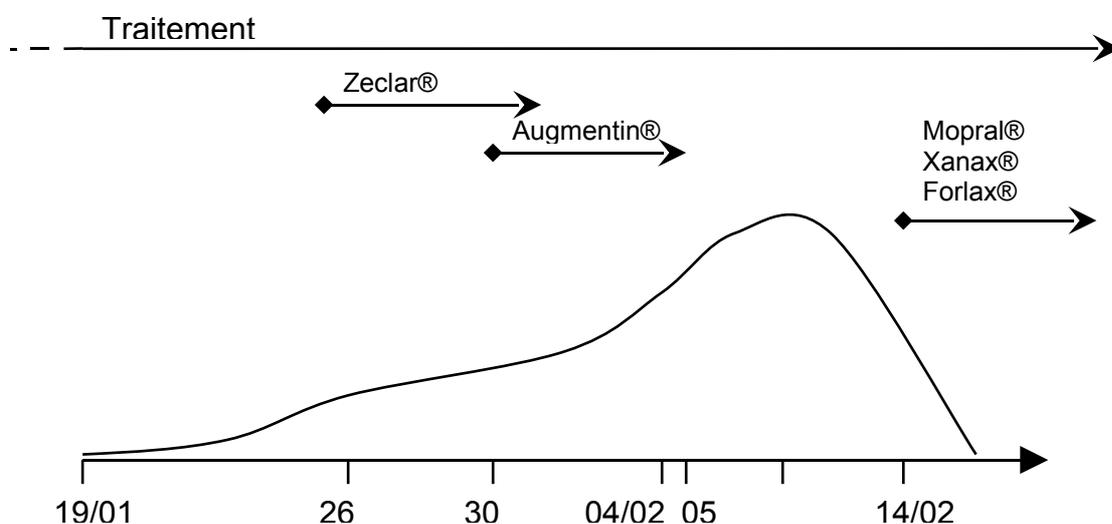
Délai trop court par rapport à la prise médicamenteuse.

**Diagnostic** : Exanthème maculo-papuleux

### •Traitements topiques et systémiques prescrits

Nom commercial	DCI	Posologie	Date du début d'administration	Date de fin d'administration
Corvasal® 2 mg	Molsidomine	½cp 3 fois/jr	tt habituel	tt habituel
Atacand® 16 mg	Candésartan	1 cp / jr	tt habituel	tt habituel
Cortancyl®	Prednisone	4 mg / jr	tt habituel	tt habituel
Diffu-K®	Potassium		tt habituel	tt habituel
Ostram®	Calcium	1 / jr	tt habituel	tt habituel
Zeclar®	Clarithromycine		25/01	30/01
Augmentin®	Amoxicilline + acide clavulanique		28 – 29/01	05/02
Mopral® 10 mg	Oméprazole	1 cp / jr	14/02	
Xanax® 0,25 mg	Alprazolam	1/jr si besoin	14/02	
Forlax®	PEG 4000	1 à 2 / jr	14/02	

### Schéma chronologique



## •Résultats

- Batterie standard :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
17	Fragrance Mix	8 %	+?	-

- Produits personnels :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
1	Augmentin®	30 % vaseline	-	-
2	Augmentin®	30 % eau	-	-
3	Zeclar®	30 % vaseline	-	-
4	Zeclar®	30 % eau	-	-
5	Sirop antitussif		-	-
6	Plaquenil®	30 % vaseline	-	-
7	Plaquenil®	30 % eau	-	-
8	Josir®	30 % vaseline	-	-
9	Josir®	30 % eau	-	-

- Batterie médicaments :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
1	Penicillin G, potassium salt	10 %	-	-
2	Ampicillin trihydrate	10 %	-	-
3	Amoxicillin trihydrate	10 %	-	-
4	Dicloxacillin sodium salt hydrate	10 %	-	-
5	Cefotaxim sodium salt	10 %	-	-
8	Erythromycin base	10 %	-	-
9	Erythromycin base	1 %	-	-
10	Spiramycin base	10 %	-	-
11	Clarithromycin	10 %	-	-

- Conclusion :

Exanthème maculo-papuleux, pas de cause médicamenteuse identifiée par les tests. Médicament le plus probable : Augmentin®.

## 8. PATIENT N°8

### •Informations patient

Date de naissance : 16/04/1956

Sexe : Féminin

Age (lors de la toxidermie) : 47 ans

Date des tests : 10/10/2003

### •Antécédents

- Médicaux / Chirurgicaux : Cancer du sein chez sa mère et sa sœur.
- Atopie :
  - personnelle : /
  - familiale : /
- Accident iatrogène médicamenteux : /

### Caractéristiques sémiologiques de la toxidermie

Du 06/08 au 12/08/2003 : piquêre d'insecte.

Traitement par Clamoxyl® (*amoxicilline*) 4 g/jr.

13/08 : Éruption cutanée prurigineuse aux parties découvertes.

Arrêt de l'amoxicilline et prescription de Telfast® (*fexofénadine*).

Hospitalisation aux urgences, puis en dermatologie du 14/08 au 18/08.

Fièvre : 39°C, sans autre plainte fonctionnelle.

Examen clinique :

Rash maculo-papuleux généralisé, épargnant le visage, très prurigineux, prenant un aspect en pseudo-cocardes par endroits avec quelques lésions pétéchiales purpuriques, surtout au niveau des membres inférieurs.

Atteinte des paumes et des plantes.

Quelques lésions vésico-bulleuses, uniquement du dos des mains.

Pas d'atteinte muqueuse.

Aucun signe de gravité (pas de pustules, signe de Nikolsky négatif).

Adénopathies centimétriques au niveau sus-claviculaire gauche, inguinal droit, non suspectes.

Pas d'hépatosplénomégalie.

Hyper leucocytose : 13 x 10<sup>9</sup> polynucléaires neutrophiles / L.

Éosinophilie normale.

Évolution :

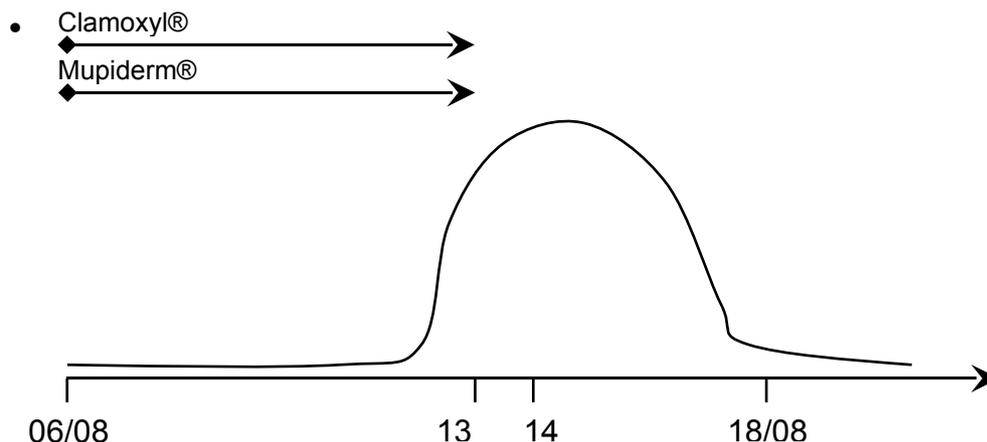
Les lésions ont commencé à régresser spontanément avec disparition de la fièvre et du prurit.

Pas de traitement spécifique.

•Traitements topiques et systémiques prescrits

Nom commercial	DCI	Posologie	Date du début d'administration	Date de fin d'administration
Clamoxyl®	Amoxicilline	4 g / jr	06/08	13/08
Mupiderm®	Mupirocine	3 appl / jr		

Schéma chronologique



Résultats

- Batterie standard :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
1	Potassium dichromate	0,5 %	-	++
12	Wool Alcohols	30 %	-	+?

- Produits personnels :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
1	Clamoxyl®	30 % vaseline	+?	+
2	Clamoxyl®	30 % eau	-	+
3	Bétadine®		-	-
4	Fluorescéine		-	-

- Batterie médicaments :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
1	Penicillin G, potassium salt	10 %	-	-
2	Ampicillin trihydrate	10 %	+?	+?
3	Amoxicillin trihydrate	10 %	+?	+?
4	Dicloxacillin sodium salt hydrate	10 %	-	-
5	Cefotaxim sodium salt	10 %	-	-

- Conclusion :

Exanthème maculo-papuleux dû à la prise d'amoxicilline, sensibilisation aux pénicillines du groupe A.

## 9. PATIENT N°9

### •Informations patient

Date de naissance : 20/02/1953  
Age (lors de la toxidermie) : 50 ans

Sexe : Féminin  
Date des tests : 17/10/2003

### •Antécédents

- Médicaux / Chirurgicaux :  
Lithiases calciques depuis l'âge de 20 ans avec exérèse endoscopique en 1994.  
Ménopausée depuis 2002.
- Atopie : - personnelle : /  
(Fleuriste : ne tolérait pas certains contacts. Intolérance aux boucles d'oreilles et bracelets-montre)  
- familiale : /
- Accident iatrogène médicamenteux :  
Antécédent d'allergie au Clamoxyl® (*amoxicilline*).

### Caractéristiques sémiologiques de la toxidermie

Février 2003 : Érysipèle du pied gauche.  
Traitement par Augmentin® (*amoxicilline + acide clavulanique*).

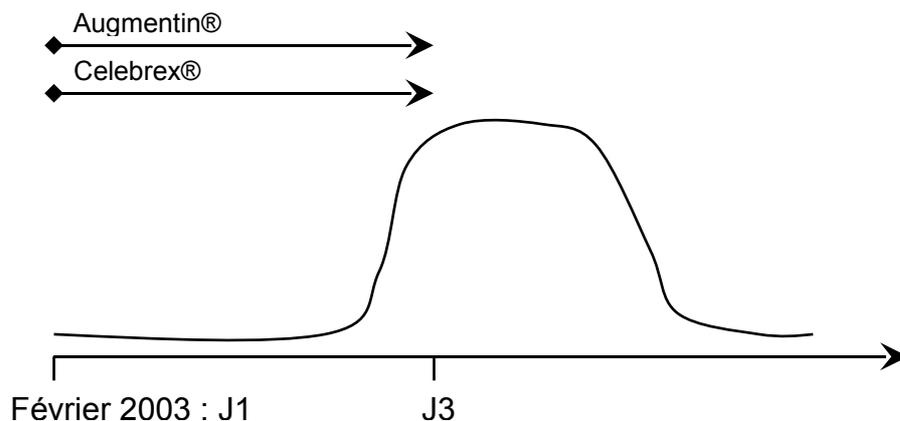
3 jours plus tard :  
Érythrodermie généralisée type PEAG (Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée).  
+ cruralgie : Prise de Celebrex® (*célécoxib*).

Patch test : Augmentin® : nettement positif  
Bi-Profenid® : négatif. } Cp mélangé aux 2/3 dans  
vaseline + un peu d'eau

### Traitements topiques et systémiques prescrits

Nom commercial	DCI	Posologie	Date du début d'administration	Date de fin d'administration
Augmentin®	Amoxicilline + acide clavulanique		Février 2003	Février 2003
Celebrex®	Célécoxib		Février 2003	Février 2003

## •Schéma chronologique



## •Résultats

- Batterie standard :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
17	Fragrance Mix	8 %	+?	+?
19	Nickel sulfate	5 %	+	++

- Batterie médicaments :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
1	Penicillin G, potassium salt	10 %	-	-
2	Ampicillin trihydrate	10 %	+	++
3	Amoxicillin trihydrate	10 %	+	++
4	Dicloxacillin sodium salt hydrate	10 %	-	-
5	Cefotaxim sodium salt	10 %	-	-
8	Erythromycin base	10 %	-	-
11	Clarithromycin	10 %	-	-
12	Pristinamycin	10 %	-	-
14	Cotrimoxazole	10 %	-	-
27	Acetylsalicylic acid	10 %	-	-
28	Diclofenac sodium salt	10 %	-	-
29	Diclofenac sodium salt	1 %	-	-
30	Ketoprofene	10 %	-	-
31	Ketoprofene	1 %	-	-
32	Piroxicam	10 %	-	-
33	Piroxicam	1 %	-	-
34	Niflumic acid	10 %	-	-
35	Niflumic acid	1 %	-	-
36	Acetaminophen	10 %	-	-
45	Bufexamac	5 %	-	-

- Conclusion :

PEAG due à l'amoxicilline, sensibilisation aux pénicillines du groupe A.

## 10.PATIENT N°10

### •Informations patient

Date de naissance : 01/04/1926

Sexe : Féminin

Age (lors de la toxidermie) : 77 ans

Date des tests : 17/10/2003

### •Antécédents

- Médicaux / Chirurgicaux :

Traitement habituel : Flodil® LP 5 mg (*félodipine*)

Diovenor® (*diosmine*)

Séropram® (*citalopram*)

Zondar® (*diacerhéine*)

Vioxx® (*rofécocib*)

Efferalgan® (*paracétamol*)

Atacand® (*candésartan*)

Mépronizine® (*acéprométazine + méprobamate*)

Lectil® (*bétahistine*)

- Atopie : - personnelle : /  
- familiale : /

- Accident iatrogène médicamenteux : /

### Caractéristiques sémiologiques de la toxidermie

23/07 : Visite chez le généraliste pour renouvellement d'ordonnance.

Début d'éruption au niveau des 2 avant-bras.

En plus du traitement habituel, prescription :

Érythromycine

Atarax® (*hydroxyzine*)

Betneval® (*bétaméthasone*).

Le jour même ou le lendemain de la prise d'érythromycine :

Éruption érythémato-papuleuse à contours parfois circinés avec à ces endroits une extension centrifuge à contours desquamatifs.

Au niveau des membres : l'aspect est presque celui de cocardes et est comme d'habitude plus purpurique au niveau des membres inférieurs.

La patiente décrivait des petits picotements au niveau des yeux, des symptômes de pharyngite, une petite sécheresse des lèvres. Mais il n'y avait pas vraiment de lésion muqueuse.

04/08 : Visite chez le dermatologue :

Arrêt de Érythromycine + Vioxx®.

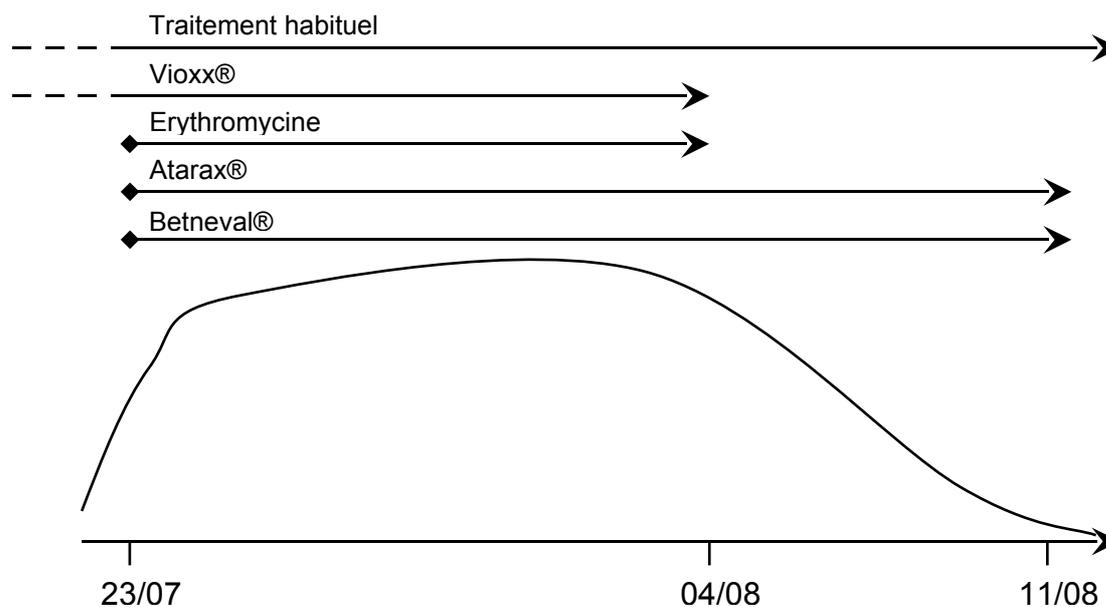
11/08 : Éruption éteinte avec desquamation post-inflammatoire.

Persiste un aspect d'eczéma des paupières non expliqué. La patiente utilise des collyres.

