



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

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

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2017) xxx–xxx

Lettre à la rédaction

Pustulose exanthématique aiguë généralisée induite par le phénobarbital

Acute generalized exanthematous pustulosis induced by phenobarbital

Résumé

La pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) est une toxidermie sévère le plus souvent d'origine médicamenteuse. Nous rapportons un cas rare de PEAG survenue au décours d'un traitement au phénobarbital. Une patiente âgée de 22 et suivie pour une tuberculose pulmonaire sous traitement, développait un tableau de pustulose exanthématique fébrile après la prise de phénobarbital pour un tuberculome cérébrale. Le diagnostic de PEAG secondaire au phénobarbital était confirmé par la biopsie cutanée des lésions pustuleuses et un score d'imputabilité intrinsèque vraisemblable I3 (C2 S3). L'évolution était marquée par la régression complète des lésions cutanées après l'arrêt du phénobarbital.

© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Pustulose exanthématique aiguë généralisée ; Phénobarbital ; Toxidermie médicamenteuse ; Anti-épileptiques ; Hypersensibilité retardée

Abstract

Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) is a severe eruption chiefly induced by drugs. We report a rare case of AGEP occurring after treatment with phenobarbital. A 22-year-old woman developed febrile exanthematous pustulosis eruption after treatment with phenobarbital for cerebral tuberculoma. A diagnosis of phenobarbital-induced AGEP was made on the basis of a skin biopsy and of likely intrinsic imputability of I3 (C3 S3). Complete regression of lesions was obtained after withdrawal of the phenobarbital.

© 2018 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Acute generalized exanthematous pustulosis; Phenobarbital; Drug eruption; Antiepileptics; Delayed hypersensitivity reaction

1. Introduction

La pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) est une toxidermie sévère le plus souvent d'origine médicamenteuse. Les médicaments les plus incriminés sont le plus souvent les antibiotiques. Les PEAG secondaires aux traitements anti-épileptiques ont été rarement décrites. Nous rapportons un cas de PEAG survenue au décours d'un traitement au phénobarbital.

2. Observation

La patiente G.S âgée de 22 ans, aux antécédents de granulomatoses septiques chroniques suivies depuis l'enfance, est adressée au département de pneumologie pour exploration d'une symptomatologie traînante faite de toux sèche, fièvre et sueurs nocturnes évoluant depuis 3 semaines, non améliorée par un traitement antibiotique. L'examen physique était sans particularités. La radiographie du thorax a montré un infiltrat du lobe supérieur droit associé à des excavations (Fig. 1). Le diagnostic

de tuberculose pulmonaire a été confirmé par la présence de bacilles acido-alcoolo-résistants dans le liquide d'aspiration bronchique. Un traitement antituberculeux à type d'association de drogues fixe (RHZE® : rifampicine 150, isoniazide 75, pyrazinamide 400, éthambutol 275 mg) a été démarré à la dose de 3 comprimés par jour. L'évolution initiale était marquée par une amélioration clinique et radiologique à un mois de traitement. Toutefois, l'évolution ultérieure était marquée par la survenue d'une crise convulsive tonico-clonique partielle droite spontanément résolutive qui était en rapport avec un tuberculome cérébral confirmé par une imagerie cérébrale (Fig. 2). Un traitement anti-convulsivant à base de phénobarbital (gardénal®) a été alors prescrit. L'évolution était marquée par l'absence de récurrence des crises convulsives mais l'apparition, trois semaines plus tard, d'une fièvre et de lésions cutanées généralisées. Il s'agissait d'une éruption pustuleuse reposant sur des nappes érythémateuses, prédominant au visage et dans les grands plis (inguinaux, axillaires, sous-mammaires) associée à un œdème du visage. La NFS montrait une hyperleucocytose à 12 620/mm³

<https://doi.org/10.1016/j.reval.2018.06.001>

1877-0320/© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

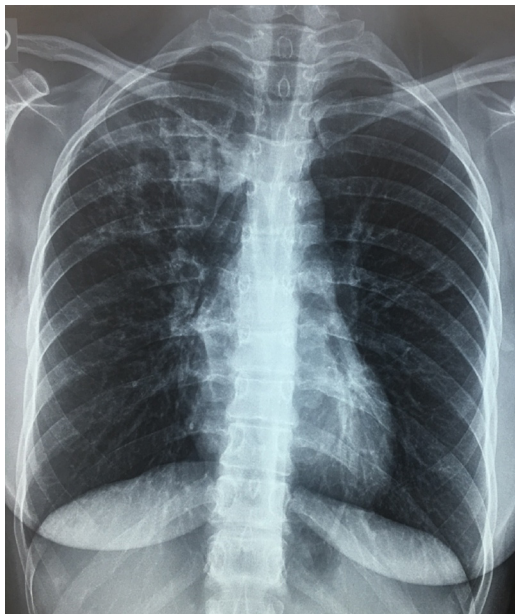


Fig. 1. Radiographie de thorax de face montrant un infiltrat avec des excavations lobaires supérieures droites.

