



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2012) xxx-xxx

Mise au point
**Actualités dans les toxidermies immunoallergiques et
hypersensibilité médicamenteuse**

Current news on immunoallergic cutaneous drug reactions and drug hypersensitivity

A. Barbaud

Service de dermatologie-vénérologie, hôpitaux de Brabois, CHU de Nancy, 6, rue du Morvan, 54500 Vandœuvre-Lès-Nancy, France

Reçu le 11 janvier 2012 ; accepté le 7 juin 2012

Résumé

Cette synthèse a été réalisée d'après une revue de la littérature des deux dernières années et de publications de congrès internationaux de dermatologie ou d'allergologie. Elle est orientée vers les toxidermies ayant un mécanisme d'hypersensibilité expliquant tout, ou une partie, de leur physiopathologie.

© 2012 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Allergie médicamenteuse ; Toxidermie ; Bêta-lactamines ; Produits de contraste iodés

Abstract

This summary is based on a review of the literature of the past 2 years and on publications coming from international congresses of dermatology and of allergy. It is oriented on cutaneous drug reactions with a hypersensitivity mechanism that explains all or a part of their pathophysiology.

© 2012 Published by Elsevier Masson SAS.

Keywords: Drug allergy; Cutaneous drug reactions; Betalactamines; Iodinated contrast agents

1. Toxidermies graves

1.1. Le Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

À partir d'une étude multicentrique ayant inclus 40 patients avec un *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS), une réactivation des virus de la famille des herpès (HHV6, HHV7, cytomégalo-virus [CMV], Epstein-Barr Virus [EBV]) a été mise en évidence par *polymerase chain reaction* (PCR) chez 76 % de ces 40 patients. In vitro, l'analyse de la réaction cellulaire révélait une expansion majeure des cellules T de type CD8+, la moitié de ces cellules CD8+ était dirigée contre les virus de la famille herpétique principalement contre EBV ou HHV6 [1].

Le médicament peut déclencher une hypersensibilité dans le DRESS, mais il peut aggraver les manifestations par d'autres

mécanismes. In vitro, il a été mis en évidence que sans passer par un mécanisme d'hypersensibilité, le valproate de sodium ou l'amoxicilline [2], pouvaient induire une amplification de la réactivation virale chez les patients ayant un DRESS. Même si certains virus de la famille des virus herpès sont très impliqués dans la survenue, l'aggravation d'un DRESS et les rechutes dans les mois qui suivent cette toxidermie, le DRESS comporte une réelle hypersensibilité médicamenteuse. En effet, le groupe « Toxidermie » de la Société française de dermatologie a rapporté ses résultats préliminaires, dans lesquels 28 sur 38 (74 %) des patients ayant un DRESS et 14 sur 23 (61 %) des patients ayant une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), avaient des patch-tests positifs avec les médicaments suspects (Barbaud et al. ESCD Congress, 2010, Strasbourg, France – communication personnelle). De même, dans une étude portugaise, parmi 56 patients ayant un DRESS, 32 % avaient des tests médicaments positifs [3]. Dans cette dernière étude, les types de médicaments inducteurs étaient beaucoup moins variés que dans l'étude multicentrique française car il s'agissait principalement des anticonvulsivants dans 33 cas ou

Adresse e-mail : a.barbaud@chu-nancy.fr.

de l'allopurinol dans 19 cas. On pouvait noter dans cette étude que la sensibilité des patch-tests dépendait du médicament inducteur, puisque très souvent positifs avec la carbamazépine (13+/18 patch-tests) mais jamais avec l'allopurinol (0+/19). L'étude multicentrique française soulignait la fréquence d'une multisensibilisation à des classes médicamenteuses sans parenté chimique dans les DRESS et la persistance plusieurs années après le DRESS de la positivité des patch-tests médicamenteux. Les patch-tests étaient bien supportés et ne déclenchaient pas de rechute de cette toxidermie grave.

Il faut donc retenir que le DRESS est lié à une réactivation virale (HHV6, EBV mais aussi parfois CMV ou HHV7), que l'étude des réactivations virales doit être faite en poussée et, ce, par PCR virales sur sang total et non par sérologie, que les patch-tests réalisés à six mois sont bien tolérés, aident au diagnostic étiologique et peuvent mettre en évidence une multisensibilisation médicamenteuse qui ne paraît pas exceptionnelle dans le DRESS.

