

Toxidermies systémiques : quand la peau est le miroir de réactions médicamenteuses

par le Dr Anne-Sophie MICHEL*

* Médecin généraliste
1330 Rixensart
anne-sophie.michel@ssmg.be

D'après un exposé du Dr Saïd TAS (Dermatologie et Clinique d'immuno-allergologie, CHU Brugmann, Bruxelles) lors des Entretiens de la SSMG, Ottignies, 26-27 septembre 2015

ABSTRACT

Skin reactions are numerous and sometimes difficult to identify. Many drugs can be the cause. Some of them will have an allergic origin (minority). It is important to describe the injury, look for signs of systemic involvement, and eliminate all potentially offending drugs.

Keywords : hypersensitivity, angioedema, urticaria, rash.

RÉSUMÉ

Les réactions cutanées sont nombreuses et parfois difficiles à identifier. De nombreux médicaments peuvent en être la cause. Certaines auront une origine allergique (minorité). Il est important de bien décrire les lésions, de rechercher les signes d'atteinte systémique, et d'éliminer tous les médicaments potentiellement incriminés.

Mots-clés : hypersensibilité, angio-œdème, urticaire, éruption.

«Docteur ! Je suis allergique à la pénicilline». 10 % de la population se dit «allergique à la pénicilline». Seules 13-15 % de ces personnes le sont réellement. Il est important de poser un tel diagnostic concrètement, et non sur base d'une vague éruption. Tentons d'y voir un peu plus clair...

Prétest

- | | Vrai | Faux |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 1. L'urticaire aigüe est toujours une réaction allergique pour laquelle l'éviction du médicament incriminé est indispensable. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Un érythème pigmenté fixe est une réaction grave mettant en jeu le pronostic vital du patient. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. L'angio-œdème dû aux IEC est la cause la plus fréquente d'angio-œdème aux urgences et a une mortalité importante. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
1. L'urticaire aigüe est toujours une réaction allergique pour laquelle l'éviction du médicament incriminé est indispensable.
2. Un érythème pigmenté fixe est une réaction grave mettant en jeu le pronostic vital du patient.
3. L'angio-œdème dû aux IEC est la cause la plus fréquente d'angio-œdème aux urgences et a une mortalité importante.

Réponses en page 27.

Dans notre cabinet, les patients nous mentionnent régulièrement avoir une allergie à tel ou tel médicament. Utilisons plus justement le terme d'**hypersensibilité**. Il existe deux types de réaction d'hypersensibilité (HS) :

- **HS allergique** (< 10 % des cas), médie par les lymphocytes T et B. Elle sera souvent immédiate (< 1 h). Les tests cutanés seront positifs. La réintroduction dudit médicament est tout à fait contraindiquée.
- **HS non-allergique** (> 90 % des cas), qui est une activation non spécifique des mastocytes. C'est une réaction pharmacologique, dépendant de la dose administrée, et de l'état du patient. Elle sera souvent retardée (> 1 h à quelques jours voire mois). Les tests cutanés seront négatifs. On peut réaliser des tests de réintroduction du médicament, sous antihistaminiques ou antileucotriènes.

Selon le timing d'apparition, on peut donc se retrouver face à une réaction immédiate ou retardée.

Réactions d'HS immédiate

Elles se produisent généralement dans l'heure qui suit l'exposition à la molécule suspectée. On peut se trouver face à une urticaire aigüe, un angio-œdème ou une réaction anaphylactique.

L'urticaire aigüe

Il s'agit d'une éruption fugace, prurigineuse, qui disparaît sans laisser de trace.



Elle prend son origine dans les couches superficielles du tissu dermique. Le traitement consiste en l'administration d'antihistaminiques, et l'évitement du médicament éventuel (en cause dans 10-20% des cas d'urticaire): bétalactamines, anti-inflammatoires non-stéroïdiens, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), produits de contraste iodés, morphine, codéine, anesthésiques généraux etc. Seulement 5-10% des urticaires seront d'origine allergique.