## Traitements topiques et systémiques prescrits

Nom commercial	DCI	Posologie	Date du début d'administration	Date de fin d'administration
Flodil®	Féلودipine		tt habituel	tt habituel
Diovenor®	Diosmine		tt habituel	tt habituel
Séropram®	Citalopram		tt habituel	tt habituel
Zondar®	Diacerhéine		tt habituel	tt habituel
Vioxx®	Rofecoxib		tt habituel	11/08
Efferalgan®	Paracétamol		tt habituel	tt habituel
Atacand®	Candésartan		tt habituel	tt habituel
Mépronizine®	Acéprométazine + Méprobamate		tt habituel	tt habituel
Lectil®	Bétahistine		tt habituel	tt habituel
Érythromycine	Erythromycin		23/07	11/08
Atarax® 25 mg	Hydroxyzine		23/07	
Betneval® crème	Bétaméthasone		23/07	

## Schéma chronologique



## Résultats

- Batterie standard :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
2	Neomycin sulfate	20 %	+?	+

- Produits personnels :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
1	Érythromycine	30 % vaseline	-	-
2	Érythromycine	30 % eau	-	-
3	Vioxx®	30 % vaseline	-	-
4	Vioxx®	30 % eau	-	-
5	Atarax®	30 % vaseline	-	-
6	Atarax®	30 % eau	-	-
7	Betneval® crème	30 % vaseline	+	-
8	Betneval® crème	30 % eau	+	-

- Batterie médicaments :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
8	Erythromycin base	10 %	-	-
9	Erythromycin base	1 %	-	-
10	Spiramycin base	10 %	-	-
11	Clarithromycin	10 %	-	-
21	Tetrazepam	10 %	-	-
22	Diazepam	10 %	-	-
41	Hydroxyzine hydrochloride	10 %	-	-
42	Hydroxyzine hydrochloride	1 %	-	-

- Conclusion :

Exanthème maculo-papuleux du à une sensibilisation de contact au Betneval®.

## 11.PATIENT N°11

### •Informations patient

Date de naissance : 22/03/1970

Sexe : Féminin

Age (lors de la toxidermie) : 33 ans

Date des tests : 17/10/2003

### •Antécédents

- Médicaux / Chirurgicaux : /
- Atopie : - personnelle : Depuis l'âge de 7 ans : rhinite et conjonctivite saisonnière.
  - familiale : Rhinite, asthme.
- Accident iatrogène médicamenteux : /

### Caractéristiques sémiologiques de la toxidermie

25/02/2003 : Consultation pour syndrome fébrile et douleurs abdominales.

Prescription : Aspégic® (*acide acétylsalicylique*)  
Paracétamol  
Spasfon® (*phloroglucinol*)

28/02 : Toux d'apparition brutale avec foyer à l'auscultation.

Radiographie pulmonaire : foyer de la base droite.

Prescription : Augmentin® (*amoxicilline + acide clavulanique*)  
Gyno-Pevaryl® (*éconazole*)

Le soir : éruption maculo-papuleuse suite à la prise de 1 dose matin, midi et soir d'Augmentin®.

01/03 : Arrêt du traitement par Augmentin® et prise de Josacine® (*josamycine*) :  
1 cp le 01/03 à 20h, et 1 cp le 02/03 à 8h.

Dans l'après-midi : éruption prurigineuse sur le visage et le dos.  
Arrêt du médicament.

03/03 : Début du traitement par Pyostacine® (*pristinamycine*), jusqu'au 14/03.  
+ Atarax® (*hydroxyzine*) : 1 cp le soir du 03/03 puis arrêt.

14/03 : Apparition de brûlures intenses du dos avec macules rouges en plaques et petit bouton.

Pas de consultation et arrêt du traitement.

Par ailleurs, la pneumopathie s'est amendée.

Bilan biologique normalisé.

Bilan hépatique normal.

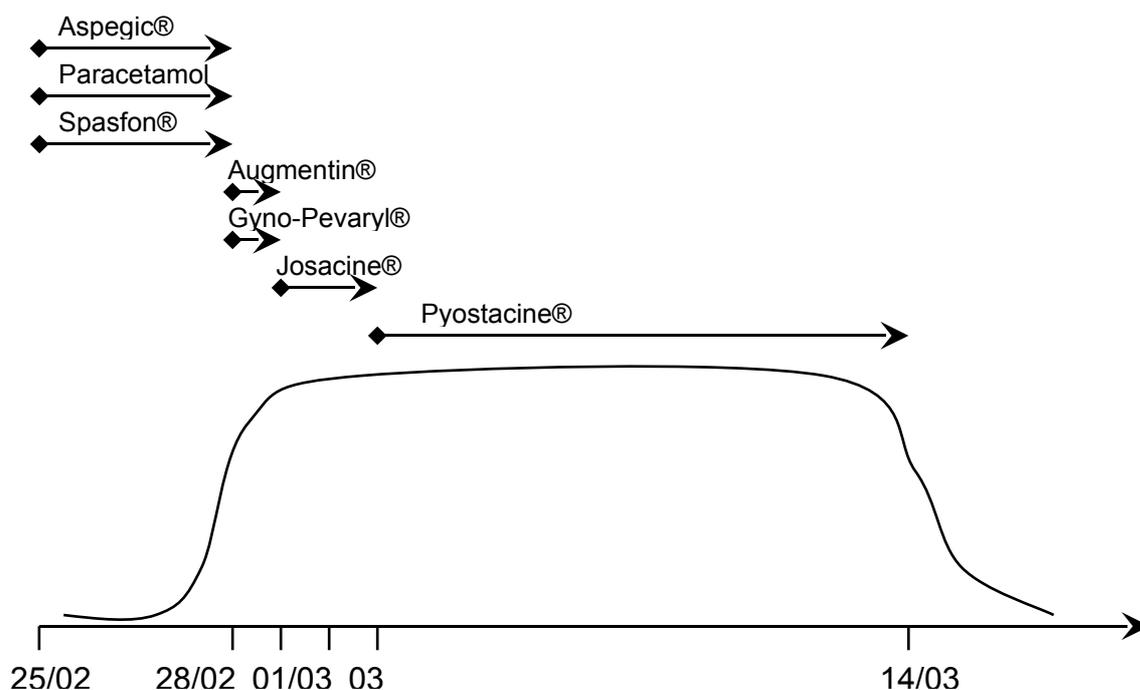
CRP normales.

Sérologies négatives.

## Traitements topiques et systémiques prescrits

Nom commercial	DCI	Posologie	Date du début d'administration	Date de fin d'administration
Aspegic®	Acide acétylsalicylique		25/02	
Paracétamol	Paracétamol		25/02	
Spasfon®	Phloroglucinol		25/02	
Augmentin®	Amoxicilline + acide clavulanique	1 dose 3 fois / jr	28/02	01/03
Gyno-Pevaryl®	Éconazole		28/02	01/03
Josacine®	Josamycine	1 dose 2 f / jr	01/03	02/03
Pyostacine®	Pristinamycine		03/03	14/03
Atarax®	Hydroxyzine	1 cp le soir	03/03	03/03

## Schéma chronologique



## Résultats

- Batterie standard :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
35	Cocamidopropylbétaine	1 %	+?	irritant

- Produits personnels :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
1	Augmentin®	30 % vaseline	-	-
2	Augmentin®	30 % eau	-	-
3	Pyostacine®	30 % vaseline	-	-
4	Pyostacine®	30 % eau	-	-
5	Josacine®	30 % vaseline	-	-
6	Josacine®	30 % eau	-	-

- Batterie médicaments :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
1	Penicillin G, potassium salt	10 %	-	-
2	Ampicillin trihydrate	10 %	-	-
3	Amoxicillin trihydrate	10 %	-	-
4	Dicloxacillin sodium salt hydrate	10 %	-	-
5	Cefotaxim sodium salt	10 %	-	-
8	Erythromycin base	10 %	-	-
9	Erythromycin base	1 %	-	-
10	Spiramycin base	10 %	-	-
11	Clarithromycin	10 %	-	-
12	Pristinamycin	10 %	-	-
13	Pristinamycin	1 %	-	-

- Conclusion :

Exanthème maculo-papuleux, pas de médicament incriminé avec les patch-tests. L'Augmentin® est probablement la cause de la toxidermie. La Pyostacine® est peut-être aussi responsable d'une réaction.

## 12.PATIENT N°12

### •Informations patient

Date de naissance : 29/07/1928  
Age (lors de la toxidermie) : 75 ans

Sexe : Masculin  
Date des tests : 14/11/2003

### •Antécédents

- Médicaux / Chirurgicaux :
  - Carcinome de la prostate traité par radiothérapie.
  - Hernie hiatale.
  - Traitement habituel : Avlocardyl® (*propranolol*)  
Vastarel® (*trimétazidine*) (introduit 1 an plus tôt)  
Ogast® (*lansoprazole*)
  
- Atopie : - personnelle : /
  - familiale : /
  
- Accident iatrogène médicamenteux : /

### Caractéristiques sémiologiques de la toxidermie

Juillet 2001 : Infection urinaire, traitée par Noroxine® (*norfloxacin*) puis Ciflox® (*ciprofloxacin*).  
Complicquée d'une sensibilisation.

Autres médicaments pris à l'époque :  
Médrol® (*méthylprednisolone*)  
Aerius® (*desloratadine*)  
Avlocardyl® (*propranolol*)  
Vastarel® (*trimétazidine*)  
Ogast® (*lansoprazole*)

Depuis : Fond de dermatose eczématiforme diffus.  
+ chaque année, aggravation de cette dermatose sous forme de photosensibilisation : atteinte des avant-bras, des bras, du décolleté, du haut du dos et des jambes.

Biologie : Tendances hyper éosinophilique : 450 à 500 / mm<sup>3</sup>, jamais plus.  
Aspect squameux du cuir chevelu, légèrement psoriasiforme.  
Pas de kératodermie palmo-plantaire.

Photosensibilisation ?

Nettes poussées saisonnières.

Mais La dermatose respecte le visage et le dos des mains, zones qui sont pourtant exposées.

Elle atteint les membres inférieurs et le dos pendant l'été alors que ces zones ne sont pas exposées.

Les lésions persistent l'hiver.

24/10/2003 : Biopsie montrant des lésions eczématiformes (St Nazaire).

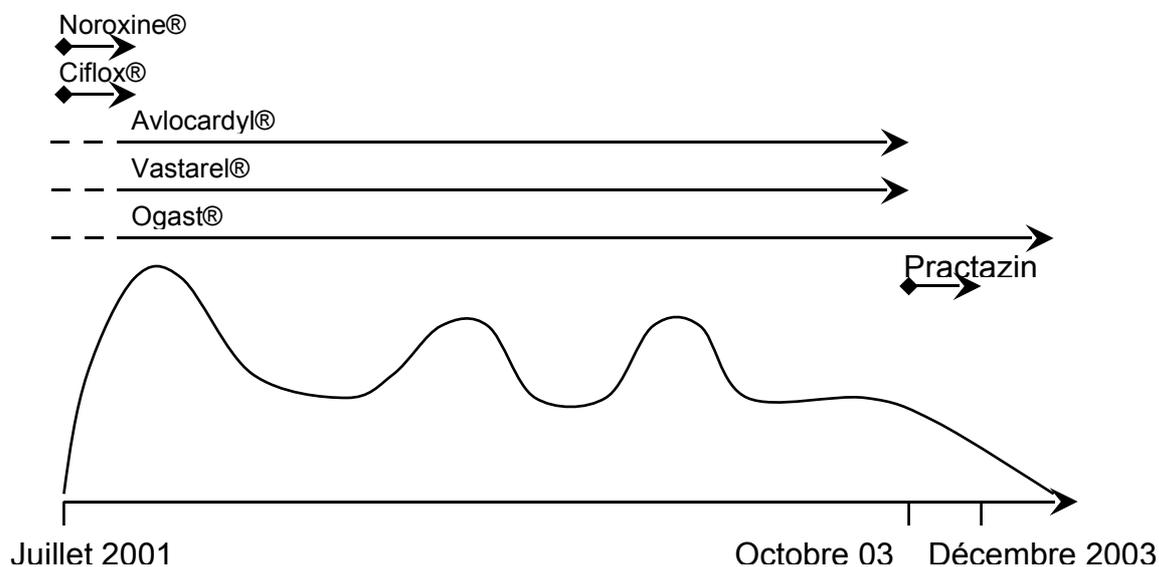
Arrêt de : Avlocardyl® remplacé par Practazin® (*spironolactone + altizide*)  
Vastarel®.

Décembre 2003 : Traitement topique sur les lésions :  
Ichtyosoft®, Uriage hydrolipidique®  
Efficort® (*hydrocortisone*)

### Traitements topiques et systémiques prescrits

Nom commercial	DCI	Posologie	Date du début d'administration	Date de fin d'administration
Noroxine®	Norfloxacine		Juillet 2001	Juillet 2001
Ciflox®	Ciprofloxacine		Juillet 2001	Juillet 2001
Médrol®	Méthylprednisolone		Juillet 2001	Juillet 2001
Aerius®	Desloratadine		Juillet 2001	Juillet 2001
Avlocardyl®	Propranolol		tt habituel	24/10/2003
Vastarel®	Trimétazidine		tt habituel	24/10/2003
Ogast®	Lansoprazole		tt habituel	
Practazin®	Spironolactone + Altizide		décembre 2003	

### Schéma chronologique



### Résultats

- Batterie standard :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
4	ParaPhenyleneDiamine free base	1 %		?
5	Cobalt chloride	1 %		?
25	Imidazolidinyl Urea Germall 115	2 %	+?	++

- Produits personnels :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
1	Ichtyosoft®		-	+
2	Betneval®		-	-
3	Uriage Hydrolipidique®		+?	+
4	Ketoderm®		-	-
5	Ogast®	30 % vaseline	-	-
6	Ogast®	30 % eau	+?	-
7	Atarax®	30 % vaseline	-	-
8	Atarax®	30 % eau	-	-
9	Médrol®	30 % vaseline	-	-
10	Médrol®	30 % eau	-	-
11	Avlocardyl®	30 % vaseline	-	-
12	Avlocardyl®	30 % eau	-	-
13	Vastarel®	30 % vaseline	-	-
14	Vastarel®	30 % eau	-	-
15	Practazin®	30 % vaseline	-	+
16	Practazin®	30 % eau	-	+
17	Nombreux produits topiques appliqués sur les lésions		-	-

- Batterie médicaments :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
15	Norfloxacine	10 %	-	-
16	Ciprofloxacine hydrochloride	10 %	-	-
41	Hydroxyzine hydrochloride	10 %	-	-
42	Hydroxyzine hydrochloride	1 %	-	-
43	Hydrochlorothiazide	10 %	-	-
44	Hydrochlorothiazide	1 %	-	-

- Batterie corticoïdes :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
3	Hydrocortisone-17-butyrate		-	+

- Conclusion :

Eczéma dû à des sensibilisations de contact. Le patient appliquait de nombreux produits sur ses lésions.

Le germall 115 est un conservateur présent dans Ichtyosoft®, appliqué sur les lésions depuis plusieurs mois. Le butyrate d'hydrocortisone est un dermocorticoïde du groupe D2, constituant de l'Efficort®, appliqué depuis décembre 2003.

Quant au Practazin® : s'agit-il d'une sensibilisation ou d'une simple irritation ? On observe une amélioration depuis l'arrêt de ce médicament.

L'historique rapporte une sensibilisation suite à la prise de norfloxacine et ciprofloxacine, mais sans description des lésions. La responsabilité des quinolones est donc douteuse mais ne peut être exclue.

## 13.PATIENT N°13

### •Informations patient

Date de naissance : 29/11/1941

Sexe : Masculin

Age (lors de la toxidermie) : 62 ans

Date des tests : 09/01/2004

### •Antécédents

#### - Médicaux / Chirurgicaux :

Insuffisance respiratoire chronique sévère cortico-dépendante. Asthme à dyspnée continue : asthme de l'enfance et tabagisme important à 30 paquets-année : sevré et nécessitant un appareillage nocturne.

Hernie ombilicale. Hernie hiatale.

Flutter auriculaire en juin 2001.

Paralysie diaphragmatique gauche.

Colique néphrétique.

Décollement de rétine de l'œil droit.

Cataracte bilatérale.

Hypercholestérolémie.

Surcharge pondérale.

Insuffisance veineuse.

#### - Traitement suivi avant la toxidermie :

Euphylline® LP (*théophylline*) : 400 mg matin, 300 mg midi, 300 mg soir.