1.2. Stevens-Johnson et syndrome de Lyell

Plusieurs publications font état d'un terrain prédisposé génétique à l'origine de ces toxidermies bulleuses graves. Certains allèles du complexe d'histocompatibilité HLA pourraient être liés à une susceptibilité accrue de développer une toxidermie grave à certains médicaments. Ces prédispositions génétiques dépendent des manifestations observées (toxidermie bulleuse ou DRESS), du groupe ethnique dans lequel elles sont observées et du médicament en cause (Tableau 1). Le sérotype HLA B*75 a été rapporté comme pouvant augmenter le risque de développer un syndrome de Lyell ou une nécrolyse épidermique toxique (NET) ou un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) dus à la carbamazépine, mais cela uniquement chez les patients asiatiques. Une augmentation des fréquences du génotype HLA B*15 02 a été démontrée dans certains groupes ethniques comme les sujets ayant des ancêtres Chinois Han pour les syndromes de Lyell à la carbamazépine. En revanche, ce génotype n'était pas retrouvé chez des patients ayant un syndrome de Lyell dû à la carbamazépine chez les sujets japonais ou caucasiens [4,5]. Parmi les Chinois Han, le génotype HLA B*15 02 pourrait aussi être associé au SSJ/NET dû à la lamotrigine [6]. Chez les patients japonais, c'est le génotype HLA B*15 11 dont la présence pourrait augmenter le risque de développer un SSJ dû à la carbamazépine [7].

Une grande avancée dans la compréhension de la physiopathologie du SSJ-NET est la mise en évidence d'un médiateur appelé granulysine 15-kDa, relargué par les cellules

T cytotoxiques et les cellules *natural killers* (NK) [8]. Cette protéine cytotoxique entraîne des destructions kératinocytaires et l'activation de la voie des caspases qui aboutissent au processus de mort cellulaire par apoptose. Lorsque l'on injecte de la granulysine 15-kDa dans la peau d'une souris, on reproduit une dermatose bulleuse de type SSJ/NET. Le taux de 15-kDa granulysine dans les bulles est corrélé à la sévérité ultérieure du NET. L'administration de corticoïdes systémiques ou d'immunoglobulines intraveineuses ne modifie pas la concentration de granulysine 15-kDa dans les bulles chez les patients ayant un NET. Une augmentation importante du taux sérique de la granulysine est observée dans les formes graves de SSJ/NET. Le dosage sérique de la granulysine, lorsqu'il sera mis à disposition, pourrait être un biomarqueur très précoce pour envisager la gravité du SSJ/NET. Les perspectives thérapeutiques s'ouvrent puisque des anticorps monoclonaux anti-granulysine 15-kDa ou anti-caspase3 pourraient être de nouvelles approches thérapeutiques pour les SSJ/NET.

2. Patch-tests et érythème pigmenté fixe

Chez 52 patients (17H/35F, d'âge moyen 53 ± 17 ans), les patch-tests étaient réalisés in situ avec les médicaments suspects [9]. Dans 26 cas (50 %), plusieurs médicaments étaient possiblement en cause. Dans 47 cas (90,4 %), les médicaments suspectés étaient les AINS, seuls ou associés à d'autres médicaments. Les autres médicaments étaient les antibiotiques chez 15 patients (29 %), le paracétamol (huit cas, 15 %) et l'allopurinol (quatre cas, 8 %). Les patch-tests en peau lésée étaient positifs chez 21 patients (40,4 %), dont 20 cas avec les AINS (neuf cas avec nimésulide, neuf avec le piroxicam et deux avec l'étoricoxib). Le dernier cas positif était lié à la cétirizine. Parmi les 31 patients ayant des tests négatifs, des tests de provocation n'étaient réalisés que dans sept cas. Ils étaient positifs dans cinq sur sept cas.

3. Hypersensibilités médicamenteuses

3.1. Hypersensibilité aux bêtalactamines

Des travaux ont porté sur les mécanismes cellulaires et régulateurs en cause dans l'hypersensibilité à l'amoxicilline. Il existe deux principaux groupes de cellules NK: les CD56 *dim* (exprimant fortement le CD16 et les perforines, médiant une activité cytotoxique) et les CD56 *bright* (produisant de l'interféron gamma et ayant des fonctions inflammatoires) [10]. Pour comprendre les mécanismes en cause dans

Tableau 1
Prédispositions génétiques rapportées dans la littérature à des toxidermies graves.

Présentation clinique	Médicament	HLA allèles	Groupe ethnique
Hypersensibilité	Abacavir	B*57 01	
SSJ/S. de Lyell	Carbamazépine	B*15 02	Groupes chinois Han ou Thaïs (ni dans les groupes japonais ni les caucasiens)
SSJ/S. de Lyell	Carbamazépine	B*15 11	Groupes japonais
SSJ/S. de Lyell	Lamotrigine	B*15 02	Groupes chinois Han
SSJ/S. de Lyell	Allopurinol	B*58 01	Groupes chinois Han, japonais, européens

SSJ : syndrome de Stevens-Johnson.

