

Tests épicutanés médicamenteux dans les toxidermies

A. BARBAUD

RÉSUMÉ

Les tests épicutanés médicamenteux avec le(s) médicament(s) suspecté(s) responsable(s) d'une toxidermie représentent un moyen d'investigation étiologique, de réalisation aisée, mais dont la méthodologie doit être codifiée pour déterminer la sensibilité et la spécificité de ces tests. Une méthode de pratique de ces tests épicutanés est proposée. Selon la première évaluation de cette méthode et les données de la littérature, les tests épicutanés médicamenteux sont retrouvés positifs dans 30 à 43 % des cas de toxidermies. Leur sensibilité dépend du type clinique et donc du mécanisme immunologique de la toxidermie observée (ces tests sont plus sensibles dans les exanthèmes maculo-papuleux que dans les urticaires) et probablement du médicament en cause. La spécificité de ces tests cutanés est bonne mais quelques médicaments peuvent donner de faux positifs ce qui impose de toujours rapporter les résultats des tests épicutanés comparés à ceux de témoins négatifs, témoins soigneusement sélectionnés car ces tests sont potentiellement sensibilisants.

MOTS-CLÉS: Toxidermie – Test épicutané – Médicaments – Test épicutané médicamenteux – Médicaments – Allergie médicamenteuse.

Les toxidermies sont des complications cutanéomuqueuses secondaires à l'administration par voie entérale, intravasculaire ou intramusculaire de médicaments. Il s'agit des plus fréquents des effets secondaires médicamenteux néfastes. Un des problèmes de la prise en charge de ces

SUMMARY

Drug patch tests in cutaneous adverse drug reactions. – Skin patch tests with drugs suspected of being responsible for cutaneous adverse drug reaction represent an easy method of aetiological investigation, but this methodology must be defined in order to determine the sensitivity and specificity of these tests. A practical methodology for these patch tests is proposed. According to the preliminary evaluation of this method and the data of the literature, drug patch tests are positive in 30 to 43 % of cases of cutaneous adverse drug reactions. Their sensitivity depends on the clinical type and therefore the immunological mechanism of the cutaneous adverse drug reaction (these tests are more sensitive in maculopapular rash than in urticaria) and probably the drug responsible. These skin tests have a good specificity, but several drugs can induce false-positive results, which means that the results of patch tests must always be compared with those of thoroughly selected negative controls, as these tests are potentially sensitizing.

KEY-WORDS: Cutaneous adverse drug reaction – Patch test – Drug patch testing – Drugs – Drug allergy.

patients est de déterminer le médicament responsable de l'éruption cutanée observée. L'intérêt des tests médicamenteux *in vivo* et *in vitro* dans le bilan étiologique de ces accidents est à ce jour encore très peu évalué. S'ils paraissent intéressants, car de réalisation aisée et avec moins de

Service de Dermatologie, Hôpital Fournier, 36, quai de la Bataille, 54035 NANCY Cedex.

Tirés à part: Dr A. Barbaud, adresse ci-dessus.

BARBAUD A. – Tests épicutanés médicamenteux dans les toxidermies. *Rev. fr. Allergol.*, 1998, **38** (4), 374-378.

risque que d'autres tests cutanés (prick tests et injections intradermiques), la méthodologie des tests épicutanés médicamenteux n'est pas encore codifiée dans l'exploration des toxidermies. Nous avons développé une étude prospective pour évaluer l'intérêt de ces tests cutanés, par rapport à celui d'autres tests cutanés médicamenteux, en fonction du médicament responsable et de la sémiologie de la toxidermie observée.

PROPOSITION D'UNE MÉTHODE DE TESTS ÉPICUTANÉS (PATCH-TESTS) AUX MÉDICAMENT(S) [1, 2]

Les tests épicutanés avec le ou les médicament(s) imputé(s) sont réalisés **6 à 10 semaines** après la survenue de la toxidermie, 3 semaines au moins après l'arrêt d'une éventuelle corticothérapie générale, une semaine au moins après l'arrêt d'une corticothérapie locale et 4 jours après l'arrêt d'antihistaminiques [2].