Cortancyl® (*prednisone*) : 5 mg par jour

Diffu-K (*potassium*) : 2 cp le matin

Orocal D3® (*calcium + vitamine D3*) : 1 cp le matin

Mopral® 20 mg (*oméprazole*) : 1 gélule le soir

Lasilix® 40 mg (*furosémide*) : 2 cp par jour

Préviscan® (*fluindione*) : 1 cp ¼ le soir

Tahor® 40 mg (*atorvastatine*) : 1 cp le soir

Bronchodual® spray (*ipratropium + fénotérol*) : 2 bouffées par jour

Foradil® (*formotérol*) : 1 bouffée matin et soir

Flixotide® diskus 500µg (*fluticasone*) : 2 bouffées matin et soir

#### - Atopie : - personnelle : /

- familiale : /

#### - Accident iatrogène médicamenteux :

Aspirine

Feldène® (*piroxicam*)

Indocid® (*indométacine*)

Pyrazolés : Butazolidine® (*phénylbutazone*)

Avafortan® (*noramidopyrine + camylofine*)

Noramidopyrine

Atropine

} Asthme  
aux AINS

## •Caractéristiques sémiologiques de la toxidermie

≈ 12–14 /09/2003 : Traitement antibiotique pour un problème respiratoire  
Ciblor® (*amoxicilline + acide clavulanique*)  
Ciflox® (*ciprofloxacine*)

26/09 : Palpitations et récurrence de flutter.

Traitement : Cordarone® (*amiodarone*) : 4 cp par jour  
Aldactone® (*spironolactone*) : 1 cp par jour.

27/09 : Apparition d'une éruption généralisée.

1<sup>er</sup>/10 : Œdème des membres inférieurs.

Hospitalisation en cardiologie pour décompensation cardiaque.

02/10 : Pas d'amélioration. Transfert en dermatologie du 02/10 au 06/10.

Exanthème maculeux généralisé au niveau du tronc, de l'abdomen, du dos, de la racine des cuisses et des bras avec des micro pustules au niveau du torse, des flancs et des plis.

Pas de Nikolsky, ni d'atteinte muqueuse.

**Diagnostic** : Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée (PEAG).

Traitement diurétique en IV

+ traitement ralentisseur : Digoxine, Isoptine® 40 mg (*verapamil*)

Fibrillation auriculaire permanente : AVK.

13/10 : Sortie de l'hôpital.

Euphylline®LP (*théophylline*) : 400 mg matin, 300 mg midi, 300 mg soir.

Diffu-K (*potassium*) : 2 cp matin et soir

Cortancyl® (*prednisone*) : 5 mg par jour

Calperos® (*calcium*) : 1 cp le matin

Tahor® 40 mg (*atorvastatine*) : 1 cp le soir

Mopral® 20 mg (*oméprazole*) : 1 gélule le soir

Digoxine Nativelle® (*digoxine*) : 1 cp le matin

Lasilix® 40 mg (*furosémide*) : 2 cp par jour

Isoptine® 40 mg (*vérapamil*) : 1 cp matin, midi et soir

Previscan® (*fluindione*) : 1 cp ¼ le soir

Flixotide® diskus 500µg (*fluticasone*) : 2 bouffées matin et soir

Bronchodual® spray (*ipratropium + fénotérol*) : 2 bouffées matin et soir

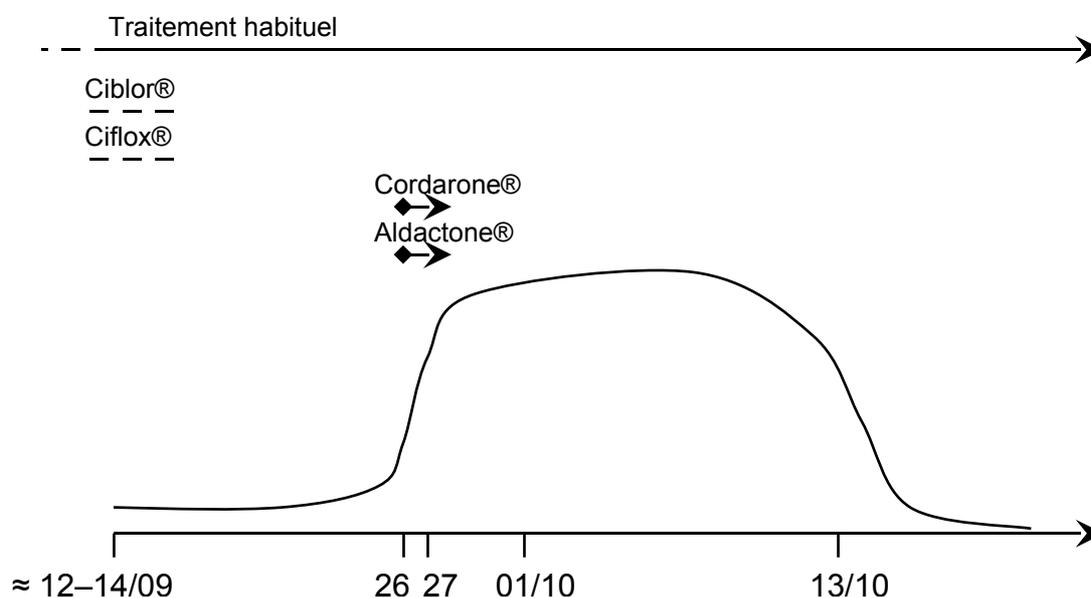
Foradil® (*formotérol*) : 2 bouffées matin, midi et soir

L'éruption s'est spontanément amendée, ne nécessitant qu'un traitement émollient par Cold Cream.

### •Traitements topiques et systémiques prescrits

Nom commercial	DCI	Posologie	Date du début d'administration	Date de fin d'administration
Ciblor®	Amoxicilline + acide clavulanique		≈ 12-14/09	
Ciflox®	Ciprofloxacine		≈ 12-14/09	
Cordarone®	Amiodarone	4 cp / jr	26/10	
Aldactone®	Spironolactone	1 cp / jr	26/10	

### Schéma chronologique



### Résultats

- Batterie standard :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
8	Colophane	20 %	-	++

- Produits personnels :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
1	Cordarone®	30 % vaseline	-	-
2	Cordarone®	30 % eau	-	-
3	Aldactone®	30 % vaseline	+	irritant
4	Aldactone®	30 % eau	douteux	douteux

- Batterie médicaments :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
1	Penicillin G, potassium salt	10 %	-	-
2	Ampicillin trihydrate	10 %	-	-
3	Amoxicillin trihydrate	10 %	-	-
4	Dicloxacillin sodium salt hydrate	10 %	-	-
5	Cefotaxim sodium salt	10 %	-	-
15	Norfloxacin	10 %	+++	+++
16	Ciprofloxacin hydrochloride	10 %	+++	+++

- Conclusion :

PEAG due à la prise de ciprofloxacin. Présence d'une réaction croisée avec la norfloxacin.

Les tests sont douteux avec l'Aldactone®, mais ils ne sont probablement pas pertinents, la spironolactone étant bien connue pour donner des réactions d'irritation aux tests.

## 14.PATIENT N°14

### •Informations patient

Date de naissance : 13/07/1962  
Age (lors de la toxidermie) : 40 ans

Sexe : Féminin  
Date des tests : 09/01/04

### •Antécédents

- Médicaux / Chirurgicaux : /
- Atopie : - personnelle : /  
- familiale : Père
- Accident iatrogène médicamenteux : A type d'urticaire (?)

### Caractéristiques sémiologiques de la toxidermie

31/10/2002 : Oflocet® (*ofloxacin*)  
Augmentin® (*amoxicilline + acide clavulanique*)  
Profénid® (*kétoprofène*)

03/11/2002 : Augmentin®  
Ciflox® (*ciprofloxacine*)

07/11/2002 : Augmentin® seul.

La patiente est revue le soir avec une éruption cutanée : éruption érythémateuse, à priori papuleuse, voire même généralisée au 3<sup>e</sup> jour.

La description rétrospective de l'éruption ne permet pas de savoir s'il s'agit d'un exanthème maculo-papuleux ou d'une réaction urticarienne.

En général, ces dernières sont plus précoces, il s'agit donc plutôt d'un exanthème maculo-papuleux.

Arrêt de l'Augmentin®.

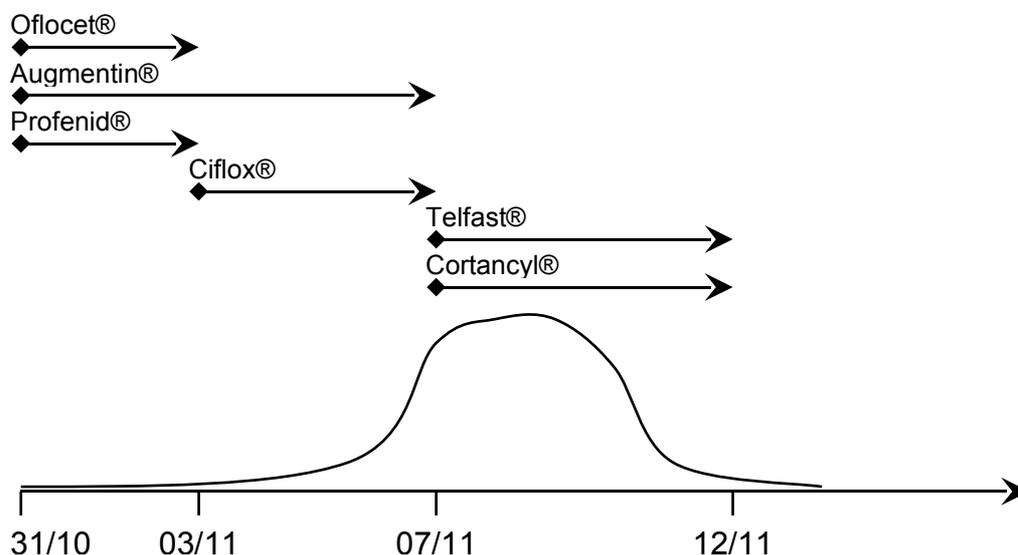
Traitement : Oflocet® (*ofloxacin*)  
Telfast® 180 mg (*fexofénadine*)  
Cortancyl® 40 mg (*prednisone*) } 5 jours

18/11/2002 : Reprise du Profénid® sans problème particulier.

•Traitements topiques et systémiques prescrits

Nom commercial	DCI	Posologie	Date du début d'administration	Date de fin d'administration
Oflocet®	Ofloxacine		31/10	03/11
Augmentin®	Amoxicilline + acide clavulanique		31/10	07/11
Profénid®	Kétoprofène		31/10	03/11
Ciflox®	Ciprofloxacine		03/11	07/11
Telfast®	Fexofénadine	1 cp / jr	07/11	12/11
Cortancyl®	Prednisone	40 mg / jr	07/11	12/11

Schéma chronologique



Résultats

- Batterie standard :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
5	Cobalt chloride	1 %	-	+
12	Wool Alcohols	30 %	-	+
17	Fragrance Mix	8 %	++	++
19	Nickel sulfate	5 %	+++	++
32	Cetyl / Stearyl Alcohol	20 %	-	+
33	Amerchol L 101	50 %	+	+
39	Primine		-	+
40	Vaseline		-	+

- Batterie médicaments :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
1	Penicillin G, potassium salt	10 %	-	-
2	Ampicillin trihydrate	10 %	-	-
3	Amoxicillin trihydrate	10 %	-	-
4	Dicloxacillin sodium salt hydrate	10 %	-	-
5	Cefotaxim sodium salt	10 %	-	-
10	Spiramycin base	10 %	-	-
15	Norfloxacin	10 %	-	-
16	Ciprofloxacin hydrochloride	10 %	-	-
31	Kétoprofène	1 %	-	-

- Recherche d'IgE spécifiques : 14/01/2004

IgE spécifiques : CAP System RIA Pharmacia et/ou Immulite 2000 DPC :

Pénicilline G : Négatif

Amoxicilline : Négatif

Ampicilline : Négatif

IgE spécifiques : Hytec, Immuno-Enzymologie :

Acide clavulanique : < 0,35 KU / L

Paracétamol : < 0,35 KU / L

Kétoprofène : < 0,35 KU / L

} Taux indétectable

- Conclusion :

Exanthème maculo-papuleux, sans patch-test positif.

La cause de la réaction est probablement l'Augmentin®. L'Oflocet® ne semble pas être la cause de la réaction, car le traitement a été repris sans problème. Par contre, la responsabilité du Ciflox® ne peut pas être écartée.

## 15.PATIENT N°15

### •Informations patient

Date de naissance : 30/06/1979  
Age (lors de la toxidermie) : 24 ans

Sexe : Féminin  
Date des tests : 16/01/2004

### •Antécédents

- Médicaux / Chirurgicaux :  
Opération d'un kyste de l'ovaire droit en 1984.  
Chirurgie pour phlegmon de la gorge en ORL à l'Hôtel Dieu.  
Accouchement par voie basse normal.
  
- Atopie : - personnelle : /  
- familiale : /
  
- Accident iatrogène médicamenteux : /

### Caractéristiques sémiologiques de la toxidermie

Hospitalisation du 17/11 au 24/11/2003 : Motif : Prise en charge de douleurs lombaires.

Traitement d'entrée :

Décapeptyl® (*triptoréline*)

Di-Antalvic® (*dextropropoxyphène + paracétamol*) 6 à 8 cp par jour

Stilnox® (*zolpidem*) : 1 cp au coucher.

19/11 : Administration de Myolastan® (*tetrazepam*) :

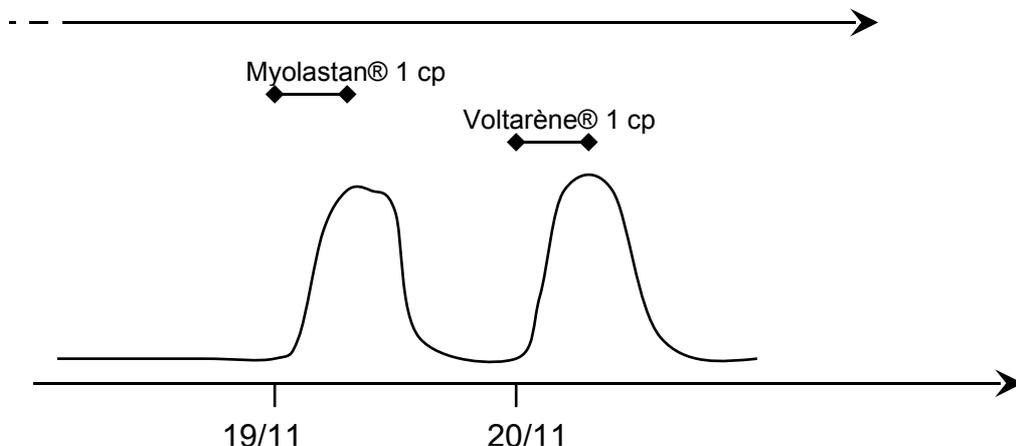
6 heures plus tard : œdème des lèvres, qui diminue secondairement à l'arrêt du traitement.

### Traitements topiques et systémiques prescrits

Nom commercial	DCI	Posologie	Date du début d'administration	Date de fin d'administration
Décapeptyl®	Triptoréline			
Di-Antalvic	Dextropropoxyphène + paracétamol	6 à 8 / jour		
Stilnox®	Zolpidem			
Myolastan®	Tetrazepam	1 cp	19/11	19/11
Voltaire LP 75 mg	Diclofenac	1 cp	20/11	20/11

## •Schéma chronologique

Decapeptyl®  
Di-Antalvic®  
Stilnox®



## •Résultats

- Batterie standard :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
19	Nickel sulfate	5 %	++	++

- Batterie médicaments :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
21	Tetrazepam	10 %	-	-
22	Diazepam	10 %	-	-
28	Diclofenac sodium salt	10 %	-	-
29	Diclofenac sodium salt	1 %	-	-
30	Ketoprofene	10 %	-	-
31	Ketoprofene	1 %	-	-

- Conclusion :

Œdème sans patch-test positif.

L'interrogatoire a permis de relever une précédente réaction survenue 1 jour après la première prise de Bi-Profenid® (*kétoprofène*) et Myolastan® (*tetrazepam*). La patiente avait alors présenté un œdème labial et des érosions buccales. Le diagnostic posé à l'époque a été celui de primo-infection herpétique buccale.

La réaction observée était donc la deuxième récurrence de la première, ce qui permet d'incriminer le Myolastan®.