l'hypersensibilité à l'amoxicilline, les cellules NK ont été étudiées in vitro chez 17 patients sensibilisés à l'amoxicilline avec tests cutanés positifs pour cette bêta-lactamine, et chez 17 témoins qui toléraient les bêta-lactamines. Chez les patients sensibilisés à l'amoxicilline, cette bêta-lactamine entraînait in vitro l'activation et l'augmentation des taux de perforines et de granzyme B, produits par les cellules NK. La prolifération des cellules T spécifiques de l'amoxicilline était augmentée de façon spécifique en présence de cellules dendritiques capables d'agir comme cellules présentatrices d'antigène. Chez les patients allergiques à l'amoxicilline, cette bêta-lactamine peut activer les cellules NK, induisant une réponse à la fois pro-inflammatoire et cytotoxique. Ces phénomènes dépendent de la présence de cellules dendritiques matures ou immatures. L'activité cytotoxique est liée à la présence de cellules dendritiques immatures, tandis que l'activité pro-inflammatoire est dépendante de la présence de cellules dendritiques matures.

Une étude a été menée afin de déterminer si les tests faits avec le médicament impliqué dans une sensibilisation aux bêta-lactamines, mais également avec les déterminants mineurs de l'amoxicilline augmentaient la sensibilité des tests. Chez 61 patients ayant une suspicion de sensibilité immédiate à l'amoxicilline [11], l'ajout de tests avec les déterminants mineurs de l'amoxicilline, l'acide amoxicilloïque et la dikétopipérazine n'augmentait pas la sensibilité de tests cutanés faits seulement avec le médicament responsable, à savoir l'amoxicilline seule.

Une autre équipe a essayé de déterminer si des tests faits avec les pénicillines responsables, mais également avec des déterminants sous forme de PPI, MDM, benzylpénicilline, augmentaient la sensibilité des tests cutanés [12]. Ces tests ont été réalisés chez 158 patients ayant une suspicion d'hypersensibilité retardée aux pénicillines, essentiellement des pénicillines A et ayant pour 97,5 % d'entre eux des tests cutanés positifs avec la pénicilline ayant déclenché la réaction allergique. Sur les 158 sujets testés, seuls neuf d'entre eux (5,5 %) avaient des tests positifs pour le PPL et 17 (10,5 %) des réactions retardées avec le MDM. Donc tester avec la pénicilline suspectée est la méthode la plus sensible.

Parmi 143 sujets sensibilisés aux bêta-lactamines autres que le céfuroxime, seuls neuf patients (6,3 %) étaient sensibilisés au céfuroxime, dont six diagnostiqués par tests de provocation [13]. Le céfuroxime pourrait donc être une alternative en cas d'allergie aux bêta-lactamines. Pourtant ces résultats intéressants ne permettent pas individuellement d'éviter de faire des tests cutanés suivis de tests de provocation sous surveillance avant d'autoriser le céfuroxime chez les patients allergiques aux bêta-lactamines.

Dans le but d'évaluer la possibilité d'utiliser des pénicillines chez 98 patients ayant des réactions avec tests cutanés positifs avec les céphalosporines, des tests cutanés et des tests in vitro ont été réalisés avec les pénicillines, monobactames et carbapénèmes [14]. Les réactions croisées entre céphalosporines et pénicillines étaient observées dans 25 cas (25 %). Une réaction à une céphalosporine ayant une chaîne latérale de structure très similaire à celle des pénicillines (principalement les céphalosporines de première

génération), tout particulièrement les chaînes latérales des pénicillines A, était un facteur prédictif significatif de réaction croisée, augmentant de trois fois le risque d'avoir des tests cutanés positifs aux pénicillines. Plus de 95 % des patients sensibilisés aux céphalosporines toléraient l'aztréonam, l'imipénem/cilastine ou le mérépénem. Il faut donc retenir de cette importante étude que les réactions croisées peuvent survenir de façon non exceptionnelle d'une classe à l'autre des bêta-lactamines. Par ailleurs, si la réaction était due à une céphalosporine de première génération qui a une chaîne latérale très proche de celle des pénicillines A, le risque de réaction croisée avec les pénicillines est très élevé, tout particulièrement avec les pénicillines A.

3.2. Produits de contraste iodé

À partir de clones de cellules T spécifiques de produits de contraste iodé (PCI), deux différents mécanismes ont été mis en évidence in vitro comme impliqués dans la reconnaissance des PCI par les cellules T humaines spécifiques. Les PCI peuvent être reconnus soit par un mécanisme de *processing* avec internalisation puis apprêtement de l'allergène médicamenteux dans et par les cellules dendritiques présentatrices d'antigène, soit sans *processing* [15].

Une autre étude in vitro a mis en évidence le rôle des cellules dendritiques dans l'amplification de la reconnaissance cellulaire T spécifique chez six patients ayant des réactions retardées prouvées par tests positifs à l'iodixanol. In vitro, en l'absence de cellules dendritiques, la prolifération des cellules T spécifiques d'iodixanol n'était positive que chez un patient sur les six, alors que l'adjonction de cellules dendritiques entraînait une positivité du test d'activation lymphocytaire in vitro chez cinq des six patients. Cette deuxième étude souligne le rôle des cellules dendritiques dans la reconnaissance, la présentation cellulaire des PCI chez les patients ayant une hypersensibilité retardée aux PCI [16].