Les tests épicutanés peuvent être réalisés avec le médicament sous sa **forme commercialisée**: comprimé pilé, contenu de gélules, solution injectable ou buvable... Après avoir été réduits en poudre au mortier, les comprimés pulvérisés sont testés tels quels et dilués à 30 % dans l'eau et dans la vaseline. Pour la préparation dans la vaseline la poudre de médicament est incorporée très progressivement dans son excipient pour obtenir un mélange homogène. L'enveloppe des gélules peut être testée telle quelle après avoir été humidifiée. Les médicaments commercialisés en solution peuvent être testés tels quels et dilués à 30 % dans l'eau. Nous avons déterminé que la concentration de 30 % dans la vaseline ou dans l'eau était la plus haute qui permettait d'avoir une bonne distribution du médicament dans son véhicule et donc une homogénéisation de la préparation utilisée pour le test épicutané [2].

Si le test épicutané avec le produit commercialisé est positif, un détail du test est nécessaire.

L'idéal est de pouvoir d'emblée tester séparément tous les composants d'un médicament. Le principe actif est testé pur et dilué à 30 % dans l'eau et la vaseline pour les produits présentés sous forme de poudre. En cas de non miscibilité du principe actif dans ces véhicules, d'autres excipients peuvent parfois être utilisés.

Un grand nombre d'**excipients** et de conservateurs contenus dans les spécialités pharmaceutiques peuvent également être testés en poudre sous forme pure, ou dilués s'il s'agit d'irritants

(ex: laurylsulfate de sodium testé au maximum à 0,1 % dans l'eau).

La lecture des tests épicutanés, mis en place sur le dos du patient est faite à **20 minutes, 48 et 96 heures** et si possible, en cas de négativité de ces tests après **une semaine**. Les critères de positivité sont ceux définis par l'ICDRG (International Contact Dermatitis Research Group) [3] :

0: test négatif.

IR: test irritatif avec érythème.

+: test positif avec érythème et papule.

++: test positif avec érythème, papule et vésicules.

+++: test positif avec érythème, confluence de vésicules ou bulle.

Deux types de toxidermies doivent bénéficier d'investigations particulières: dans l'**érythème pigmenté fixe**, les tests épicutanés sont posés sur le dos mais également sur le site de l'éruption initiale, aisément repérable puisqu'il est le siège d'une pigmentation séquellaire [4]. Dans les **photo allergies médicamenteuses** [5], outre les patch-tests médicamenteux simples, des photo patch-tests avec le ou les médicament(s) suspecté(s) sont réalisés.

ÉVALUATION DE L'INTÉRÊT DES TESTS ÉPICUTANÉS MÉDICAMENTEUX DANS LES TOXIDERMIES

Très peu d'études portant sur de grandes séries de patients ayant présenté une toxidermie permettent d'évaluer la sensibilité et la spécificité de ces tests.

La sensibilité des tests épicutanés reste moyenne. Bruynzeel *et coll.* [6] ont obtenu des tests épicutanés positifs pour les bêta-lactamines chez 30 à 35 % des patients suspects d'allergie à la pénicilline. Dans d'autres séries comportant des toxidermies avec différentes classes de médicaments, le pourcentage de positivité est de 31,5 % [7], 39,7 % [8] à 43 % [2].

Nous avons évalué l'intérêt des tests selon la méthodologie décrite, chez 72 patients répondant à des critères d'inclusion stricts [2]. La chronologie de toutes leurs prises médicamenteuses par rapport à la survenue de la toxidermie était connue. Selon les critères de Bégaud *et coll.* [9] ou Moore *et coll.* [10], l'imputabilité d'un seul médicament dans la survenue de leur toxidermie était très probable. Signalons que **31 de ces 72 patients** avaient eu, au moins, deux épisodes du même type de toxidermie survenu au décours de la reprise du même médicament (réintroduction