L'angio-oedème

C'est une tuméfaction mal délimitée des tissus profonds du derme, des tissus sous-cutanés ou des muqueuses. Il peut toucher toutes les parties du corps, la localisation laryngée étant la plus grave.

Les réactions anaphylactiques

Elles s'accompagnent toujours d'une urticaire ou d'un angio-oedème, avec prurit palmoplantaire, bronchospasme, hypotension, troubles digestifs etc. Le traitement est l'adrénaline avec hospitalisation rapide.

Dans le cas de réactions d'HS immédiate, il est utile de doser la tryptase dans le sang endéans les 2 premières heures : une tryptase positive prouvera la nature allergique de la réaction. Dans tous les cas, une mise au point allergologique doit être prévue dans un délai de 6 semaines à 1 an.

Réactions d'HS retardée

Urticaire et angio-oedème

Leurs caractéristiques sont semblables à celles décrites dans les réactions immédiates. Ils peuvent parfois apparaître plusieurs mois après introduction d'un médicament.

Érythème maculopapuleux (EMP)

C'est le plus fréquent et le plus souvent confondu avec «l'allergie à la pénicilline». Il est polymorphe (morbiliforme – macules isolées, et scarlatiforme – en nappes) et apparaît souvent 7 jours après introduction du médicament. Il débute aux coudes, aux genoux et au tronc, puis s'étend en 3 à 5 jours. Il disparaît en 6 à 10 jours. Il faut rechercher une atteinte hépatique éventuelle. Les bétalactamines en sont une cause fréquente (mais pas allergique!!!). D'autres médicaments pouvant être incriminés sont les IEC, les anticonvulsivants, l'allopurinol etc. Chez les enfants, le diagnostic différentiel est à faire avec une infection virale (éruption monomorphe, énanthème, contagé, non-prurigineux).

Photos 3 à 4: EMP (© Dr Tas)



Photo 5 : EMP



Photo 6 : infection virale (© Dr Tas)



Érythème polymorphe (EP)

Il présente des lésions typiques en cible, atteignant les mains et la région buccale principalement. Il est souvent dû à l'herpès ou au mycoplasme. Il n'y a pas d'atteinte systémique. Les lésions régressent en 1 à 4 semaines.

Photo 9 : EP (© Dr Tas)



Érythème pigmenté fixe (EPF)

Il apparaît souvent < 48 h après introduction du médicament. Le début est généralement brutal, avec prurit et sensation de brûlure. L'évolution est favorable en quelques jours. La récurrence toujours au même endroit est pathognomonique.

Photos 7 et 8 : EPF (© Dr Tas)



Éruptions graves

Pustulose exanthématique aigüe généralisée (PEAG)

Elle survient 1 à 4 jours post-traitement. Cliniquement, le patient présente de la température, une altération de l'état général, un érythème pustuleux en nappes, une hyperneutrophilie ± éosinophilie. La mortalité est de 1%. L'éruption peut ressembler à un psoriasis, ou à une folliculite (qui ne présentera pas de fond cutané rouge). L'étiologie sera médicamenteuse dans 90 % des cas.

Photos 10 et 11 : PEAG (© Dr Tas)





Photo 12 : psoriasis pustuleux (© Dr Tas)



Photo 13 : SJS-Lyell (© Dr Tas)



Photo 14 : Lyell (© Dr Tas)



Photo 15 : signe de Nikolsky (© Dr Tas)

DRESS (Drug Reaction/Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

On retrouve une éruption avec hyperéosinophilie et atteinte d'un autre organe (foie +++ et rein +). La mortalité peut atteindre les 10%. Son délai d'apparition est très long : de 2 à 12 semaines post-traitement. Le tableau clinique initial est souvent limité à une pharyngite fébrile, avec lymphopénie et syndrome mononucléosique à la biologie. Dans un second temps apparaissent une éosinophilie et des signes d'atteintes systémiques. Une caractéristique de ce syndrome est la persistance voire l'aggravation des symptômes après arrêt du médicament en cause.

Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et Lyell

Ce sont 2 formes d'une même maladie. Dans le SJS, moins de 10 % de la surface corporelle est atteinte, dans le Lyell, plus de 30 %. La mortalité peut atteindre 20 à 30 % des cas. Le délai d'apparition est d'environ 10 jours. Les symptômes sont peu spécifiques au départ : température, angine, brûlures oculaires ; suivis ensuite d'une éruption cutanée et muqueuse (macules centrées par des bulles), puis de l'apparition de bulles et de décollements cutanés (signe de Nikolsky). Les médicaments le plus souvent incriminés sont l'allopurinol, la lamotrigine, le sulfaméthoxazole, le phénobarbital, la carbamazépine, la phénytoïne, la ciprofloxacine et le diclofenac.

Angio-œdème : 2 étiologies très différentes

Il existe des angio-œdèmes histaminiques et bradykiniques.

L'angio-œdème histaminique

Il est accompagné d'urticaire, c'est « l'urticaire du derme profond » que l'on citait plus haut. Le traitement indiqué est une corticothérapie courte.



L'angio-œdème bradykinique

L'autre type d'angio-œdème est l'angio-œdème bradykinique, non accompagné d'urticaire. Il est principalement provoqué par les IEC/sartans ou par un déficit congénital en C1 estérase inhibiteur.

Lors d'un traumatisme, la voie de la coagulation s'active et elle forme de la bradykinine, ce qui entraîne l'apparition d'un œdème. Ce phénomène est régulé par la C1 estérase inhibiteur et l'enzyme de conversion de l'angiotensine, qui vont dégrader 75 % de la bradykinine formée. Lors d'un déficit congénital en C1 estérase inhibiteur ou lors d'administration de médicaments type IEC/sartans, cette bradykinine n'est plus dégradée, et provoque l'apparition d'un angio-œdème.

L'angio-œdème bradykinique n'apparaîtra pas systématiquement, cela dépendra du traumatisme de départ, et de la dose du médicament donné s'il en est la cause.

Pour rechercher un déficit en C1, on peut doser le complément C4 dans la biologie, qui sera diminué.

L'angio-œdème dû aux IEC est la cause la plus fréquente d'angio-œdèmes aux urgences, et a une mortalité de 11%. Il ne s'accompagne donc pas d'urticaire. Le délai entre la première prise du médicament et la réaction peut varier de 24 h à 7 ans! D'autres médicaments incriminés sont l'aspirine, les AINS et les gliptines.

Le traitement consiste en l'arrêt du médicament incriminé et l'administration d'acide tranexamique^a (1-2 gr/4 h per os ou IV puis 2 gr/jour per os).

Conclusion

Il est important dans tous les cas de photographier les lésions afin d'en avoir une description la plus précise possible. Il faudra également rechercher les signes de gravité et d'atteinte systémique (examen clinique complet). À l'anamnèse on recherchera de manière précise toutes les prises médicamenteuses, et on veillera à stopper les médicaments qui pourraient être en cause, quitte à les remplacer par d'autres s'ils sont indispensables. Il faut également programmer un bilan dermatologique dans un délai de 6 semaines à un an.

Restons donc à attentifs à toutes ces caractéristiques bien précises des différentes réactions d'hypersensibilité, afin de pouvoir dépister les cas potentiellement plus graves, et d'éviter de catégoriser à tort de nombreux patients comme «allergiques».

Bibliographie

Article rédigé suite à l'exposé du Dr Saïd TAS (Dermatologie et Clinique d'immuno-allergologie, CHU Brugmann, Bruxelles), lors des Entretiens de la SSMG, les 26 et 27 septembre 2015 à Ottignies.

EN PRATIQUE, NOUS RETIENDRONS

1. Les réactions allergiques ne représentent que moins de 10 % des réactions d'hypersensibilité.
2. Si l'hypersensibilité n'est pas d'origine allergique, une réintroduction du médicament est possible.
3. Il est primordial de rechercher les signes de gravité et d'atteinte systémique pour exclure une PEAG, un DRESS ou un SJS-Lyell.
4. Les IEC peuvent donner des angio-œdèmes bradykiniques parfois plusieurs années après leur introduction, leur taux de mortalité est élevé.

La Rédaction

a. Exacyl®