L'épitope en cause dans l'hypersensibilité aux PCI demeure inconnu. Dans le but de déterminer s'il y a une réaction à l'iode elle-même chez les patients ayant une suspicion d'hypersensibilité aux PCI, du lugol (iode potassium iodique solution) à 5 % contenant 75 à 300 mg d'iode, a été administré chez 19 patients (sept hommes, 12 femmes, d'âge moyen 62 ans) [17]. Parmi les patients suspects de sensibilisation, neuf avaient eu des réactions immédiates (deux sur neuf avaient des IDR positives avec les PCI) et dix avaient une hypersensibilité retardée (tous avaient des patch-tests ou des IDR positifs). Le test de provocation au lugol était positif chez un sur neuf patients avec urticaire (ce patient avait des tests négatifs pour les PCI) et deux des patients avec exanthème retardé (ayant des IDR positives retardées aux PCI).

Cette étude souligne que dans la majorité des cas de suspicion d'hypersensibilité aux PCI, l'iode n'est pas l'allergène en cause. Elle souligne malgré tout qu'un certain nombre de patients pourrait être réactifs à la partie iodée de ces molécules.

Les PCI sont chimiquement classés en quatre sous-classes (Tableau 2). Une étude a été menée chez 22 patients ayant une

Tableau 2
Classification chimique des produits de contraste iodés.

<i>Les PCI triodés ioniques</i>
Sodium et méglumine ioxitalamate
<i>Les PCI tri-iodés non ioniques</i>
Iméprol
Iopamidol
Iohexol
Iobitridol
<i>Les PCI hexa-iodés ioniques</i>
Sodium et méglumine ioxaglate
<i>PCI hexa-iodé non ionique</i>
Iodixanol

réaction à l'iodixanol afin de déterminer s'ils pourraient tolérer l'iobitridol [18]. L'iodixanol est un PCI hexa-iodé non ionique, tandis que l'iobitridol est un PCI tri-iodé non ionique. Dix-huit des 22 patients avaient des tests cutanés et des tests de réintroductions négatifs pour l'iobitridol, un avait une IDR positive à l'iobitridol. Cette étude montre que la classification chimique des PCI ne permet pas dans tous les cas de prévoir les réactions croisées qui sont assez fréquentes. Pourtant, en cas d'urgence, l'iobitridol pourrait être le PCI qui pourrait être proposé comme alternative chez un patient ayant déjà réagi à l'iodixanol avec ou sans hypersensibilité. Il est cependant indispensable de pratiquer des tests, principalement les IDR à lecture immédiate et retardée pour guider des réintroductions avant d'envisager des nouveaux examens radiologiques avec injection de PCI.

3.3. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Chez 275 patients ayant un antécédent d'intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (170 avec des réactions retardées et 105 avec des réactions immédiates), un test de provocation orale avec différents AINS a été réalisé. Le médicament suspecté était toléré chez 214 (78 %) patients et 61 (22 %) réagissaient [19]. Cela démontre que se baser uniquement sur les antécédents rapportés par les patients n'est pas du tout suffisant pour diagnostiquer une hypersensibilité ou une intolérance aux AINS.

Les facteurs de risque de tests de provocation orale positifs étaient dans cette étude un âge de moins de 40 ans, le sexe masculin, la survenue de réactions immédiates, et un intervalle court entre la survenue de l'intolérance et la date des investigations, avec un délai de moins de 12 mois. Classiquement, on considère qu'il n'est pas utile de faire des tests cutanés médicamenteux chez les patients ayant eu des manifestations d'allure allergique immédiate aux AINS. Il existe en effet dans l'intolérance pharmacologique aux AINS, une anomalie portant sur la voie de la cyclo-oxygénase (Cox) 1, enzyme qui intervient dans le métabolisme de l'acide arachidonique. Les AINS non spécifiques de Cox 2 entraînent, quelle que soit leur classe chimique, l'accumulation chez ces patients de molécules pro-inflammatoires. Pourtant dans cette étude, les auteurs rapportent des tests positifs chez certains des patients, bien que seul un petit sous-groupe de patients ait été testé. Parmi 23 patients ayant eu des réactions retardées, cinq avaient des

patch-tests ou des IDR positives de façon retardée. Parmi 58 patients testés après avoir développé des réactions immédiates aux AINS, huit avaient des IDR positives, il s'agissait dans les huit cas de réactions à la noramidopyrine.

Dans le but d'analyser les facteurs de risque et les profils des patients ayant des réactions croisées par intolérance ou hypersensibilité sélective aux AINS, des tests de provocation orale ont été réalisés chez 659 patients suspects de réactions aux AINS [20].