accidentelle) et que 5 autres patients ont présenté une réactivation de leur toxidermie lors du testage avec le médicament responsable. Tous ces patients ont bénéficié de tests épicutanés avec le médicament suspecté 6 à 10 semaines après la survenue de leur toxidermie, toxidermie dont la sémiologie était définie cliniquement et histologiquement (27 exanthèmes maculo-papuleux (EMP), 18 urticaires et/ou oedème de Quincke, 7 érythrodermies, 8 eczémas généralisés, un eczéma localisé, 4 photosensibilisations, 3 érythèmes pigmentés fixes, 3 prurits et une pustulose aiguë généralisée; l'accident médicamenteux était survenu sans séroconversion virale [2]. **Trente-sept médicaments** différents ont été testés. Pour 27 médicaments il a été possible de tester la molécule active du médicament responsable. Enfin, **17** des principaux **excipients**, conservateurs et colorants des médicaments incriminés ont été testés.

Les résultats des tests épicutanés dépendent du **type clinique de toxidermie**, en particulier ils semblent plus sensibles lorsque la toxidermie initiale relève d'un mécanisme d'hypersensibilité retardée cellulaire T [11, 12]. Dans notre série [2], nous avons observé un nombre significativement plus élevé ($p = 0,001$, test χ^2) de tests épicutanés positifs chez les patients ayant eu un EMP (59,3 %) comparé aux résultats obtenus chez les patients ayant eu une urticaire médicamenteuse (11 %), confirmant ainsi l'intérêt des tests épicutanés dans le diagnostic étiologique des EMP [1, 2, 8, 13]. Une étude portant sur l'immunophénotypage comparatif dans les EMP et les tests épicutanés positifs avec l'amoxicilline [1] était en faveur de l'existence de mécanismes d'hypersensibilité cellulaire T retardée chez les patients développant un EMP dû à l'amoxicilline, mécanismes immunologiques bien reproduits par les tests épicutanés positifs à l'amoxicilline. En effet des résultats similaires étaient observés dans l'immunophénotypage de la toxidermie initiale et celui des biopsies faites sur le site des tests épicutanés médicamenteux positifs.

Les tests épicutanés peuvent aussi être utiles dans l'exploration de toxidermies ayant une présentation clinique différente – mais ayant un mécanisme immunitaire supposé de type hypersensibilité cellulaire retardée [11, 12] – comme la pustulose exanthématique aiguë généralisée [14], les érythrodermies [2, 7, 15, 16] et les eczémas généralisés [2, 7, 17]. Les photo patch-tests sont intéressants pour explorer les photo dermatoses médicamenteuses [2, 5]. Les tests épicutanés médicamenteux semblent de moindre intérêt

pour l'exploration des érythèmes polymorphes, le syndrome de Lyell [14] ou les urticaires [2, 18].

Les tests épicutanés semblent plus sensibles s'ils sont réalisés **sur le site** où s'est développée la toxidermie initiale [19], en particulier dans le cas des érythèmes pigmentés fixes [4].

Les résultats des tests épicutanés semblent dépendre du **médicament en cause** dans la survenue de la toxidermie. Ils semblent utiles pour déterminer la drogue en cause quand ils sont réalisés avec les bêta-lactamines, en particulier l'amoxicilline et les céphalosporines [1, 2, 8, 13, 20], la carbamazépine [2, 8, 15, 16, 21], le tétrazépam [2, 22, 23], la pristnamycine [2, 17], les dérivés hépariniques [2, 24], la pseudoéphédrine [2, 25], les corticoïdes [2, 26], le diltiazem [2, 8, 27], l'hydroxyzine [2, 28], le diclofénac [8, 29], le diazépam [18], le méprobamate [18], le co-trimoxazole [19], le paracétamol [30], l'acide acétylsalicylique [8], la lincomycine [8], etc.