## 16.PATIENT N°16

### •Informations patient

Date de naissance : 20/04/1941

Sexe : Masculin

Age (lors de la toxidermie) : 62 ans

Date des tests : 23/04/2004

### •Antécédents

#### - Médicaux / Chirurgicaux :

Depuis 12 ans : Traité pour des lésions du visage et du cuir chevelu, compatibles avec le diagnostic de lucite polymorphe ou lupus érythémateux cutané subaigu, car il y avait au départ quelques poussées pendant l'hiver.

Jamais d'arguments à l'histologie ou sur le plan immunologique pour un lupus érythémateux certain.

Été 1995 : Traitement par Plaquenil® (*hydroxychloroquine*) : toxidermie. Puis, traitement de la lucite par Paraminan® (*acide para-amino-benzoïque*).

Depuis 2 à 3 étés : traitement par Photoderm® oral (*caroténoïdes*) et Photoderm® max (crème solaire).

Début 2003 : Quelques lésions compatibles avec un eczéma nummulaire, avec régression sous dermocorticoïdes.

Septembre 2003 : Eczéma nummulaire plus important touchant le tronc, le cou, les membres supérieurs, avec dyshidrose nette de la paume des mains.

Suspicion de contact avec un parfum au niveau du cou.

Tests avec le Dr Chevalier : prick test et batterie CRDG négatifs.

- Atopie : - personnelle : /  
- familiale : /

- Accident iatrogène médicamenteux : Plaquenil®

### Caractéristiques sémiologiques de la toxidermie

05/12/2003 : Infection pulmonaire.

Traitement : Surbronc® (*ambroxol*)

Subroxine GÉ® (*roxithromycine*)

} 8 jours

A la fin du traitement : Éruption scarlatiniforme avec œdème des paupières, de la bouche et des jambes, asthénie.

Arrêt du traitement, remplacé par : Solupred® (*prednisolone*)

Pyostacine® (*pristinamycine*)

Suite à la prise de 1 comprimé de Solupred® et Pyostacine® : vomissements immédiats.

Arrêt du traitement.

La toxidermie a mis plus d'un mois à guérir.

Traitement symptomatique : antihistaminiques : Xyzall® (*lévocétirizine*)  
Atarax® (*hydroxyzine*)

Diprosone® crème (*betaméthasone*) localement.

Le 02/01 : Biologie : 740 éosinophiles (VN : 100 à 400 / $\mu$ L)

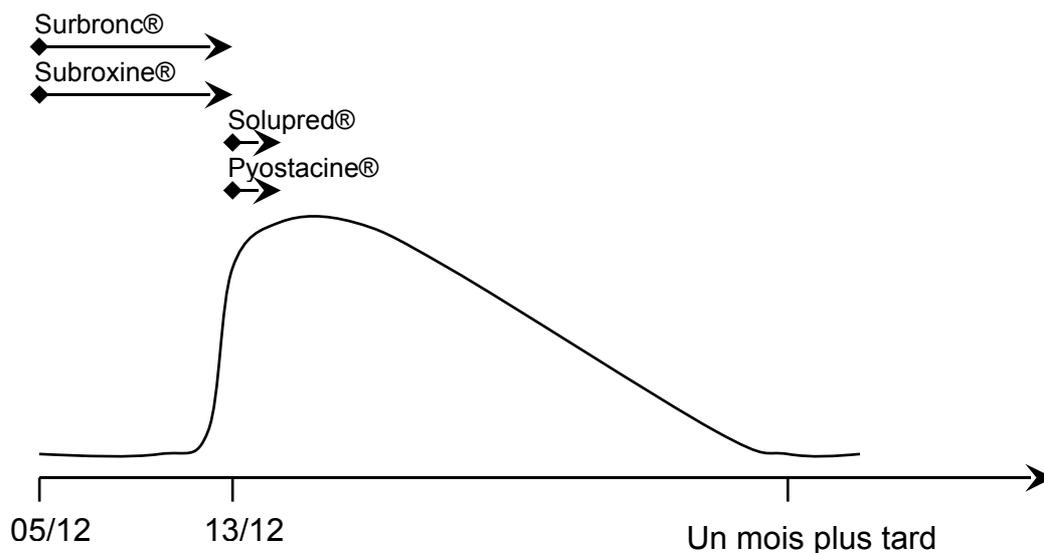
Pas d'autre anomalie (NFS, plaquettes, transaminases).

Le 10/02/2004 : Plus d'érythème ni de prurit.

#### •Traitements topiques et systémiques prescrits

Nom commercial	DCI	Posologie	Date du début d'administration	Date de fin d'administration
Surbronc®	Ambroxol		05/12	05/12
Subroxine Gé®	Roxithromycine		05/12	13/12
Solupred®	Prednisolone	1 cp	13/12	13/12
Pyostacine®	Pristinamycine	1 cp	13/12	13/12

#### Schéma chronologique



#### Résultats

- Batterie standard :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
8	Colophane	20 %	-	+
10	Balsam of Peru	25 %	-	+?
17	Fragrance Mix	8 %	-	+
35	Cocamidopropylbétaine	1 %	-	+

- Produits personnels :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
1	Pyostacine®	30 % vaseline	++	++
2	Pyostacine®	30 % eau	++	++
3	Surbronc®	30 % vaseline	++	++
4	Surbronc®	30 % eau	++	++
5	Uriage® Bariéderm		-	-
6	Diprolène®		-	-
7	Diprosone®		-	-
8	Betneval®		-	-

- Batterie médicaments :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
1	Penicillin G, potassium salt	10 %	-	-
2	Ampicillin trihydrate	10 %	-	-
3	Amoxicillin trihydrate	10 %	-	-
4	Dicloxacillin sodium salt hydrate	10 %	-	-
5	Cefotaxim sodium salt	10 %	-	-
8	Erythromycin base	10 %	-	-
9	Erythromycin base	1 %	-	-
10	Spiramycin base	10 %	-	-
11	Clarithromycin	10 %	-	-
12	Pristinamycin	10 %	+	+
13	Pristinamycin	1 %	+	+

- Batterie métaux :

Tests négatifs.

- Conclusion :

Exanthème maculo-papuleux suite à la prise de Surbronc®, deuxième réaction d'hypersensibilité suite à la prise de Pyostacine®.

## 17.PATIENT N°17

### •Informations patient

Date de naissance : 25/11/1970  
Age (lors de la toxidermie) : 33 ans

Sexe : Féminin  
Date des tests : 14/05/2004

### •Antécédents

- Médicaux / Chirurgicaux : Une phlébite, pendant sa précédente grossesse.
- Atopie : - personnelle : /  
- familiale : /
- Accident iatrogène médicamenteux :  
Allergie à la Rovamycine® (*spiramycine*) en 1998 ou 1999.

### Caractéristiques sémiologiques de la toxidermie

Traitement par Lovenox® 4 000 UI (*énoxaparine*), pour antécédents de phlébite.

Du 26/11 au 01/12/2003 : Bronchite, pendant une seconde grossesse, à 30 semaines.

Traitement : Amoxicilline 1 g matin, midi, et soir pendant 6 jours (arrêt le 01/12 au soir).  
+ Paracétamol.

03/12 : Éruption maculo-papuleuse diffuse avec atteinte du visage, très prurigineuse.

Sérologies Parvovirus : IgG positif, IgM négatif.  
Interprétation : immunité ancienne de plus de 2 mois.

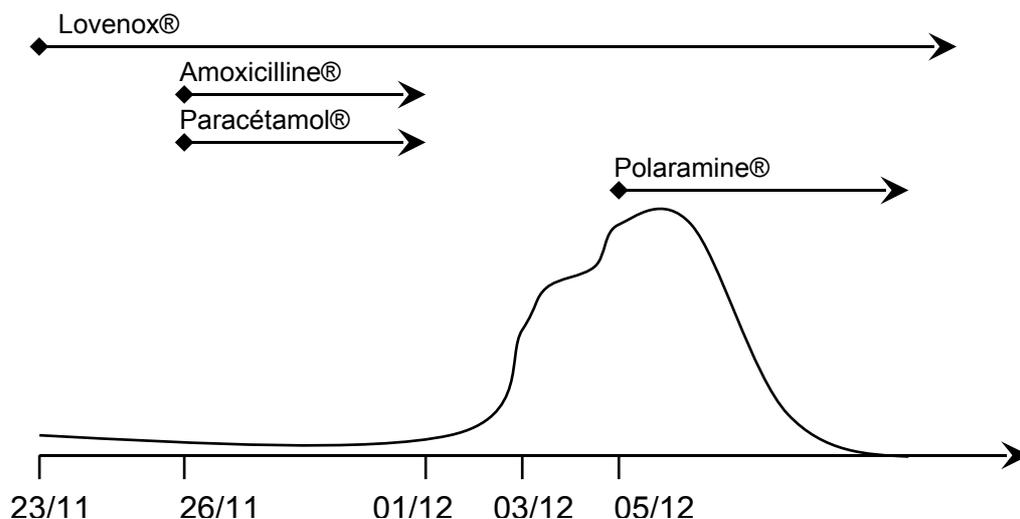
Traitement : Antihistaminique : Polaramine® (*dexchlorphéniramine*), pour quelques jours

05/12 : Extension des lésions au niveau des membres inférieurs.  
Éruption maculo-purpurique, papuleuse par endroits. Très prurigineuse.

### Traitements topiques et systémiques prescrits

Nom commercial	DCI	Posologie	Date du début d'administration	Date de fin d'administration
Lovenox® 4 000 UI	Enoxaparine	1 inj / jr	23/11	
Amoxicilline	Amoxicilline	3g / jr	26/11	01/12
Paracétamol	Paracétamol		26/11	01/12
Polaramine®	Dexchlorphéniramine		03/12	

### •Schéma chronologique



### •Résultats

- Batterie standard :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
19	Nickel sulfate	5 %	+	-
23	Pivalate tixocortol / Hydrocortisone	1 %	++	++

- Batterie médicaments :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
1	Penicillin G, potassium salt	10 %	-	-
2	Ampicillin trihydrate	10 %	-	-
3	Amoxicillin trihydrate	10 %	-	-
4	Dicloxacillin sodium salt hydrate	10 %	-	-
5	Cefotaxim sodium salt	10 %	-	-
6	Doxicyclin monohydrate	10 %	-	-
7	Minocyclin hydrochloride	10 %	-	-
8	Erythromycin base	10 %	-	-
9	Erythromycin base	1 %	-	-
10	Spiramycin base	10 %	-	-
11	Clarithromycin	10 %	-	-
12	Pristinamycin	10 %	-	-
13	Pristinamycin	1 %	-	-

- Rast Pénicilline :

Dépistage et titrage des IgE spécifiques.

IgE spécifiques CAP system RIA Pharmacia et/ou Immulite 2000 DRC.

Pénicilline G	} Négatifs
Amoxicilline	
Pénicilline V	

- Conclusion :

Exanthème maculo-papuleux, avec tous les patch-tests négatifs.

Les tests aux antibiotiques sont négatifs.

Mais le test au Pivalate de Tixocortol est positif : c'est le principe actif de l'Oropivalone® (*pivalate de tixocortol + bacitracine*), pris lors de l'incident avec la Rovamycine® (*spiramycine*) de 1998.

L'amoxicilline est le médicament le plus imputable pour la réaction.

Cependant, les patch-tests ont permis de mettre la Rovamycine® hors de cause dans une toxidermie plus ancienne, rendant de nouveau cette molécule utilisable.

## 0. PATIENT N°18

### •Informations patient

Date de naissance : 01/11/1936  
Age (lors de la toxidermie) : 67 ans

Sexe : Masculin  
Date des tests : 03/12/2004

### •Antécédents

- Médicaux / Chirurgicaux :
  - 1970 : Appendicite.
  - 1982 : Opération de la maladie de Dupuytren.
  - 1997 : Prothèse totale de hanche droite.
  - 1998 : Canal Lombar Étroit.
  - Dyslipidémie.
  - Artérite Oblitérante des Membres Inférieurs (AOMI).
  - Angor.
  - Tabac : 30 paquets/année, sevré depuis 1982.
  - Allergie au sparadrap, cacahuète, crevette grise.
  - Traitement habituel :
    - Torental® (*pentoxifylline*) : 1 cp matin, midi et soir
    - Vastarel® 20 mg (*trimétazidine*) : 1 cp matin, midi et soir
    - Kardégic® 160 mg (*acétylsalicylate de lysine*) : 1 sachet le matin
    - Toco® 500 (*tocophérol*) : 1 cp le matin.
- Atopie : - personnelle : /
  - familiale : /
- Accident iatrogène médicamenteux : /

### Caractéristiques sémiologiques de la toxidermie

17/08/2004 : Brûlure de la jambe droite, avec du plomb en fusion.  
Le patient a nettoyé la plaie avec de l'eau et du savon, et a appliqué un pansement.

20/08 : Consultation du médecin traitant.  
Prescription : Tulle gras® pansement  
Pyostacine® (*pristinamycine*) car suspicion d'érysipèle.

Quelques heures après la première prise de Pyostacine® (2 comprimés) :  
Apparition d'un syndrome général : fièvre à 39°C, frissons, nausées et diarrhées,  
puis érythème généralisé prurigineux.

21/08 : Érythème généralisé, prurit.

22/08 : Apparition d'un décollement cutané.

23/08 : Hospitalisation en Dermatologie du 23/08 au 03/09/2004 :  
Pas d'altération de l'état général.  
Apyrétique, sans frissons.

Sur le plan cutané :

Érythème généralisé, diminution du prurit.

Pustules sur le décolleté, le pli du cou.

Décollement cutané au niveau : sous mammaire gauche, des plis axillaires bilatéraux, du sacrum, des bourses.

Signe de Nikolsky positif.

La plaie de jambe est superficielle, douloureuse et fibrineuse.

Le reste de l'examen clinique est normal.

Arrêt de la Pyostacine®.

**Diagnostic** : Syndrome de Stevens-Johnson

26/08 : Évolution peu satisfaisante malgré l'arrêt de la Pyostacine®, donc l'hypothèse de PEAG est écartée.

Antibiothérapie anti-staphylococcique pendant 10 jours : Orbénine® (*cloxacilline*) : 1 g 3 fois par jour.

Avis ORL, avec une naso fibroscopie pour une dysphonie importante : ulcération bilatérale des cordes vocales, et hypo-mobilité de l'aryténoïde gauche.

Deuxième naso fibroscopie le 03/09 : présence de pseudo-membranes sur la corde vocale droite, et aspect inflammatoire de la corde vocale gauche. En revanche, on ne retrouve plus d'hypo-mobilité gauche.

L'hypothèse d'une laryngite à Staphylocoques a initialement été discutée comme point de départ de son SSSS, mais cela se présente plutôt sous la forme de laryngo-trachéo-bronchite.

NFS normale.

Syndrome inflammatoire (CRP à 96 mg/L).

Biopsie cutanée en faveur d'une pustulose folliculaire, sans agent pathogène identifiable.

Les différents prélèvements bactériologiques effectués (pharynx, périnée, pli axillaire) sont revenus négatifs.

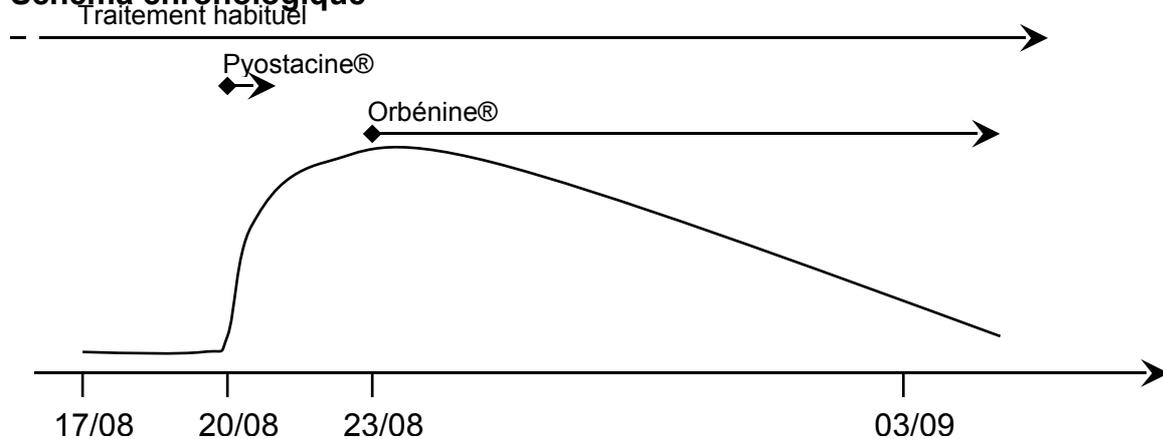
Hypo-albuminémie à 18 g/L, sans étiologie retrouvée.