Chez les 503 patients ayant une intolérance aux AINS, les manifestations respiratoires avec ou sans urticaire étaient plus fréquentes, tandis que les manifestations anaphylactiques étaient plus fréquentes parmi les 156 patients ayant une réactivité sélective aux AINS. Le seul facteur de risque statistiquement significatif était l'existence d'un terrain atopique qui prédisposerait au risque d'intolérance aux AINS ($p < 0,005$). Les prick-tests réalisés chez 33 patients ayant une sensibilisation immédiate à la dypirone étaient positifs dans neuf cas, les IDR dans 13 sur 24 cas. Chez les patients avec des réactions retardées aux AINS, les patch-tests étaient réalisés avec certaines molécules et étaient positifs avec le naproxène, la dypirone et l'étofénamate.

La tolérance du méloxicam chez les patients ayant une intolérance aux AINS a été analysée. Chez 116 patients ayant une histoire d'urticaire ou d'angioedème possiblement du à l'aspirine ou à d'autres AINS classiques, un test de provocation orale versus placebo en simple insu (dose cumulée de 7,5 mg de méloxicam, sur deux jours) était évalué [21]. Le méloxicam est un inhibiteur préférentiel de cox2. Les patients intolérants à l'aspirine avec un asthme, une urticaire active ou des réactions d'intolérance sévère n'étaient pas inclus. Dix des 116 patients (8,6 %) développaient lors du test de provocation une urticaire modérée ou un érythème au quart de la dose cumulative de 7,5 mg de méloxicam. Les réactions d'intolérance au méloxicam semblent, donc, rares et modérées chez les patients qui ont une histoire clinique d'intolérance aux AINS et/ou à l'aspirine.

La valeur prédictive négative des tests de provocation orale aux AINS est bonne. Cela a été déterminé en contactant 393 patients, six mois après leurs investigations [22]. Parmi les 279 (71 %) sujets retrouvés, 260 (93,2 %) patients avaient repris un AINS et seuls huit d'entre eux (3 %) avaient eu une mauvaise tolérance avec des réactions non graves survenues juste après la prise des AINS. La valeur prédictive négative des tests de provocation orale négatifs est donc d'environ 98 % que le patient reprenne l'AINS réintroduit ou un autre AINS.

3.4. Sulfamides

Le sulfaméthoxazole (SMX) est métabolisé en hydroxylamine (SMX-NHOH) puis oxydé en SMX-NO. In vitro, chez trois patients non porteurs du virus HIV, sensibilisés au SMX, trois types de réponse spécifique lymphocytaire ont été démontrés. Les cellules T ont été spécifiquement simulées par les métabolites du SMX dans 44 % des cas, 43 % ont été simulées à la fois par le SMX et ses métabolites et 14 % ont été simulées uniquement par le SMX [23]. Chez les patients sensibilisés au SMX, les nitroso-métabolites sont les déterminants antigéniques majeurs

et se lient directement aux complexes HLA pour être présentés aux cellules T spécifiques.

Les sulfamides sont classés en deux groupes : antibiotiques et non antibiotiques. Les patients allergiques aux antibiotiques sulfamidés n'ont pas de risque spécifique d'allergie aux sulfamides non antibiotiques.

La réaction croisée entre sulfasalazine et SMX a été étudiée. Les tests d'activation lymphocytaire ont été réalisés avec des cellules T provenant de deux patients ayant un syndrome d'hypersensibilité sévère à la sulfasalazine et trois patients sensibilisés au sulfaméthoxazole, les résultats étant comparés à ceux obtenus chez cinq témoins [24]. Chez les cinq patients sensibilisés aux sulfamides, les tests d'activation lymphocytaire étaient positifs à la fois pour la sulfapyridine et le SMX ce qui démontre une forte cross-réactivité entre ces deux médicaments.

3.5. Autres médicaments

3.5.1. La pholcodine

La pholcodine a été retirée du marché en Norvège en 2007 et des études indiquent, que deux ans plus tard, la prévalence de l'hypersensibilité immédiate aux curares a considérablement diminué. Une forte suspicion se porte sur la responsabilité de la pholcodine dans l'augmentation du risque d'anaphylaxie à certains curares. Dans sept pays européens, une analyse par régression linéaire a été faite et a retrouvé une association statistiquement significative entre la prise de pholcodine et la présence d'IgE spécifiques antipholcodine ($p = 0,010$), antimorphine ($p = 0,004$) et anti-suxaméthonium (curare) ($p = 0,032$) [25]. La pholcodine est une molécule monovalente possédant deux déterminants allergéniques qui ne cross-réagissent pas entre eux.