Des tests épicutanés médicamenteux peuvent avoir des **résultats faussement négatifs** pour différentes raisons parmi lesquelles il faut retenir :

1) des tests réalisés avec un médicament qui ne pénètre pas l'épiderme ;

2) une concentration choisie pour les tests trop faible pour induire une réaction positive. Pour éviter ce type de problème nous proposons de tester les médicaments purs et dilués faiblement à 30 % ;

3) l'excipient choisi pour diluer le médicament peut ne pas faciliter, voire empêcher la pénétration cutanée. Il paraît donc nécessaire d'envisager, lorsqu'un test épicutané paraît faussement négatif, de refaire des tests avec le médicament dilué dans différents excipients, par exemple chez un de nos patients [2] un test épicutané a été observé positif uniquement quand l'amoxicilline était testée diluée dans la vaseline ;

4) la molécule responsable de la toxidermie peut ne pas être le médicament sous sa forme native mais un de ses métabolites. Troost *et coll.* [21] ont démontré dans 66 cas d'intolérance à la carbamazépine – ces intolérances étant en majorité des toxidermies – que les tests épicutanés avec la carbamazépine étaient positifs chez 20 % des patients, mais que ce pourcentage augmentait jusqu'à 55 % lorsque ces auteurs testaient la carbamazépine et ses métabolites actifs ;

5) les lectures tardives adéquates n'ont pas été réalisées à 96 heures, voire à une semaine. Quatre de nos patients [2] n'ont développé des réactions positives, pertinentes des tests épicutanés médicamenteux qu'à 96 heures.

Il est, par ailleurs, indispensable pour espérer une standardisation des tests épicutanés médicamenteux, de préciser sous quelle forme (sel, molécule base) le principe actif a été testé. Nous avons en particulier observé des différences lorsqu'étaient testées l'amoxicilline base et l'amoxicilline sodique [2].

Même si les tests épicutanés paraissent le plus souvent dénués d'effets secondaires, ils sont malgré tout capables de **réinduire la toxidermie initiale**. Ceci a été observé avec l'aciclovir [2], l'amoxicilline [2], l'hydroxyzine [2], la pseudoéphédrine [2, 25], le triamcinolone [2], la carbamazépine [31] et le clobazépam [32]. Pour ces molécules, il est souhaitable de débiter les tests cutanés, avec le principe actif dilué, le seuil de sensibilité sans risque de réinduction de la toxidermie étant en cours de détermination.

Les tests épicutanés positifs paraissent spécifiques lorsqu'ils sont comparés aux témoins négatifs, mais nous avons observé un témoin négatif avec un test épicutané donnant des résultats **faus- sement positifs** avec le captopril. D'autres molécules sont actuellement en cours d'étude de spécificité pour les tests épicutanés médicamenteux. Il est donc indispensable de rapporter toute observation de test épicutané médicamenteux positif avec une série de témoins négatifs. Calkin et Maibach [33] ont souligné la nécessité de comparer tout résultat de test épicutané médicamenteux positif aux résultats obtenus chez au moins **20 témoins négatifs**. Dans nos études, tous nos témoins ont été strictement sélectionnés selon la méthode suivante : tous les résultats rapportés ont été comparés à ceux obtenus chez des témoins négatifs, tous sélectionnés dans une population de 320 sujets **testés après une suspicion de toxidermie**. Par exemple, chez un patient ayant présenté une toxidermie après prise d'amoxicilline et de paracétamol, ayant eu des tests avec l'antibiotique et l'antalgique, si l'ensemble des données chronologiques et le bilan permettaient d'affirmer une sensibilisation à l'amoxicilline, ce

patient était considéré comme témoin négatif pour les tests épicutanés faits avec le paracétamol [2].

De tels témoins négatifs sont sans doute difficiles à obtenir, mais ils doivent être préférés à des sujets sains, premièrement d'un point de vue éthique car il est discutable de faire des tests cutanés potentiellement sensibilisants chez des sujets sains, deuxièmement parce que, au regard du médicament étudié, ces témoins sont dans les mêmes conditions que les patients ayant développé une toxidermie avec le même médicament 6 à 10 semaines plus tôt.