06/10 : Le patient n'a plus de lésions, il reste simplement une pigmentation axillaire et inguinale séquellaire.

### Traitements topiques et systémiques prescrits

Nom commercial	DCI	Posologie	Date du début d'administration	Date de fin d'administration
Torental®	Pentoxifylline	1 cp 3 fois/jr	tt habituel	tt habituel
Vastarel® 20 mg	Trimétazidine	1 cp 3 fois/jr	tt habituel	tt habituel
Kardégic® 160 mg	Acétylsalicylate de lysine	1 sachet / jr	tt habituel	tt habituel
Toco® 500	Tocophérol	1 cp / jour	tt habituel	tt habituel
Pyostacine®	Pristinamycine	2 cp	20/08/2004	20/08/2004

### Schéma chronologique



### Résultats

- Batterie standard :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
2	Neomycin sulfate	20 %	+?	++
7	Formaldehyde (in water)	1 %	-	Irritant
8	Colophane	20 %	+?	?
12	Wool Alcohols	30 %	-	+
17	Fragrance Mix	8 %	-	+
23	Pivalate tixocortol / Hydrocortisone	1 %	+?	-
26	Chlorhexidine Digluconate	0,5 %	+?	-
32	Cetyl / Stearyl Alcohol	20 %	-	+?
35	Cocamidopropylbétaine	1 %	-	+?

- Produits personnels :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
1	Pyostacine®	30 % vaseline	++	++
2	Pyostacine®	30% eau	++	++

- Batterie médicaments :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
8	Erythromycin base	10 %	-	-
9	Erythromycin base	1 %	-	-
10	Spiramycin base	10 %	-	-
11	Clarithromycin	10 %	-	-
12	Pristinamycin	10 %	-	+?
13	Pristinamycin	1 %	-	+?

- Conclusion :

Syndrome de Stevens-Johnson lié à la prise de Pyostacine® confirmé par des patch-tests positifs.

## 19.PATIENT N°19

### •Informations patient

Date de naissance : 11/05/1970  
Age (lors de la toxidermie) : 34 ans

Sexe : Masculin  
Date des tests : 28/01/2005

### •Antécédents

- Médicaux / Chirurgicaux :  
Père décédé d'un mélanome.
- Atopie : - personnelle : Rhinite allergique  
Asthme.  
- familiale : /
- Accident iatrogène médicamenteux :  
Œdème de Quincke suite à la prise de Nifluril® (*acide niflumique*, AINS)

### Caractéristiques sémiologiques de la toxidermie

Du 24/11/2004 au 03/12/2004 :

Traitement par : Lamaline® (*paracétamol, opium poudre, caféine*)  
Myolastan® (*tetrazepam*)  
Acupan® (*néfopam*)

pour un lumbago.

04/12 : Éruption maculo-papuleuse du tronc, prurigineuse, ne cédant pas à la prise de Célestène® (*bétaméthasone*) et de Telfast® (*fexofénadine*).

06/12 : Hospitalisation en médecine interne A du 6 au 13 décembre 2004.  
Éruption polymorphe, avec des lésions maculo-papuleuses très prurigineuses, des lésions urticariennes en pseudo cocardes, des lésions pustuleuses sur le thorax, l'abdomen et la racine des membres.  
Atteinte muqueuse modérée, à type de micro ulcères.  
Lésions progressivement extensives, touchant initialement le tronc, puis les membres de la racine jusqu'à l'extrémité, et respectant presque complètement le visage.

Adénopathies axillaires et inguinales, transitoires et régressives.

Hyper leucocytose entre 15 et 20 000/mm<sup>3</sup> (VN : 4 000 à 10 000), avec hyper éosinophilie à 6110/mm<sup>3</sup> (VN : 100 à 400 /mm<sup>3</sup>).

Cytolyse hépatique avec transaminases à plus de 2 fois la normale, s'aggravant progressivement..

Syndrome interstitiel bilatéral à la radio pulmonaire.

Traitement : Atarax® (*hydroxyzine*) : 25 mg matin, 25 mg midi, 100 mg soir, à adapter selon le prurit.

Cortancyl® (*prednisone*) : 60 mg J1, puis 40 mg par jour pendant 8 jours, puis 20 mg par jour.

Localement : Cold Cream.

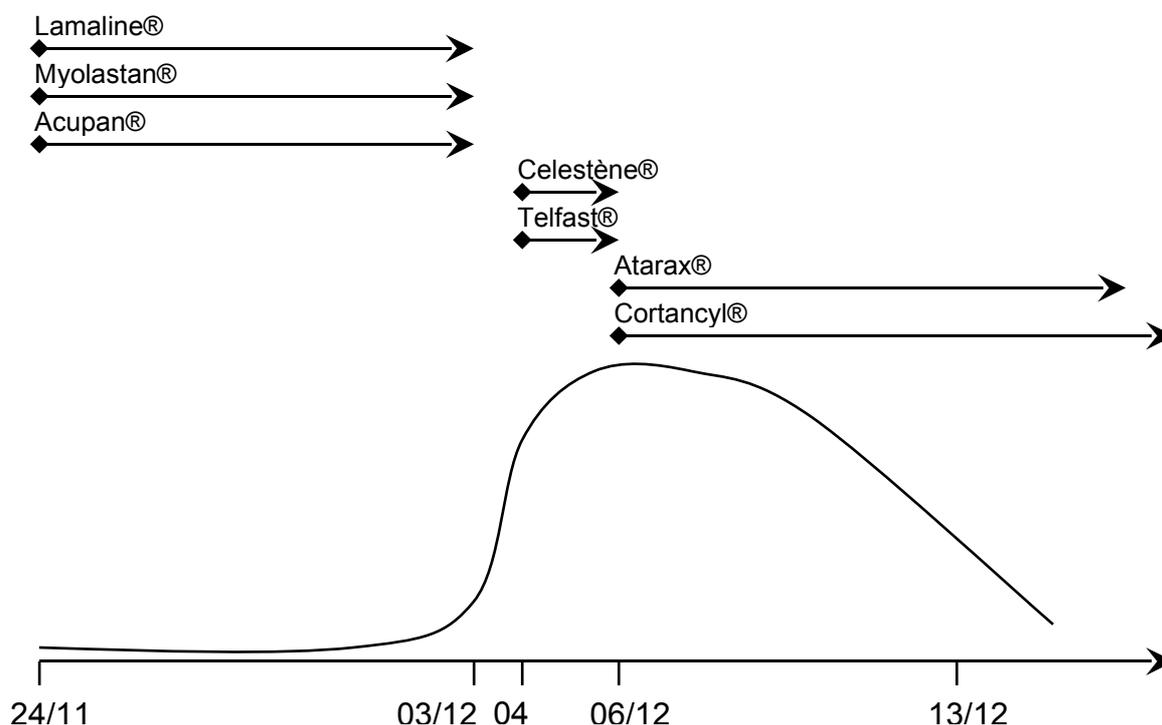
**Diagnostic:** Toxidermie médicamenteuse de type DRESS syndrome (*Drug Rash with hyper Eosinophilia and systemic symptoms*), sans critère de gravité.

13/12 : Sortie de l'hôpital.

**•Traitements topiques et systémiques prescrits**

Nom commercial	DCI	Posologie	Date du début d'administration	Date de fin d'administration
Lamaline®	Paracétamol + opium poudre + caféine		24/11/2004	03/12/2004
Myolastan®	Tetrazepam		24/11/2004	03/12/2004
Acupan®	Néfopam		24/11/2004	03/12/2004
Célestène®	Bétaméthasone		04/12/2004	06/12/2004
Telfast®	Fexofénadine		04/12/2004	06/12/2004
Atarax®	Hydroxyzine	25–25–100	06/12/2004	
Cortancyl®	Prednisone		06/12/2004	04/01/2005
Cold Cream			06/12/2004	

**Schéma chronologique**



**Résultats**

- Batterie standard :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
8	Colophane	20 %	+	-

- Produits personnels :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
1	Célestène®	30 % vaseline	-	-
2	Celestène®	30 % eau	-	-
3	Myolastan®	30 % vaseline	Douteux	++
4	Myolastan®	30 % eau	Douteux	++

- Batterie médicaments :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
21	Tetrazepam	10 %	++	++
22	Diazepam	10 %	-	-

- Conclusion :

Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (ou DRESS syndrome), en rapport avec la prise de Tetrazepam.

## 20.PATIENT N°20

### •Informations patient

Date de naissance : 03/04/1933  
Age (lors de la toxidermie) : 71 ans

Sexe : Féminin  
Date des tests : 28/01/2005

### •Antécédents

- Médicaux / Chirurgicaux :
  - Gammapathie monoclonale à IgG lambda (découverte en juillet 2004).
  - Myélogramme : Le diagnostic de myélome ne peut être exclu : plasmocytes à 2%, présentant quelques anomalies cytologiques.
  - Notion d'ulcérations buccales chroniques évolutives depuis le 21/04/2004, probablement liées à la prise d'Adancor®.
  - Hypertension artérielle.
  - Coronaropathie.
  - Surpoids.
  - Syndrome dépressif.
  - Zona.
  - Arthrite érosive post-AINS en 1996.
  - Fracture per-trochantérienne du fémur gauche en septembre 2002, traitée par ostéosynthèse.
  - Prothèse totale de hanche bilatérale.
  - Gonarthrose bilatérale.
  
- Atopie :
  - personnelle : /
  - familiale : /
  
- Accident iatrogène médicamenteux : Bétadine® (*povidone iodée*).

### Caractéristiques sémiologiques de la toxidermie

Début août 2004 : Crise convulsive généralisée avec hémiplégie droite post-critique, révélant un méningiome fronto-rolandique gauche, opéré le 18/08/2004.

Mise en route d'un traitement par Tégrétol® (*carbamazépine*) en juillet 2004.

21/08 : Induction d'un traitement par Préviscan® (*fluindione*), pour phlébite fémorale droite post-opératoire.

23/09 : Apparition d'un rash maculo-papuleux très prurigineux, faisant suspecter une toxidermie.

27/09 : Consultation d'un dermatologue.  
Rash maculo-papuleux, touchant principalement le tronc et les membres, avec tendance à la confluence sur le décolleté.  
Pas de lésion bulleuse, ni de signe de décollement cutané. La muqueuse buccale est indemne. Pas d'altération de l'état général.

28/09 : Remplacement du Tégrétol® (*carbamazépine*) par Micropaquine® (*acide valproïque*).

Depuis : Pas d'amélioration cutanée, voire aggravation avec prurit invalidant, et difficultés de déglutition.

Du 1<sup>er</sup> au 15/10/2004 : Hospitalisation en dermatologie, pour érythrodermie.

Traitement à l'entrée dans le service :

Micropakine® 200 (*acide valproïque*) : 1 cp matin, midi et soir

Célectol® 200 (*céliprolol*) : 1 cp le midi

Adancor® 10mg (*nicorandil*) : 1 cp le midi

Stilnox® (*zolpidem*) : 1 le soir

Aerius® (*desloratadine*) : 1 cp le matin

Atarax® 25mg (*hydroxyzine*) : ½ cp le matin, ½ le midi, 1 le soir

Fraxiparine® 0,8mL (*nadroparine calcique*) : 2 injections par jour

Solupred® (*prednisolone*) : 40 mg par jour.

Examen clinique :

Bon état général.

Examen cutané : érythrodermie du décolleté et du visage. Pas de pustules, pas de décollement cutané, pas d'atteinte muqueuse. Plis érythémateux et suintants.

Pas d'adénopathie ni d'hépatosplénomégalie.

Le reste de l'examen est normal.

Examens para cliniques :

Hyper éosinophilie majeure ( $4\ 200 /\text{mm}^3 > 400 /\text{mm}^3$ ), ayant régressé au cours de l'hospitalisation.

Syndrome inflammatoire : CRP = 96 mg/L (> 6 mg/L).

Bilan hépatique normal.

Pas d'insuffisance rénale.

Radiographie pulmonaire normale.

02/10 : Fièvre à 39°C bien supportée, mais hypotensions ce jour.

Bandelette urinaire positive.

ECBU : nombreux bacilles GRAM négatifs (*proteus*).

Antibiothérapie IV : Rocéphine® (*ceftriaxone*)

+ Gentalline® (*gentamicine*).

Relais oral par Ciflox® (*ciprofloxacine*).

03/10 : Persistance de l'hypotension sans signe de choc.

Célectol® : donné ½ cp car doute sur insuffisance coronarienne et TA correcte ce matin.

La patiente s'est plainte de gastralgie, soulagée par Gelox® (*hydroxyde d'aluminium + hydroxyde de magnésium*). Sans antécédents d'ulcère gastro-duodéal.

Hypotension sur vasoplégie probable (érythrodermie).

Évolution dans le service :

Évolution favorable sous dermocorticoïdes et émoullients.

Sortie le 15/10/2004 :

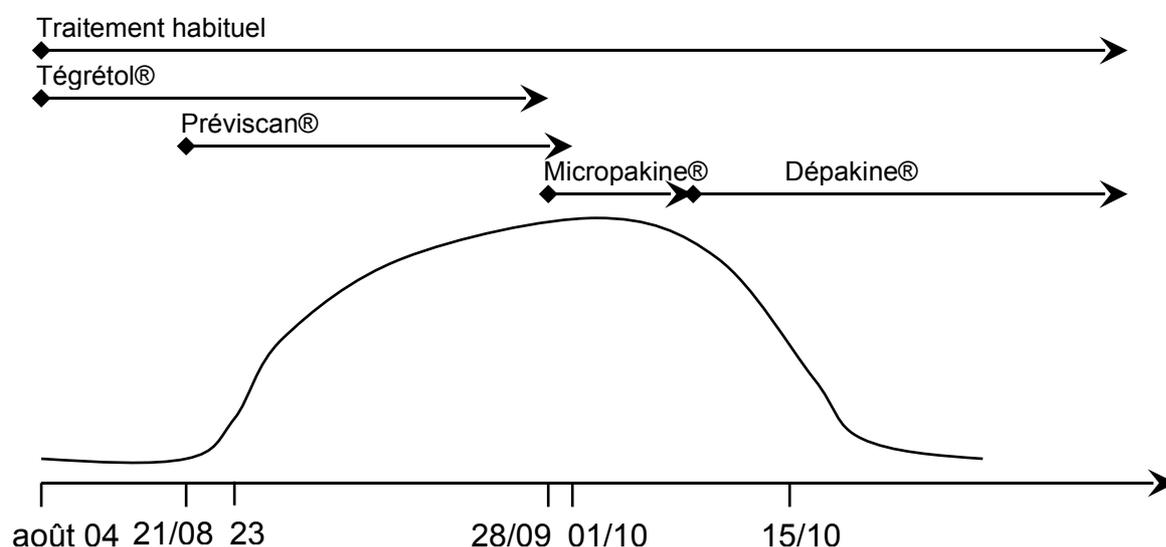
Traitement : Dépakine® chrono 500 (*acide valproïque*) : 1 cp matin, midi et soir  
 Célectol® 200 (*céliprolol*) : 1 cp le midi  
 Adancor® (*nicorandil*) : 1 le midi  
 Stilnox® (*zolpidem*) : 1 au coucher  
 Aeries® (*desloratadine*) : 1 le matin  
 Atarax® 25mg (*hydroxyzine*) : ½cp le matin, ½le midi, 1 le soir  
 Innohep® 0,7 mL (*tinzaparine*) : 1 injection par jour  
 Betneval® (*bétaméthasone*) : 1 application par jour pendant une semaine, puis 1 application 1 jour sur 2.  
 Cold Cream.