Le fait que ces allergènes soient monovalents permet d'expliquer que même en présence d'anticorps antipholcodine, il y a très peu de manifestations allergiques. En effet, il faut se souvenir que les IgE doivent ponter deux épitopes identiques pour entraîner une dégranulation mastocytaire. Un des deux allergènes de la pholcodine est l'épitope QAI qui pourrait prédisposer à une anaphylaxie avec IgE spécifiques anticurares. Certains curares ont en effet dans leur structure chimique cet allergène malheureusement présent à deux exemplaires. Étant bivalents pour cet allergène, ils peuvent fixer des IgE spécifiques de l'épitope QAI. L'European Medicine Agency a analysé le bénéfice/risque de la pholcodine en juillet 2011, mais à ce jour, elle n'a pas jugé bon de retirer ce médicament utilisé comme antitussif du marché européen.

3.5.2. L'héparine

Chez 320 patients recevant de façon prospective des injections d'héparine sous-cutanées [26], 24 (7,5 %) avaient des réactions cutanées induites par l'héparine. Les tests cutanés étaient positifs chez 18 des 23 patients testés. Les facteurs de risque de lésion cutanée induite par les héparines étaient l'existence d'un indice de masse corporelle supérieur à 25, d'un traitement de durée prolongée de plus de neuf jours et le sexe féminin.

Les excipients médicamenteux peuvent induire des réactions immédiates, mais sont rarement mis en cause dans les réactions retardées. Trois cas d'hypersensibilité retardée à la carboxyméthylcellulose avec exanthème maculo-papuleux viennent d'être rapportés [27].

3.6. Induction de tolérance médicamenteuse

Une revue récente a été publiée sur les procédures d'induction de tolérance dans l'hypersensibilité médicamenteuse. La plupart des études ont été faites lors de réactions anaphylactiques ou anaphylactoides liées aux antibiotiques, principalement les bêtalactamines, mais également avec des chimiothérapies (taxanes, sels de platine) ou des biothérapies [28]. Chez un patient ayant des réactions au site d'injection de l'étanercept et des IDR positives avec cette biothérapie, une induction de tolérance a pu être obtenue, elle a été faite sur trois jours consécutifs [29]. Un protocole utilisé dans un seul cas de toxidermie, dû peut-être à plusieurs antituberculeux, a été rapporté [30].

4. Valeur prédictive négative des tests de provocation médicamenteuse

À partir de quatre centres européens d'allergologie, un questionnaire a été envoyé par courrier pour suivre des patients qui avaient eu un test de provocation négatif avec des bêtalactamines dans les six mois qui suivaient les investigations allergologiques. Parmi les 365 patients qui ont répondu, seuls 118 avaient repris le médicament testé. Parmi eux, seulement neuf (7,6 %) rapportaient des réactions non sévères, retardées survenant plus d'une heure après la prise du médicament. Parmi eux, quatre patients acceptaient un nouveau test de provocation sous surveillance hospitalière et celui n'était retrouvé positif que dans deux cas [31].

Dans les suites de toxidermie, avec différents médicaments, 349 patients ayant eu 637 tests négatifs de provocation médicamenteuse étaient interrogés par téléphone. Parmi eux, 282 (524 tests de provocation) ont pu être interrogés [32]. Seuls 113 de ces patients correspondant à 134 tests de provocation (25,6 %) avaient repris le médicament étudié et dans la majorité des cas, la tolérance était très bonne. Chez dix patients (12 médicaments réintroduits, 9 %), une réaction non sévère était rapportée. Cette étude s'intéressait également aux raisons pour lesquelles après ces longues investigations (tests cutanés, tests de réintroduction), les médicaments n'étaient pas repris. Dans la majorité des cas (76 %), les médicaments n'étaient pas repris car ils n'avaient pas été nécessaires au moment de l'enquête téléphonique (il s'agissait principalement des antibiotiques ou des PCI). D'autres motifs de non reprise étaient relevés. Chez 27 patients, le médecin référent, bien qu'ayant reçu le courrier, refusait de prescrire le médicament bien toléré lors du test de provocation en milieu hospitalier et enfin, 11 patients refusaient, malgré ce test de réintroduction la reprise du médicament à leur domicile.

À partir de ces deux études, on peut donc préciser que la valeur prédictive négative des tests de provocation orale

négatifs est d'environ 90 % et que même chez les patients qui réagissent à distance, aucun ne fait d'accident grave. On peut donc considérer que ces procédures sont intéressantes et permettent d'éliminer des réactions graves aux médicaments et la reprise de classes médicamenteuses chez des patients qui, sans ces investigations, certes longues et lourdes, auraient tous eu l'interdiction des prises médicamenteuses ayant fait l'objet de ces études. Ces études soulignent enfin que ces investigations nécessitent à leur terme une information claire du patient et du médecin référent pour qu'elles trouvent toute leur utilité.

Des expositions non médicamenteuses doivent être recherchées devant des tableaux mimant une toxidermie.

Ces « simulateurs » doivent être connus car ils peuvent faire chercher à tort la seule responsabilité de médicaments chez des patients qui ont des dermatoses ressemblant à des toxidermies. Ces « pièges » de diagnostic soulignent la nécessité d'un examen dermatologique spécialisé devant toute suspicion de toxidermie.