Ce sont les principes actifs des médicaments qui sont le plus souvent en cause dans les toxidermies. Dans notre série [2], nous n'avons pas observé de test épicutané positif avec un excipient mais il existe dans la littérature des observations de toxidermies, principalement à type d'urticaire, rattachées à une sensibilisation aux excipients médicamenteux [34].

Enfin il est nécessaire de souligner que des **résultats négatifs** des tests cutanés médicamenteux **n'excluent absolument pas la responsabilité du médicament** étudié dans la survenue d'une toxidermie.

CONCLUSION

Les tests épicutanés médicamenteux représentent une technique intéressante dans l'exploration étiologique d'une toxidermie, mais seules des études prospectives pratiquées chez des patients ayant présenté un accident médicamenteux parfaitement défini dans sa séméiologie dermatologique, avec une imputabilité très probable d'un médicament et d'un seul, permettra à l'avenir d'améliorer cette technique, d'en définir la sensibilité, la spécificité, les molécules à tester, leurs concentrations optimales et les véhicules les plus adéquats pour les réaliser.

RÉFÉRENCES

1. Barbaud A., Béné M.C., Schmutz J.L., Ehlinger A., Weber M., Faure G.C. – Role of delayed cellular hypersensitivity and adhesion molecules in amoxicillin-induced morbilliform rashes. *Arch. Dermatol.*, 1997, 133, 481-486.
2. Barbaud A., Reichert-Pénérat S., Tréchet P., Jacquin-Petit M.A., Ehlinger A., Noirez V., Faure G.C., Schmutz J.L., Béné M.C. – The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br. J. Dermatol.*, 1998 (in press).
3. Adams R.M., Fischer T. – Diagnostic patch testing. In: Adams R.M. – *Occupational Skin Diseases*, 2nd ed, pp. 223-253. Philadelphia, WB Saunders Co, 1990.
4. Alanko K., Stubb S., Reitamo S. – Topical provocation of fixed drug eruption. *Br. J. Dermatol.*, 1987, 116, 561-567.
5. Jeanmougin M. – Détermination du pouvoir photosensibilisant d'un médicament par la méthode des photopatch tests. *Nouv. Dermatol.*, 1986, 5, 204-208.