**Diagnostic** : Probable DRESS syndrome, dû au Préviscan® ou au Tégrétol®.

**•Traitements topiques et systémiques prescrits**

Nom commercial	DCI	Posologie	Date du début d'administration	Date de fin d'administration
Tégrétol®	Carbamazépine		mi-août 2004	28/09/2004
Préviscan®	Fluindione		21/08/2004	01/10/2004
Micropakine® 200	Acide valproïque	1 cp 3 fois/jr	28/09/2004	-
Célectol® 200	Céliprolol	1 cp par jour	-	-
Adancor® 10mg	Nicorandil	1 par jour	-	-
Stilnox®	Zolpidem	1 par jour	-	-
Aeries®	Desloratadine	1 par jour	-	-
Atarax® 25mg	Hydroxyzine	½ - ½ - 1	-	-
Fraxiparine® 0,8mL	Nadroparine	1 inj par jour	-	-
Solupred®	Prednisolone	40 mg / jr	-	-

**Schéma chronologique**



## Résultats

- Batterie standard :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
12	Wool Alcohols	30 %	-	+?
14	Epoxy resin	1 %	-	+?
20	CM Isothiazolin Kathon CG	0,01 %	+?	-
25	Imidazolidinyl Urea Germall 115	2 %	-	+?

- Produits personnels :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
1	Tégréto <sup>®</sup>	30 % vaseline	++	+++
2	Tégréto <sup>®</sup>	30% eau	++	+++
3	Préviscan <sup>®</sup>	30 % vaseline	++	+++
4	Préviscan <sup>®</sup>	30% eau	++	+++

- Batterie médicaments :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
17	Carbamazépine	10 %	++	++
18	Carbamazépine	1 %	++	++

- Conclusion :

DRESS syndrome, dû au Tégréto<sup>®</sup> et au Préviscan<sup>®</sup>, confirmé par des patch-tests positifs.

## 21.PATIENT N°21

### •Informations patient

Date de naissance : 24/06/1928  
Age (lors de la toxidermie) : 76 ans

Sexe : Féminin  
Date des tests : 04/02/2005

### •Antécédents

- Médicaux / Chirurgicaux :  
Angor d'effort.  
Hypertension artérielle.  
Hypercholestérolémie.  
Ostéoporose avec tassements vertébraux.  
Traitement au long cours : Fénofibrate.
  
- Atopie : - personnelle : /  
- familiale : /
  
- Accident iatrogène médicamenteux : /

### Caractéristiques sémiologiques de la toxidermie

Mise en place d'un traitement pour angor d'effort, mi-octobre 2004 :  
Diltiazem : 1 cp matin et soir  
Kardégic® 75 mg (*acétylsalicylate de lysine*) : 1 sachet par jour  
Remplacement du Fénofibrate par Elisor® (*pravastatine*) : 1 cp par jour.

Le 24/11/2004 : Consultation du médecin traitant :  
Éruption de type rubéole ou scarlatine, avec hyper leucocytose et CRP augmentée.

30/11 : Traitement par Amoxicilline : 1 g matin et soir.

01/12 : Apparition de bulles au niveau de la face interne des cuisses.  
Arrêt du traitement par Amoxicilline et hospitalisation aux urgences du Centre Hospitalier de Saint Nazaire.

03/12 : Transfert dans le service de Dermatologie du CHU de Nantes.

Apyrexie. Bon état général.

Examen cutané :

Éruption généralisée à tout le corps avec prédominance au niveau des bras et des membres inférieurs, avec intervalles de peau saine.

Bulles flasques avec décollement cutané à la face interne des cuisses.

Lésions de type purpurique au niveau des vergetures abdominales.

Sécheresse cutanée importante au niveau du visage, avec desquamation importante. Décollement cutané sous le sein gauche.

Rougeur oculaire sans baisse de l'acuité visuelle ni douleur. Pas de lésion bulleuse intra-buccale.

Examen cardiaque : Bruits du cœur irréguliers sans souffle. Pas de signe d'insuffisance cardiaque.

Examens pulmonaire, abdominal, neurologique : normaux. Pas d'adénopathies.

Examens para cliniques :

Hyper leucocytose à polynucléaires neutrophiles : 18 500 (VN= 7 500 GB/ $\mu$ L). Hyper éosinophilie : 540 (VN= 400 GB/ $\mu$ L).

CRP augmentée 171 (VN= 6 mg/L).

Fonction rénale normale.

Bilan hépatique perturbé : TGO augmentée (57 > 30 UI/L). Puis, majoration de la cytolyse et retour à la normalité.

ECG : Arythmie. Rythme sinusal avec extra systoles auriculaires. Pas de troubles de conduction. QRS fins.

Examen ophtalmologique : Kératite ponctuée superficielle, blépharite téléangiectasique, cataracte bilatérale peu dense .

Traitement : Tobrex® (*tobramycine*) 1 goutte dans chaque œil 3 fois par jour

Vitamine A (*rétinol*) pommade ophtalmique : 2 appl par jour.

Forte suspicion de toxidermie médicamenteuse : arrêt du traitement (après accord du cardiologue).

04/12 : Lésions polymorphes avec aspect de pseudo cocardes.

Hyperhémie conjonctivale.

Décollement superficiel de l'épiderme à ASLO.

Pas d'augmentation de la cytolyse hépatique, sous contrôle biologique.

05/12 : Diminution de la cytolyse hépatique.

06/12 : Disparition de l'érythème généralisé.

Quelques lésions à la face interne des cuisses. Décollement épidermique au niveau des avant-bras et des bras.

07/12 : Réintroduction d'un traitement cardiologique :

Fénofibrate 100 mg : 1 cp le soir

Kardégic® 75 mg (*acétylsalicylate de lysine*) : 1 sachet par jour

Trinipatch® (*trinitrine*) 10 mg : 1 patch par jour de 8 h à 20 h.

+ Atarax® 25 mg (*hydroxyzine*) : 1 cp le soir si besoin.

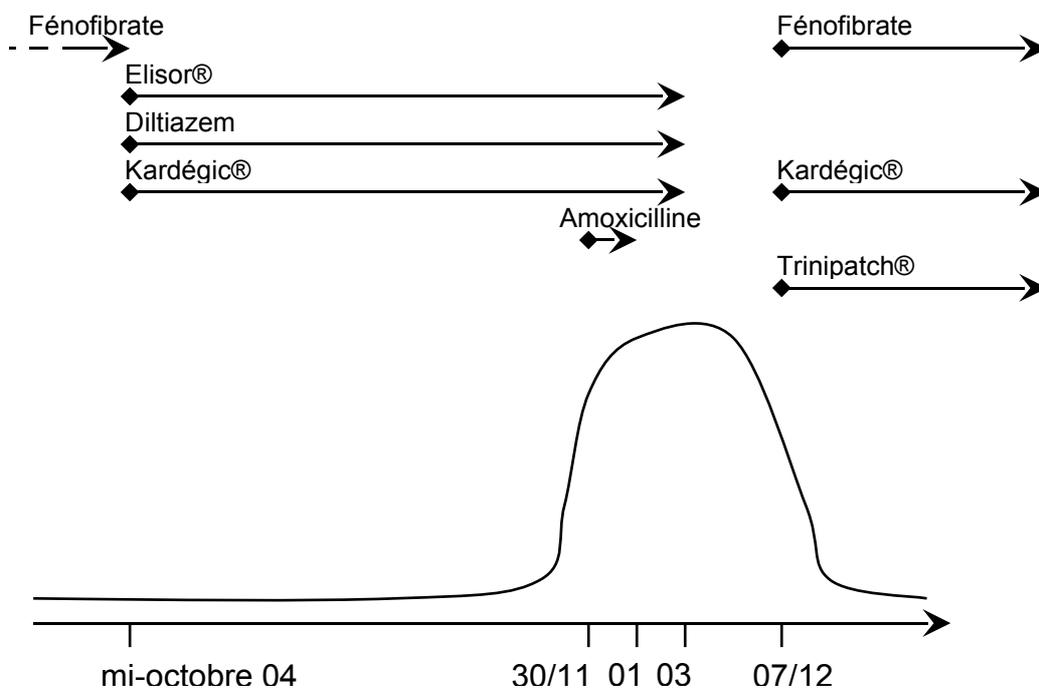
Sortie de l'hôpital.

**Diagnostic** : Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée (PEAG).

•Traitements topiques et systémiques prescrits

Nom commercial	DCI	Posologie	Date du début d'administration	Date de fin d'administration
Fénofibrate	Fénofibrate	1 cp / jr	-	mi-octobre 04
Amoxicilline	Amoxicilline	2 g / jr	30/11/04	01/12/04
Elisor®	Pravastatine	1 cp / jr	mi-octobre 04	03/12/04
Diltiazem	Diltiazem	2 cp / jr	mi-octobre 04	03/12/04
Kardégic®	Acétylsalicylate de lysine	1 sachet par jour	mi-octobre 04	03/12/04
Fénofibrate	Fénofibrate	1 cp / jr	07/12/04	-
Kardégic®	Acétylsalicylate de lysine	1 sachet par jour	07/12/04	-
Trinipatch®	Trinitrine	1 patch / jr	07/12/04	-

Schéma chronologique



Résultats

- Batterie standard :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
39	Primine		++	++

- Produits personnels :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
1	Elisor®	30 % vaseline	-	-
2	Elisor®	30% eau	-	-
3	Kardégic®	30 % vaseline	-	-
4	Kardégic®	30% eau	-	-
5	Diltiazem 120 mg	30 % vaseline	++	++
6	Diltiazem 120 mg	30% eau	++	++
7	Amoxicilline 1 g	30 % vaseline	-	-
8	Amoxicilline 1 g	30% eau	-	-
9	Aténolol 50 mg	30 % vaseline	-	-
10	Aténolol 50 mg	30% eau	-	-
11	Soin antirides Nivéa®		-	-
12	Pain Surgras Avène®		-	-

- Batterie médicaments :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
1	Penicillin G, potassium salt	10 %	-	-
2	Ampicillin trihydrate	10 %	-	-
3	Amoxicillin trihydrate	10 %	-	-
4	Dicloxacillin sodium salt hydrate	10 %	-	-
5	Cefotaxim sodium salt	10 %	-	-
24	Diltiazem hydrochloride	10 %	+	+
27	Acetylsalicylic acid	10 %	-	-

- Conclusion :

PEAG due au Diltiazem, confirmée par les patch-tests.

## 22.PATIENT N°22

### •Informations patient

Date de naissance : 18/01/1939  
Age (lors de la toxidermie) : 66 ans

Sexe : Masculin  
Date des tests : 08/03/2005

### •Antécédents

- Médicaux / Chirurgicaux :
  - Hypertension artérielle.
  - Dyslipidémie.
  - 1991 : Coliques néphrétiques à répétition, traitées par lithotritie extra-corporelle.
  - 2003 : Prostatectomie radicale pour un cancer de prostate (bilan d'extension négatif).
  - Décembre 2004 : Ablation d'un polype rectal, correspondant à un adénome tubulo-villeux.
  - Octobre 2004 : Altération de l'état général avec fièvre, sans cause retrouvée. Découverte d'une thrombose porte début décembre pour laquelle un traitement anticoagulant a été instauré. Bilan de thrombophilie : pas d'argument pour une thrombophilie acquise (pas d'hyperhomocystéinémie acquise, pas d'anticorps antiphospholipides, pas d'arguments pour une hémoglobinurie paroxystique nocturne), mais bilan à la recherche d'une thrombophilie constitutionnelle non réalisé car patient déjà sous anticoagulant.
  - Fin décembre 2004 : Hémopéritoine post ponction-biopsie hépatique, celle-ci retrouvant une métaplasie myéloïde sans argument par ailleurs pour un syndrome myéloprolifératif (biopsie ostéomédullaire normale sans myélofibrose et scintigraphie à l'iridium : rate très faiblement fixante sans argument pour une métaplasie myéloïde).

Traitement habituel :

Atacand® 16 mg (*candésartan*) : 1 cp par jour depuis plus de 10 ans  
Préviscan® (*fluindione*) : 1 cp par jour, du 18/12/2004 au 23/12/2004, secondairement à l'hémopéritoine, puis repris le 05/01/2005.

Autres prises médicamenteuses antérieures : Fénofibrate et Allopurinol, arrêtés en octobre 2004.

- Atopie : - personnelle : /
  - familiale : /
- Accident iatrogène médicamenteux : /

### Caractéristiques sémiologiques de la toxidermie

03/02/2005 : Apparition d'une éruption cutanée avec extension rapide.

07/02 : Arrêt du Préviscan®, et relais par Sintrom® (*acénocoumarol*).

10/02 : Hospitalisation en médecine interne, jusqu'au 1er mars 2005 :  
Érythrodermie prurigineuse. Lésions polymorphes : lésions érythémateuses du tronc, lésions érythémato-purpuriques des deux membres inférieurs. Œdème du visage et des paupières, chéilite.

Adénopathies supra-centimétriques au niveau axillaire et inguinal gauche et droit.

Bilan hépatique perturbé :

Cholestase :  $\gamma$ -GT à 5,8 fois la normale, et phosphatases alcalines à 4 fois la normale.

Cytolyse : ASAT à 3 fois la normale, et ALAT à 1,6 fois la normale.

Évolution dans le service :

**Diagnostic** : DRESS syndrome :

Érythrodermie généralisée, avec œdème du visage, hyper éosinophilie, ré aggravation du bilan hépatique et protéinurie à 0,73 g/24h.

Amélioration cutanée sous dermocorticoïdes, en application sur l'ensemble du corps. Traitement par Fucidine® pommade (*acide fusidique*) au niveau du visage pendant quelques jours pour une impétiginisation.

Le patient sort sous dermocorticoïdes et Cold Cream.

Traitement de sortie :

Atacand® 16 mg (*candésartan*) : 1 le matin

Cold Cream : sur tout le corps

Coumadine® (*warfarine*) : 6 mg par jour

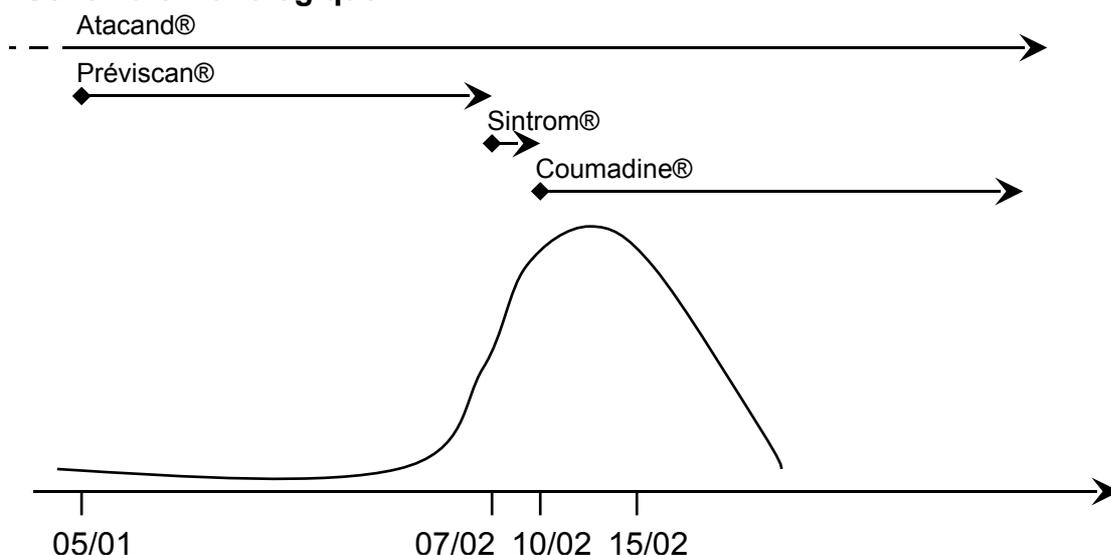
Dermoval® (*clobétasol*) : sur tout le corps

Diprosone® (*bétaméthasone*) : sur le visage.

#### •Traitements topiques et systémiques prescrits

Nom commercial	DCI	Posologie	Date du début d'administration	Date de fin d'administration
Atacand® 16 mg	Candésartan	1 cp / jour	tt habituel	tt habituel
Préviscan®	Fluindione	1 cp / jour	18/12/2004	23/12/2004
Préviscan®	Fluindione	1 cp / jour	05/01/2005	07/02/2005
Sintrom®	Acénocoumarol	1 cp / jour	07/02/2005	10/02/2005
Coumadine®	Warfarine	6mg / jour	10/02/2005	

### •Schéma chronologique



### •Résultats

- Batterie standard :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
10	Balsam of Peru	25 %	++	++
12	Wool Alcohols	30 %	+	+

- Produits personnels :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
1	Préviscan®	30 % vaseline	+++	+++
2	Préviscan®	30% eau	+++	+++
3	Atacand® 16 mg	30 % vaseline	-	-
4	Atacand® 16 mg	30% eau	-	-
5	Fénofibrate ® 200 mg	30 % vaseline	-	-
6	Fénofibrate ® 200 mg	30% eau	-	-

- Batterie médicaments :

N°	Substance	Concentration	J3	J5
23	Allopurinol	10 %	-	-

- Conclusion :

DRESS syndrome dû à la prise de Préviscan®, confirmé par des patch-tests positifs.