L'exposition au trichloéthylène peut déclencher une réaction toxique ressemblant au DRESS [33].

Deux cas d'érythème polymorphe simulant dans un cas un syndrome de Stevens-Johnson (C. Bara. Revidal 2010, communication personnelle) ont été rapportés après application et consommation d'huile de Nigel ou *Nigella sativa* ou « herbe du prophète » [34].

L'érythème pigmenté fixe est une toxidermie bénigne se présentant sous formes de plaques œdémateuses bien limitées, au centre bulleux. Il peut laisser une pigmentation séquellaire évocatrice. Il récidive toujours sur les mêmes sites si le médicament inducteur est repris. Il est classiquement déclenché par les médicaments. Quelques cas ont été rapportés après consommation de certains aliments. Dans un cas récent, la quinine de boissons toniques était en cause [35]. Histologiquement, qu'il soit médicamenteux ou alimentaire, il s'accompagne d'une nécrose kératinocytaire et d'un infiltrat lymphocytaire à prédominance dermique. Une nouvelle entité a été individualisée : l'érythème fixe neutrophilique [36]. Dans un cas récent, il s'agissait de plaques bulleuses récidivantes des avant bras apparaissant chez un cuisinier lors de la manipulation de poissons. Les patch-tests et prick-tests étaient négatifs sur le dos, mais positifs lorsqu'ils étaient faits sur les sites où étaient survenues auparavant les lésions. Les biopsies montraient un infiltrat riche en polynucléaires neutrophiles. Ultérieurement, le patient déclenchait les mêmes lésions en consommant du poisson.

Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

[1] Picard D, Janela B, Descamps V, D'Incan M, Courville P, Jacquot S, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a multiorgan antiviral T cell response. *Sci Transl Med* 2010;2:46ra62.

[2] Mardivirin L, Valeyrie-Allanore L, Brantant-Redon E, Beneton N, Jidar K, Barbaud A, et al. Amoxicillin-induced flare in patients with DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms): report of seven cases and demonstration of a direct effect of amoxicillin on Human Herpesvirus 6 replication in vitro. *Eur J Dermatol* 2010;20:68–73.

[3] Santiago F, Gonçalves M, Vieira R, Coelho S, Figueiredo A. Epicutaneous patch testing in drug hypersensitivity syndrome (DRESS). *Contact Dermatitis* 2010;62:47–53.

[4] Wu XT, Hu FY, An DM, Yan B, Jiang X, Kwan P, et al. Association between carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions and the HLA-B*1502 allele among patients in central China. *Epilepsy Behav* 2010;19:405–8.

[5] Tassaneeyakul W, Tiamkao S, Jantararoungtong T, Chen P, Lin SY, Chen WH, et al. Association between HLA-B*1502 and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions in a Thai population. *Epilepsia* 2010;51:926–30.

[6] Shi YW, Min FL, Liu XR, Zan LX, Gao MM, Yu MJ, et al. HLA-B alleles and lamotrigine-induced cutaneous adverse drug reactions in the Han Chinese population. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2011 [2011 epub Feb 9].

[7] Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, Matsunaga K, Tohkin M, Kurose K, et al. JSAR research group. HLA-B*1511 is a risk factor for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *Epilepsia* 2010;51:2461–5.

[8] Chung WH, Hung SI, Yang JY, Su SC, Huang SP, Wei CY, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med* 2008;14:1343–50.

[9] Andrade P, Brinca A, Gonçalves M. Patch testing in fixed drug eruptions: a 20-year review. *Contact Dermatitis* 2011;65:195–201.

[10] Chaves P, Torres MJ, Aranda A, Lopez S, Canto G, Blanca M, et al. Natural killer-dendritic cell interaction in lymphocyte responses in hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* 2010;65:1600–8.

[11] Torres MJ, Ariza A, Fernández J, Moreno E, Laguna JJ, Montañez MI, et al. Role of minor determinants of amoxicillin in the diagnosis of immediate allergic reactions to amoxicillin. *Allergy* 2010;65:590–6.

[12] Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Caruso C, Rumi G, Bousquet PJ. The very limited usefulness of skin testing with penicilloyl-polylysine and the minor determinant mixture in evaluating nonimmediate reactions to penicillins. *Allergy* 2010;65:1104–7.

[13] Caimmi S, Galéra C, Bousquet-Rouanet L, Arnoux B, Demoly P, Bousquet PJ. Safety of cefuroxime as an alternative in patients with a proven hypersensitivity to penicillins: a DAHD cohort survey. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;153(1):53–60.

[14] Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Caruso C, Rumi G, Bousquet PJ. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: cross-reactivity and tolerability of penicillins, monobactams, and carbapenems. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:994–9.