6. Bruynzeel D.P., Von Blomberg-Van der Flier M., Scheper R.J., Van Ketel W.G., de Haan P. – Penicillin allergy and the relevance of epicutaneous tests. *Dermatologica*, 1985, 171, 429-434.
7. Osawa J., Naito S., Aihara M., Kitamura K., Ikezawa Z., Nakajima. – Evaluation of skin test reactions in patients with non-immediate type drug eruptions. *J. Dermatol.*, 1990, 17, 235-239.
8. Quirino A.P., Barros M.A., Gonçalo M., Azenha A., Basto S., Silva R., Bordalo O., Faria A. (GPEDC). – Valor dos testes epicutaneos no estudo das toxidermias. *Congrès Latin des allergies cutanées*. Coimbra, le 30 octobre 1997, pp. 25-30.
9. Bégaud B., Evreux J.C., Jouglard J., Lagier G. – Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie*, 1985, 40, 111-118.
10. Moore N., Paux G., Bégaud B., Biour M., Loupi E., Boismare F., Royer R.J. – Adverse drug reaction monitoring : doing it the french way. *Lancet*, 1985, ii, 1056-1058.
11. Breathnach S.M. – Mechanisms of drug eruptions : Part 1. *Australas. J. Dermatol.*, 1995, 36, 121-127.
12. Barbaud A., Béné M.C., Faure G. – Immunopathological physiopathology of cutaneous adverse drug reactions. *Eur. J. Dermatol.*, 1997, 7, 319-323.
13. Bruynzeel D.P., Van Ketel W.G. – Skin tests in the diagnosis of maculopapular drug eruptions. *Sem. Dermatol.*, 1987, 6, 119-124.
14. Wolkenstein P., Chosidow O., Fléchet M.L., Robbiola O., Paul M., Dume L., Revuz J., Roujeau J.C. – Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions, including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermatitis*, 1996, 35, 234-236.
15. Silva R., Machado A., Brandao M., Goncalo S. – Patch test diagnosis in carbamazepine erythroderma. *Contact Dermatitis*, 1982, 8, 283-284.
16. Sigurdsson V., Toonstra J., Hezemans-Boer M., Van Vloten W.A. – Erythroderma. A clinical and follow-up study of 102 patients, with special emphasis on survival. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1996, 35, 53-57.
17. Michel M., Domp Martin A., Szczurko C., Castel B., Moreau A., Leroy D. – Eczematous-like drug eruption induced by synergists. *Contact Dermatitis*, 1996, 34, 86-87.
18. Felix R., Comaish J. – The value of the patch tests and other skin tests in drug eruptions. *Lancet* 1974, i, 1017-1019.
19. Klein C.E., Trautmann A., Zillikens D., Brocker E.B. – Patch testing in an unusual case of toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermatitis*, 1995, 33, 448-449.
20. Romano A., Di Fonso M., Papa G., Pietrantonio F., Federico F., Fabrizi G., Venuti A. – Evaluation of adverse cutaneous reactions to aminopenicillins with emphasis on those manifested by maculopapular rashes. *Allergy*, 1995, 50, 113-118.
21. Troost R.J.J., Van Parys J.A.P., Hooijkaas H., Van Joost T., Benner R., Prens E.P. – Allergy to carbamazepine : parallel *in vivo* and *in vitro* detection. *Epilepsia*, 1996, 37, 1093-1099.
22. Camarasa J.G., Serra-Baldrich E. – Tetrazepam allergy detected by patch test. *Contact Dermatitis*, 1990, 22, 246.
23. Ortega N.R., Barranco P., Lopez Serrano C., Romualdo L., Mora C. – Delayed cell-mediated hypersensitivity to tetrazepam. *Contact Dermatitis*, 1996, 34, 139.
24. Bircher A.J., Flückiger R., Buchner S.A. – Eczematous infiltrate plaque to subcutaneous heparin : a type IV allergic reaction. *Br. J. Dermatol.*, 1990, 123, 507-514.
25. Tomb R.R., Lepoittevin J.P., Espinassouze F., Heid E., Foussereau J. – Systemic contact dermatitis from pseudoephedrine. *Contact Dermatitis*, 1991, 24, 86-88.
26. Doooms-Gossens A. – Allergy to inhaled corticosteroids : a review. *Am. J. Contact Dermatitis*, 1995, 6, 1-3.
27. Romano A., Pietrantonio F., Garcovich A., Rumi C., Bellocci F., Caradonna P., Barone C. – Delayed hypersensitivity to diltiazem in two patients. *Ann. Allergy*, 1992, 69, 31-32.
28. Michel M., Domp Martin A., Louvet S., Szczurko C., Castel B., Leroy D. – Skin reactions to hydroxyzine. *Contact Dermatitis*, 1997, 36, 147-149.
29. Romano A., Pietrantonio F., Di Fonso M., Garcovich A., Chiarelli C., Venuti A., Barone C. – Positivity of patch tests in cutaneous reaction to diclofenac. *Allergy*, 1994, 49, 57-59.
30. Ibanez M.D., Alonso E., Munoz M.C., Martinez E., Laso M.T. – Delayed hypersensitivity reaction to paracetamol (acetaminophen). *Allergy*, 1996, 51, 121-123.
31. Vaillant L., Camenen I., Lorette G. – Patch testing with carbamazepine : reinduction of an exfoliative dermatitis. *Arch. Dermatol.*, 1989, 125, 299.
32. Machet L., Vaillant L., Dardaine V.F., Lorette G. – Patch testing with clobazepam : relapse of generalized drug eruption. *Contact Dermatitis*, 1992, 26, 347-348.
33. Calkin J.M., Maibach H. – Delayed hypersensitivity drug reactions diagnosed by patch testing. *Contact Dermatitis*, 1993, 29, 223-233.
34. Barbaud A. – Place of excipients in drug related allergy. *Clin. Rev. Allergol. Immunol.*, 1995, 13, 253-263.