#### IV. BATTERIE STANDARD EUROPÉENNE ÉLARGIE

N°	Substance	Concentration	J3	J5
1	Potassium dichromate	0,5 %		
2	Neomycin sulfate	20 %		
3	Thiuram Mix	1 %		
4	ParaPhenyleneDiamine free base	1 %		
5	Cobalt chloride	1 %		
6	Benzocaïne	5 %		
7	Formaldehyde (in water)	1 %		
8	Colophane	20 %		
9	Clioquinol	5 %		
10	Balsam of Peru	25 %		
11	Isopropyl Phenyl PPD	0,1 %		
12	Wool Alcohols	30 %		
13	Mercapto Mix	1 %		
14	Epoxy resin	1 %		
15	Paraben Mix	16 %		
16	PT Phenol Formol Resin	1 %		
17	Fragrance Mix	8 %		
18	Quaternium 15	1 %		
19	Nickel sulfate	5 %		
20	CM Isothiazolin Kathon CG	0,01 %		
21	Mercaptobenzothiazole	2 %		
22	Sesquiterpene Lactone Mix	0,1 %		
23	Pivalate tixocortol / Hydrocortisone	1 %		
24	Budesonide	0,1 %		
25	Imidazolidinyl Urea Germall 115	2 %		
26	Chlorexidine Digluconate	0,5 %		
27	Glutar(di)aldehyde	0,3 %		
28	Lyrall	0,1 %		
29	Benzalkonium Chloride	0,1 %		
30	Euxyl K 400	0,5 %		
31	Propylene glycol	5 %		
32	Cetyl / Stearyl Alcohol	20 %		
33	Amerchol L 101	50 %		
34	Disperse Blue Mix	1 %		
35	Cocamidopropylbetaïne	1 %		
36	1,2-dibromo-2,4-dicyanobutane	0,3 %		
37	Phenoxyethanol	1 %		
38	Diaminopropylamine			
39	Primine			
40	Vaseline			

## V. BATTERIE MÉDICAMENTS

N°	Substance	Concentration	J3	J5
1	Penicillin G, potassium salt	10 %		
2	Ampicillin trihydrate	10 %		
3	Amoxicillin trihydrate	10 %		
4	Dicloxacillin sodium salt hydrate	10 %		
5	Cefotaxim sodium salt	10 %		
6	Doxicyclin monohydrate	10 %		
7	Minocyclin hydrochloride	10 %		
8	Erythromycin base	10 %		
9	Erythromycin base	1 %		
10	Spiramycin base	10 %		
11	Clarithromycin	10 %		
12	Pristinamycin	10 %		
13	Pristinamycin	1 %		
14	Cotrimoxazole	10 %		
15	Norfloxacin	10 %		
16	Ciprofloxacin hydrochloride	10 %		
17	Carbamazepine	10 %		
18	Carbamazepine	1 %		
19	Hydantoin	10 %		
20	Phenobarbital	10 %		
21	Tetrazepam	10 %		
22	Diazepam	10 %		
23	Allopurinol	10 %		
24	Diltiazem hydrochloride	10 %		
25	Captopril	1 %		
26	Captopril	0,1%		
27	Acetylsalicylic acid	10 %		
28	Diclofenac sodium salt	10 %		
29	Diclofenac sodium salt	1 %		
30	Ketoprofene	10 %		
31	Ketoprofene	1 %		
32	Piroxicam	10 %		
33	Piroxicam	1 %		
34	Niflumic acid	10 %		
35	Niflumic acid	1 %		
36	Acetaminophen	10 %		
37	Aciclovir	10 %		
38	Aciclovir	1 %		
39	Pseudoephedrin hydrochloride	10 %		
40	Pseudoephedrin hydrochloride	1 %		
41	Hydroxyzine hydrochloride	10 %		
42	Hydroxyzine hydrochloride	1 %		
43	Hydrochlorothiazide	10 %		

44	Hydrochlorothiazide	1 %		
45	Bufexamac	5 %		

# BIBLIOGRAPHIE

- 1 PICHLER W. *Delayed drug hypersensitivity reactions*. Annals of Internal Medicine. Octobre 2003, vol 139, p. 683-693.
- 2 LAZAROU J., POMERANZ B., COREY P. *Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients*. JAMA. Avril 1998, vol 279, n°15, p. 1200-1205.
- 3 HARAMBURU F., POUYANNE P., IMBS J.L., BLAYAC J.P., BÉGAUD B. et les Centres régionaux de pharmacovigilance. *Incidence et prévalence des effets indésirables des médicaments*. La Presse Médicale. Janvier 2000, vol 29, n°2, p.111-114.
- 4 GOMES ER., DEMOLY P. *Epidemiology of hypersensitivity drug reactions*. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. Août 2005, vol 5, n°4, p. 309-316.
- 5 DEMOLY P., HILLAIRES-BUYS D., RAISON-PEYRON N., GODARD P., MICHEL FB., BOUSQUET J. *Identifier et comprendre les allergies médicamenteuses*. Médecine Sciences. Mars 2003, vol 19, n°3, p.327-336.
- 6 VAILLANT L., MARTIN L., MACHET L. *Physiopathologie des toxidermies*. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. Novembre 1998, vol 125, n°11, p. 807-815.
- 7 ROTHSCHILD JM., BATES JW., LEAPE LL. *Preventable medical injuries in older patients*. Archives of Internal Medicine. Octobre 2000, vol 160, p. 2717-2728.
- 8 ROUTLEDGE PA., O'MAHONY MS., WOODHOUSE KW. *Adverse drug reactions in elderly patients*. British Journal of Clinical Pharmacology. Mars 2003, vol 57, n°2, p. 121-126.
- 9 BEGAUD B., MARTIN K., FOURRIER A., HARAMBURU F. *Does age increase the risk of adverse drug reactions ?* British Journal of Clinical Pharmacology. Novembre 2002, vol 54, p. 550-552.
- 10 MARTIN RM., BISWAS PN., FREEMANTLE SN., PEARCE GL., MANN RD. *Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England: analysis of 48 cohort studies*. British Journal of Clinical Pharmacology. Novembre 1998, vol 46, n°5, p. 505-511.
- 11 DEMOLY P., HILLAIRES-BUYS D., BLAYAC JP., GODARD P., MICHEL FB., BOUSQUET J. *Allergies médicamenteuses : prise en charge et actualités*. La Presse Médicale. Septembre 1998, vol 27, n°27, p. 1406-1411.
- 12 CAUMES E, BOSSI P, KATLAMA C, BRICAIRE F. *Toxidermies dues aux antirétroviraux chez les patients infectés par le VIH*. La Presse Médicale. Septembre 2003, vol 32, n°28, p. 1325-1333.
- 13 HUNG SI., CHUNG WH., LIOU LB. *HLA-B\*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous reactions caused by allopurinol*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. Décembre 2004, vol 102, n° 11, p. 4134-4139.
- 14 CHUNG WH., HUNG SI., HONG HS., HSIH MS., YANG LC., HO HC., WU JY., CHEN YT. *Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome*. Nature. Avril 2004, vol 428, n°6982, p. 486.

- 15 PIRMOHAMED M., PARK BK. *Adverse drug reactions : back to the future*. British Journal of Clinical Pharmacology. Janvier 2003, vol 55, p. 486-492.
- 16 MOLLI D., AUJOULAT O., GUILLARD D., STOECKEL C. *Cotrimoxazole in HIV infected patients : adverse reactions and desensitization*. Journal de Pharmacie Clinique. Décembre 1997, vol 16, n°4, p. 225-30.
- 17 JANEWAY CA., TRAVERS P., WALPORT M., SHLOMCHIK M. *Immunobiology*. 5<sup>e</sup> édition. New York et Londres : Garland Publishing, 2001.  
Disponible sur le site Pubmed : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>.
- 18 WALKER HK., HALL WD., HURST JW. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3<sup>e</sup> édition. Stoneham (MA): Butterworth Publishers, 1990.  
Disponible sur le site Pubmed : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>.
- 19 BEERS MH., BERKOW R. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*. 17<sup>e</sup> édition. Medical Services, USMEDSA, USHH.  
Disponible sur le site : <http://www.merck.com/mrkshared/mmanual/home.jsp>.
- 20 DUBERTRET L., ARACTINGI S., BACHELEZ H., BODEMER C., CHOSIDOW O., CRIBIER B., JOLY P. *Thérapeutique Dermatologique*.  
Disponible sur le site : <http://www.therapeutique-dermatologique.org/index.php>.
- 21 PICHLER W., YAWALKAR N., SCHMID S., HELING A. *Pathogenesis of drug-induced exanthems*. Allergy. Septembre 2002, vol 57, p. 884-893.
- 22 YAWALKAR N. *Drug-induced exanthems*. Toxicology. Janvier 2005, vol 209, p. 131-134.
- 23 *Toxidermies médicamenteuses. Item n°181 : Iatrogénie. Diagnostic et prévention*. Examen National Classant. Module transdisciplinaire 11 : Synthèse clinique et thérapeutique. Annales de Dermatologie et Vénérologie. 2003, vol 130, p. 3<sub>s</sub>159-3<sub>s</sub>164.
- 24 QUINN AM., BROWN K., BONISH BK., CURRY J., GORDON KB., SINACORE J., GAMELLI R., NICKOLOFF BJ. *Uncovering histologic criteria with prognostic significance in Toxic Epidermal Necrolysis*. Archives of Dermatology. Juin 2005, vol 141, p. 683-687.
- 25 ROUJEAU JC. *Nécrolyse épidermique : les avancées physiopathogéniques*. Annales de Dermatologie et Vénérologie. Mai 2000, vol 127, n°5, p. 546-547.
- 26 BEGON E., ROUJEAU JC. *Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)*. Annales de Dermatologie et Vénérologie. Mars 2004, vol 131, n°3, p. 293-297.
- 27 SULLIVAN JR., SHEAR NH. *The drug hypersensitivity syndrome. What is the pathogenesis ?* Archives of Dermatology. Mars 2001, vol 137, p. 357-364.
- 28 SUZUKI Y., INAGI R., AONO T., YAMANISHI K., SHIOHARA T. *Human herpesvirus 6 infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome*. Archives of Dermatology. Septembre 1998, vol 134, n°9, p. 1108-1112.

- 29 DESCAMPS V., VALANCE A., EDLINGER C., FILLET AM., GROSSIN M., LEBRUN-VIGNES B., BELAICH S., CRICKX B. *Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*. Archives of Dermatology. Mars 2001, vol 137, n°3, p. 301-304.
- 30 WONG GA., SHEAR NH. *Is a drug alone sufficient to cause the drug hypersensitivity syndrome?* Archives of Dermatology. Février 2004, vol 140, n°2, p. 226-230.
- 31 DESCAMPS V., MAHE E., HOUHOU N., ABRAMOWITZ L., ROZENBERG F., RANGER-ROGEZ S., CRICKX B. *Drug-induced hypersensitivity syndrome associated with Epstein-Barr virus infection*. British Journal of Dermatology. Mai 2003, vol 148, n°5, p. 1032-1034.
- 32 SCHLIENGER RG., SHEAR NH. *Antiepileptic drug hypersensitivity syndrome*. Epilepsia. 1998, vol 39, suppl. 7, p. s3-s7.
- 33 GREENWOOD RS. *Adverse effects of antiepileptic drugs*. Epilepsia. 2000, vol 41, suppl. 2, p. s42-s52.
- 34 BRITSCHGI M., STEINER UC., SCHMID S., DEPTA JP., SENTI G., BIRCHER A., BURKHART C., YAWALKAR N., PICHLER WJ. *T-cell involvement in drug-induced acute generalized exanthematous pustulosis*. The Journal of clinical Investigation. Juin 2001, vol 107, n°11, p. 1433-1441.
- 35 SAISSI EH., BEAU-SALINAS F., JONVILLE-BERA AP., LORETTE G., AUTRET-LECA E.; Centres Régionaux de Pharmacovigilance. *Médicaments associés à la survenue d'une pustulose exanthématique aiguë généralisée*. Annales de Dermatologie et Vénérologie. Juin-Juillet 2003, vol 130, n°6-7, p. 612-618.
- 36 SCHAERLI P., BRITSCHGI M., KELLER M., STEINER UC., STEINMANN LS., MOSER B., PICHLER WJ. *Characterization of human T cells that regulate neutrophilic skin inflammation*. Journal of Immunology. Août 2004, vol 173, n°3, p. 2151-2158.
- 37 SCHMID S., KUECHLER PC., BRITSCHGI M., STEINER UC., YAWALKAR N., LIMAT A., BALTENSPERGER K., BRAATHEN L., PICHLER WJ. *Acute generalized exanthematous pustulosis : role of cytotoxic T cells in pustule formation*. The American Journal of Pathology. Décembre 2002, vol 161, n°6, p. 2079-2086.
- 38 DEMOLY P., KROPF R., BIRCHER A., PICHLER WJ. *Drug hypersensitivity : questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity*. Allergy. Septembre 1999, vol 54, n°9, p. 999-1003.
- 39 BEGAUD B., EVREUX JC., JOUGLARD J., LAGIER G. *Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France*. Therapie. Mars-Avril 1985, vol 40, n°2, p. 111-108.
- 40 BACHOT N., ROUJEAU J. *Imputabilité médicamenteuse en pratique dermatologique quotidienne*. Annales de Dermatologie et Vénérologie. Mai 2000, vol 127, n°5, p. 542-545.

- 41 BENAHMED S., PICOT MC., DUMAS F., DEMOLY P. *Accuracy of a pharmacovigilance algorithm in diagnosing drug hypersensitivity reactions*. Archives of Internal Medicine. Juillet 2005, vol 165, n°13, p. 1500-1505.
- 42 DEMOLY P., BOUSQUET J. *Drug allergy diagnosis work up*. Allergy. 2002, vol 57, suppl. 72, p. 37-40.
- 43 DEMOLY P., ARNOUX B. *Explorations biologiques des allergies médicamenteuses*. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. Septembre 2004, vol 44, n°5, p. 450-455.
- 44 DEMOLY P., LEBEL B., MESSAAD D., SAHLA H., RONGIER M., DAURES JP., GODARD P., BOUSQUET J. *Predictive capacity of histamine release for the diagnosis of drug allergy*. Allergy. Mai 1999, vol 54, n°5, p. 500-506.
- 45 GAMBOA PM., GARCIA-AVILES MC., URRUTIA I., ANTEPARA I., ESPARZA R., SANZ ML. *Basophil activation and sulfidoleukotriene production in patients with immediate allergy to beta lactam antibiotics and negative skin tests*. Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology. 2004, vol 14, n°4, p. 278-283.
- 46 PICHLER WJ., TILCH J. *The lymphocyte transformation tests in the diagnosis of drug hypersensitivity*. Allergy. Août 2004, vol 59, n°8, p. 809-820.
- 47 LUQUE I., LEYVA L., JOSE TORRES M., ROSAL M., MAYORGA C., SEGURA JM., BLANCA M., JUAREZ C. *In vitro T cell responses to beta-lactam drugs in immediate and nonimmediate allergic reactions*. Allergy. Juillet 2001, vol 56, n°7, p. 611-618.
- 48 BROCKOW K., ROMANO A., BLANCA M., RING J., PICHLER W., DEMOLY P. *General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity*. Allergy. Janvier 2002, vol 57, n°1, p. 45-51.
- 49 BARBAUD A., BENE MC., FAURE G., SCHMUTZ JL. *Tests cutanés dans l'exploration des toxidermies supposées de mécanisme immuno-allergique*. Bulletin de l'Académie Nationale de médecine. Avril 2000, vol 184, n°4, p. 775-791.
- 50 BARBAUD A, GONCALO M, BRUYNZEEL D, BIRCHER A; European Society of Contact Dermatitis. *Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions*. Contact Dermatitis. Décembre 2001, vol 45, n°6, p. 321-328.
- 51 ROMANO A., BLANCA M., TORRES MJ., BIRCHER A., ABERER W., BROCKOW K., PICHLER WJ., DEMOLY P. ; ENDA ; EAACI. *Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics*. Allergy. Novembre 2004, vol 59, n°11, p. 1153-1160.
- 52 TORRES MJ., ROMANO A., MAYORGA C., MOYA MC., GUZMAN AE., RECHE M., JUAREZ C., BLANCA M. *Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins : the role of skin testing*. Allergy. Septembre 2001, vol 56, n°9, p. 850-856.
- 53 BARBAUD A., REICHERT-PENETRAT S., TRECHOT P., JACQUIN-PETIT MA., EHLINGER A., NOIREZ V., FAURE GC., SCHMUTZ JL., BENE MC. *The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions*. British Journal of Dermatology. Juillet 1998, vol 139, n°1, p. 49-58.