[15] Keller M, Lerch M, Britschgi M, Tâche V, Gerber BO, Lüthi M, et al. CM may be stimulatory for T cells either by direct binding to the MHC–TCR complex or by binding after uptake and processing by APCs. *Clin Exp Allergy* 2010;40:257–68.

[16] Antunez C, Barbaud A, Gomez E, Audonnet S, Lopez S, Guéant-Rodriguez RM, et al. Recognition of iodixanol by dendritic cells increases the cellular response in delayed allergic reactions to contrast media. *Clin Exp Allergy* 2011;41:657–64.

[17] Scherer K, Harr T, Bach S, Bircher AJ. The role of iodine in hypersensitivity reactions to radio contrast media. *Clin Exp Allergy* 2010;40:468–75.

[18] Hasdenteufel F, Waton J, Cordebar V, Studer M, Collignon O, Luyasu S, et al. Delayed hypersensitivity reactions caused by iodixanol: an assessment of cross-reactivity in 22 patients. *J All Clin Immunol* 2011;128:1356–7.

[19] Viola M, Rumi G, Valluzzi RL, Gaeta F, Caruso C, Romano A. Assessing potential determinants of positive provocation tests in subjects with NSAID hypersensitivity. *Clin Exp Allergy* 2011;41:96–103.

[20] Doña I, Blanca-López N, Cornejo-García JA, Torres MJ, Laguna JJ, Fernández J, et al. Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: patterns of response. *Clin Exp Allergy* 2011;41:86–95.

- [21] Göksel O, Aydın O, Misirligil Z, Demirel YS, Bavbek S. Safety of meloxicam in patients with aspirin/non-steroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria and angioedema. *J Dermatol* 2010;37:973–9.
- [22] Defrance C, Bousquet PJ, Demoly P. Evaluating the negative predictive value of provocation tests with non steroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2011;66:1410–4.
- [23] Castrejon JL, Berry N, El-Ghaiesh S, Gerber B, Pichler WJ, Park BK, et al. Stimulation of human T cells with sulfonamides and sulfonamide metabolites. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:411–8.
- [24] Zawodniak A, Lochmatter P, Beeler A, Pichler WJ. Cross-reactivity in drug hypersensitivity reactions to sulfasalazine and sulfamethoxazole. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;153:152–6.
- [25] Johansson SG, Florvaag E, Oman H, Poulsen LK, Mertes PM, Harper NJ, et al. National pholcodine consumption and prevalence of IgE-sensitization: a multicentre study. *Allergy* 2010;65:498–502.
- [26] Schindewolf M, Schwaner S, Wolter M, Kroll H, Recke A, Kaufmann R, et al. Incidence causes of heparin-induced skin lesions. *CMAJ* 2009;181:477–81.
- [27] Barbaud A, Waton J, Pinault AL, Bursztejn AC, Schmutz JL, Tréchet P. Cutaneous adverse drug reactions caused by delayed sensitization to carboxymethylcellulose. *Contact Dermatitis* 2011;64:294–7.
- [28] Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity – a consensus statement. *Allergy* 2010;65:1357–66.
- [29] Bavbek S, Aydın O, Ataman S, Cahill K, Castells M. Injection-site reaction to etanercept: role of skin test in the diagnosis of such reaction and successful desensitization. *Allergy* 2011;66:1256–7.
- [30] Rodrigues Carvalho S, Silva I, Leiria-Pinto P, Rosado-Pinto J. Rapid oral tolerance induction to isoniazid and pyrazinamide and controlled administration of ethambutol: clinical case. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2009;37:336–8.
- [31] Demoly P, Romano A, Botelho C, Bousquet-Rouanet L, Gaeta F, Silva R, et al. Determining the negative predictive value of provocation tests with beta-lactams. *Allergy* 2010;65:327–32.
- [32] Waton J, Pouget-Jasson C, Loos-Ayav C, Trechet P, Bursztejn AC, Schmutz JL, et al. Drug re-challenges in cutaneous adverse drug reactions: information and effectiveness in the long-term management of patients. *Allergy* 2011;66:941–7.
- [33] Watanabe H. Hypersensitivity syndrome due to trichloroethylene exposure: a severe generalized skin reaction resembling drug-induced hypersensitivity syndrome. *J Dermatol* 2011;38:229–35.
- [34] Nosbaum A, Ben Said B, Halpern SJ, Nicolas JF, Bérard F. Systemic allergic contact dermatitis to black cumin essential oil expressing as generalized erythema multiforme, et al. *Dermatol* 2011;21:447–8.
- [35] Bel B, Jeudy G, Bouilly D, Dalac S, Vabres P, Collet E. Fixed eruption due to quinine contained in tonic water: positive patch-testing. *Contact Dermatitis* 2009;61:242–4.
- [36] Waton J, Spingard B, Barbaud A. A new entity: the neutrophilic fixed food eruption. *Contact Dermatitis* 2011;65:44–7.