- <sup>54</sup> OSAWA J., NAITO S., AIHARA M., KITAMURA K., IKEZAWA Z., NAKAJIMA H. *Evaluation of skin test reactions in patients with non-immediate type drug eruptions.* The Journal of Dermatology. Avril 1990, vol 17, n°14, p. 235-239.
- <sup>55</sup> DEVOS SA., VAN DER VALK PG. *Epicutaneous patch testing.* European journal of dermatology. Octobre 2002, vol 12, n°5, p. 506-514.
- <sup>56</sup> BARBAUD A., TRECHOT P., REICHERT-PENETRAT S., GRANEL F., SCHMUTZ JL. *The usefulness of patch testing on the previously most affected site in a cutaneous adverse drug reaction to tetrazepam.* Contact Dermatitis. Avril 2001, vol 44, n°4, p. 259-260.
- <sup>57</sup> AUBIN F. *Mechanisms involved in ultraviolet light-induced immunosuppression.* European Journal of Dermatology. Novembre - Décembre 2003, vol 13, n°6, p. 515-523.
- <sup>58</sup> ZEMMOUCHE S., BARBAUD A. *Démarche pharmaceutique pour la réalisation de préparations pour tests allergologiques : expérience de la pharmacie des hôpitaux Maringer-Villemin-Fournier du CHU de Nancy.* Journal de Pharmacie Clinique. Juillet – Août – Septembre 2003, vol 23, n°3, p. 157-168.
- <sup>59</sup> MARTIN G. *Intérêts des patch-tests dans l'exploration des toxidermies.* Thèse : Pharmacie : Nantes : 1999.
- <sup>60</sup> VIGAN M., GIRARDIN P., ADESSI B., LAURENT R. *Late reading of patch test.* European Journal of Dermatology. Décembre 1997, vol 7, n°8, p. 574-576.
- <sup>61</sup> ABERER W, BIRCHER A, ROMANO A, BLANCA M, CAMPI P, FERNANDEZ J, BROCKOW K, PICHLER WJ, DEMOLY P; European Network for Drug Allergy (ENDA); EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions : general considerations.* Allergy. Septembre 2003, vol 58, n°9, p. 854-863.
- <sup>62</sup> BARBAUD A. *Étude multicentrique d'évaluation des tests épicutanés médicamenteux effectués avec un matériel standardisé dans la prise en charge des patients ayant présenté un accident cutané médicamenteux systémique (toxidermie).* 2004.
- <sup>63</sup> Site internet : <http://www.theriaque.org>
- <sup>64</sup> SANCHEZ-BORGES M., CAPRILES-HULETT A. *Atopy is a risk factor for non-steroidal anti-inflammatory drug sensitivity.* Annals of Allergy, Asthma and Immunology. Janvier 2000, vol 84, n°1, p. 101-106.
- <sup>65</sup> KIDON MI., KANG LW., CHIN CW., HOON LS., SEE Y., GOH A., LIN JT., CHAY OM. *Early presentation with angioedema and urticaria in cross-reactive hypersensitivity to nonsteroidal antiinflammatory drugs among young, Asian, atopic children.* Pediatrics. Novembre 2005, vol 116, n°5, p. 675-680.
- <sup>66</sup> ALCANTARA VILLAR M., MARTINEZ ESCRIBANO J., LOPEZ SANCHEZ JD., FRIAS INIESTA J., PAGAN ALEMAN JA. *Corticosteroid-induced contact dermatitis. Clinical management.* Alergologia e Inmunologia clinica. Juin 1999, vol 14, n°3, p. 152-155.

- <sup>67</sup> MANCUSO G., BERDONDINI RM. *Contact allergy to ambroxol*. Contact Dermatitis. Février 1989, vol 20, n°2, p. 154
- <sup>68</sup> WOLKENSTEIN P., CHOSIDOW O., FLECHET ML., ROBBIOLO O., PAUL M., DUME L., REVUZ J., ROUJEAU JC. *Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions, including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis*. Contact Dermatitis. Octobre 1996, vol 35, n°4, p. 234-236.
- <sup>69</sup> LAMMINTAUSTA K., KORTEKANGAS-SAVOLAINEN O. *The usefulness of skin tests to prove drug hypersensitivity*. The British Journal of Dermatology. Mai 2005, vol 152, n°5, p. 968-974.
- <sup>70</sup> BARBAUD A., TRECHOT P., WEBER-MULLER F., ULRICH G., COMMUN N., SCHMUTZ JL. *Drug skin tests in cutaneous adverse drug reactions to pristinamycin : 29 cases with a study of cross-reactions between synergists*. Contact Dermatitis. Janvier 2004, vol 50, n°1, p. 22-26.
- <sup>71</sup> BERNARD P., FAYOL J., BONNAFOUX A., BEDANE C., DELROUS JL., CATANZANO G., BONNETBLANC JM. *Toxidermies après prise orale de pristinamycine*. Annales de Dermatologie et Vénérologie. 1988, vol 115, n° 1, p. 63-66.
- <sup>72</sup> MICHEL M., DOMPMARTIN A., SZCZURKO C., CASTEL B., MOREAU A, LEROY D. *Eczematous-like drug eruption induced by synergists*. Contact Dermatitis. Février 1996, vol 34, n°2, p. 86-87.
- <sup>73</sup> MAYENCE C., DOMPMARTIN A., VERNEUIL L., MICHEL M., LEROY D. *Value of patch test in pristinamycin-induced drug eruptions*. Contact Dermatitis. Mars 1999, vol 40, n°3, p. 161-162.
- <sup>74</sup> CHANQUES G., GIRARD C., PINZANI B., JABER S. *Fatal pristinamycin-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) difficulties in attributing causal association in the polymedicated intensive care unit patient*. Acta Anaesthesiologica Scandinavia. Mai 2005, vol 49, n°5, p. 721-722.
- <sup>75</sup> LISI P., LAPOMARDA V., STINGENI L., ASSALVE D., HANSEL K., CARAFFINI S., AGOSTINELLI D. *Skin tests in the diagnosis of eruptions caused by betalactams*. Contact Dermatitis. Octobre 1997, vol 37, n°4, p. 151-154.
- <sup>76</sup> DE THIER F., BLONDEEL A., SONG M. *Acute generalized exanthematous pustulosis induced by amoxicillin with clavulanate*. Contact dermatitis. Février 2001, vol 44, n°2, p. 114-115.
- <sup>77</sup> GANTCHEVA ML., TSANKOV NK. *Acute generalized exanthematous pustulosis in a child caused by penicillin*. European Journal of Dermatology. Décembre 1997, vol 7, n°8, p. 587-788.
- <sup>78</sup> ROMANO A., DI FONSO M., ARTESANI MC., VIOLA M., ANDRIOLO M., PETTINATO R. *Delayed hypersensitivity to piperacillin*. Allergy. Mai 2002, vol 57, n°5, p. 459.
- <sup>79</sup> ATANASKOVIC-MARKOVIC M., GAVROVIC-JANKULOVIC M., CIRKOVIC VELICKOVIC T., VUCKOVIC O., TODORIC D. *Type I hypersensitivity to ceftriaxone and cross-reactivity with cefalexin and Ampicillin*. Allergy . Juin 2003, vol 58, n°6, p.

537-538.

- 80 SACHS B., AL MASAUDI T., MERK HF., ERDMANN S. *Combined in vivo and in vitro approach for the characterization of penicillin-specific polyclonal lymphocyte reactivity: tolerance tests with safe penicillins instead of challenge with culprit drugs.* British Journal of Dermatology. Octobre 2004, vol 151, n°4, p. 809-916.
- 81 TORRES MJ, SANCHEZ-SABATE E., ALVAREZ J., MAYORGA C., FERNANDEZ J., PADIAL A., CORNEJO-GARCIA JA., BELLON T., BLANCA M. *Skin test evaluation in non immediate allergic reactions to penicillins.* Allergy. Février 2004, vol 59, n°2, p. 219-224.
- 82 HAUSERMANN P., SCHERER K., WEBER M., BIRCHER AJ. *Ciprofloxacin-induced acute exanthematous generalized pustulosis mimicking bullous drug eruption confirmed by a positive patch test.* Dermatology. 2005, vol 211, n°3, p. 277-280.
- 83 GONZALEZ-MANCEBO E., FERNANDEZ RIVAS M., CUEVAS M., GONZALEZ GONZALEZ E., LARA CATEDRA C., DOLORES ALONSO M. *Simultaneous drug allergies.* Allergy. Octobre 2002, vol 57, n°10, p. 963-964.
- 84 RODRIGUEZ-MORALES A., LLAMAZARES AA., BENITO RP., COCERA CM. *Fixed drug eruption from quinolones with a positive lesional patch test to ciprofloxacin.* Contact Dermatitis. Avril 2001, vol 44, n°4, p. 255.
- 85 GONZALEZ I., LOBERA T., BLASCO A., DEL POZO MD. *Immediate hypersensitivity to quinolones : moxifloxacin cross-reactivity.* Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology. 2005, vol 15, n°2, p. 146-149.
- 86 ORTEGA NR., BARRANCO P., LOPEZ SERRANO C., ROMUALDO L., MORA C. *Delayed cell-mediated hypersensitivity to tetrazepam.* Contact Dermatitis. Février 1996, vol34, n°2, p. 139.
- 87 PIRKER C., MISIC A., BRINKMEIER T., FROSCHE PJ. *Tetrazepam drug sensitivity – usefulness of the patch test.* Contact Dermatitis. Septembre 2002, vol 47, n°3, p. 135-138.
- 88 GHISLAIN PD., ROUSSEL S., BOUFFIOUX B., DELESCLUSE J. *Exanthème induit par le tetrazepam (Myolastan®), avec test épicutané positif : 2 cas.* Annales de Dermatologie et de Vénérologie. Décembre 2000, vol 127, n°12, p. 1094-1096.
- 89 DEL POZO MD., BLASCO A., LOBERA T. *Tetrazepam allergy.* Allergy. Novembre 1999, vol 54, n°11, p. 1226-1227.
- 90 LEE AY., CHOI J, CHEY WY. *Patch testing with carbamazépine and its main metabolite carbamazépine epoxide in cutaneous adverse drug reactions to carbamazépine.* Contact Dermatitis. Mars 2003, vol 48, n°3, p. 137-139.
- 91 ALANKO K. *Patch testing in cutaneous reactions caused by carbamazépine.* Contact dermatitis. Novembre 1993, vol 29, n°5, p. 254-257.
- 92 PUIG L., NADAL C., FERNANDEZ-FIGUERAS MT., ALOMAR A. *Carbamazépine induced drug rashes : diagnostic value of patch tests depends on clinico-pathologic presentation.* Contact dermatitis. Juin 1996, vol 34, n°6, p. 435-437.

- <sup>93</sup> IOULIOS P., CHARALAMPOS M., EFROSSINI T. *The spectrum of cutaneous reactions associated with calcium antagonists: A review of the literature and the possible etiopathogenic mechanisms.* Dermatology Online Journal. Décembre 2003, vol 9, n°5, p. 6.
- <sup>94</sup> SOUSA-BASTO A., AZENHA A., DUARTE ML., PARDAL-OLIVEIRA F. *Generalized cutaneous reaction to Diltiazem.* Contact Dermatitis. Juillet 1993, vol 29, n°1, p. 44-45.
- <sup>95</sup> CHOLEZ C., TRECHOT P., SCHMUTZ JL. FAURE G., BENE MC., BARBAUD A. *Maculopapular rash induced by Diltiazem : allergological investigations in four patients and cross reactions between calcium channel blockers.* Contact Dermatitis. Novembre 2003, vol 58, n°11, p. 1207-1209.
- <sup>96</sup> FROUIN E., ROTH B., GRANGE A., GRANGE F., TORTEL MC., GUILLAUME JC. *Syndrome d'hypersensibilité à la fluindione (Préviscan®) : positivité des tests épicutanés.* Annales de Dermatologie et de Vénérologie. Décembre 2005, vol 132, n°12, p. 1000-1002.
- <sup>97</sup> SPARSA A., BEDANE C., BENAZAHARY H., DE VENCAY P., GAUTHIER ML., LE BRUN V., BOULINGUEZ S., LOUSTAUD-RATTI V., SORIA P., VIDAL E., BONNETBLANC JM. *Drug-induced hypersensitivity syndrome due to fluindione.* Annales de Dermatologie et Vénérologie. Octobre 2001, vol 128, n°10, p. 1014-1018.
- <sup>98</sup> DEMOLY P., BENAHMED S., VALEMBOIS M., SAHLA H., MESSAAD D., GODARD P., MICHEL FB., BOUSQUET J. *L'allergie aux macrolides : revue de la littérature.* La Presse Médicale. Février 2000, vol 29, n°6, p. 321-326.
- <sup>99</sup> DEMOLY P., BENAHMED S., SAHLA H., MESSAAD D., VALEMBOIS M., GODARD P., MICHEL FB., BOUSQUET J. *L'allergie aux macrolides : 21 observations.* La Presse médicale. Février 2000, vol 29, n°6, p. 294-298.

**Nom – Prénoms :** GANACHEAU Séverine Marie

**Titre de la thèse :** *Intérêts d'une batterie expérimentale de patch-tests dans l'exploration des toxidermies médicamenteuses.*

---

**Résumé de la thèse :**

De nombreuses études ont déjà démontré l'intérêt des patch-tests dans l'exploration des réactions d'hypersensibilité retardée. Malgré cela, leur utilisation reste faible et leur pratique artisanale.

Cette thèse a pour but d'évaluer l'intérêt d'une batterie expérimentale de patch-tests médicamenteux (batterie médicaments). Jusqu'ici, les réactifs utilisés pour les tests étaient fabriqués à l'aide de la forme commerciale du médicament : le plus souvent des comprimés écrasés et dilués à 30 % dans l'eau et la vaseline. Cette batterie comporte 33 principes actifs, connus comme étant fréquemment pourvoyeurs de toxidermies et dilués à une concentration bien définie dans la vaseline.

22 patients ont été inclus dans cette étude rétrospective. Les patch-tests ont été positifs pour au moins un médicament pour 59,1 % des patients, ce qui est en accord avec les données de la littérature. Les molécules à l'origine de la toxidermie étaient présentes dans la batterie médicaments dans 54,5 % des cas, et étaient principalement représentées par des antibiotiques (pristinamycine et amoxicilline).

Le principal inconvénient de cette batterie est le nombre limité de principes actifs. En effet, quatre patients de notre étude ont présenté des patch-tests positifs avec une molécule qui n'était pas présente dans la batterie.

Malgré cela, cette batterie présente plusieurs avantages, en particulier l'apport de réactifs standardisés, et qui permettent une meilleure reproductibilité des tests. De plus, l'utilisation des principes actifs seuls limite les risques d'interférences avec les excipients contenus dans les formes commerciales (risque d'irritations). Cette batterie permet en outre de tester plusieurs principes actifs appartenant à la même classe pharmacologique, mettant à jour d'éventuelles réactions croisées (ce qui a été le cas pour trois de nos patients).

Les résultats obtenus dans cette étude sont en faveur de l'utilisation de ce type de batterie. Cependant, des études plus larges, prospectives et multicentriques seraient nécessaires pour confirmer nos observations.

---

**MOTS CLÉS :** PATCH-TEST, TEST ÉPICUTANÉ, TOXIDERMIE, TEST CUTANÉ.

---

**JURY :**

**PRÉSIDENT :** **Mme Nicole GRIMAUD**, Maître de Conférences de Pharmacologie, Faculté de Pharmacie de Nantes

**ASSESEURS :** **Mme le Dr Brigitte MILPIED-HOMSI**, Praticien Hospitalier, Dermatologie, CHU de Nantes

**Mme le Dr Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC**, Pharmacovigilance, CHU de Nantes

---

**Adresse de l'auteur :** 7 rue du Moussard, l'Égrenière, 44 140 LA PLANCHE