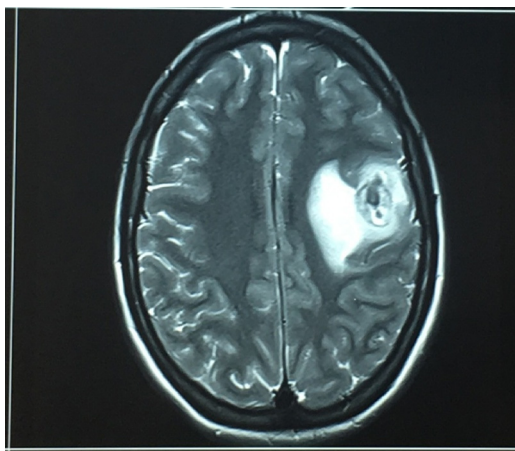


Fig. 2. IRM cérébrale montrant le tuberculome cérébrale frontale sous corticale gauche de signal hétérogène se rehaussant après injection de gadolinium et ménageant une zone centrale hypointense en T2.

phénobarbital (délai de survenue et argument de fréquence), le traitement antituberculeux a été réintroduit. Le phénobarbital a été interrompu et substitué par le valproate de sodium (dépakine®) sans récurrence de la symptomatologie cutanée. Le diagnostic d'un PEAG au phénobarbital a été alors retenu. L'évolution ultérieure de la tuberculose pulmonaire et cérébrale était favorable. La guérison a été déclarée au bout de 12 mois de traitement.

3. Discussion

Le tableau clinique de cette patiente est très évocateur d'une PEAG. En se référant aux critères de la PEAG selon l'étude du groupe EUROSCAR, un score de 10 était établi rendant certain ce diagnostic. L'imputabilité intrinsèque du phénobarbital dans le déclenchement de la toxidermie était jugée vraisemblable (I3 : C2 S3).

La PEAG est une toxidermie rare et potentiellement grave, dont l'incidence est estimée de un à cinq patients par million d'habitants/année [1]. La PEAG est caractérisée par la survenue d'une éruption pustuleuse fébrile dont l'étiologie est médicamenteuse dans 90 % des cas [2]. Les substances les plus souvent incriminées sont les antibiotiques (80 % des cas), en particulier la pristinamycine, les aminopénicillines, les quinolones, les sulfamides et les macrolides [3]. Bien que le phénobarbital, comme la plupart des anticonvulsifs, soit réputé pour ses effets secondaires cutanés fréquents, il est rarement en cause de PEAG. À notre connaissance, seulement deux cas de PEAG au phénobarbital ont été rapportés dans la littérature [4].

Au cours de la PEAG, le délai de survenue de l'éruption est soit bref (dans les 48 heures chez les patients ayant déjà pris le médicament en cause) soit plus long (15 à 21 jours chez les patients non sensibilisés, tel que c'était le cas chez notre patiente).

La PEAG se manifeste habituellement par une hyperthermie qui accompagne ou précède de quelques jours une éruption de pustules non folliculaires et aseptiques reposant sur des nappes érythémateuses, prédominant au visage et dans les grands plis. Un œdème du visage et des mains, un purpura ainsi que des lésions vésiculobulleuses peuvent également être observés [5]. L'examen histologique des biopsies cutanées met en évidence des pustules spongiformes sous- ou intra-épidermique, ou intradermiques pouvant contenir des éosinophiles. Une nécrose kératinocytaire est souvent présente ainsi qu'un œdème du derme papillaire et un infiltrat dermique à polynucléaires neutrophiles et éosinophiles [5]. Il n'existe typiquement pas d'acanthose ou de papillomatose, ce qui permet de différencier la PEAG du psoriasis pustuleux généralisé, qui reste le principal diagnostic différentiel.

L'intérêt des tests épicutanés pour le diagnostic étiologique des PEAG reste discutable. Ces tests ne sont généralement indiqués qu'en cas de présentation atypique ou de doute sur le médicament incriminé [5].

Les formes sévères de PEAG peuvent être confondues avec un syndrome de Lyell du fait de la confluence des pustules ; toutefois, le respect des muqueuses, le caractère superficiel du

à prédominance de polynucléaires neutrophiles (80 %) sans hyperéosinophilie. Les bilans hépatiques (TGO, TGP, GT, phosphatases alcalines) et rénal (urée, créatinine sanguine) étaient sans anomalies. Devant la suspicion d'une toxidermie médicamenteuse, tous les traitements (phénobarbital et traitement antituberculeux) ont été arrêtés. Une biopsie cutanée a été pratiquée montrant un aspect de dermite spongiforme avec un épiderme comportant des foyers de parakératose avec une spongiose. Le derme était œdémateux comportant un infiltrat inflammatoire lymphocytaire et quelques polynucléaires éosinophiles avec présence de kératinocytes nécrosés. Ces lésions étaient en faveur d'une PAEG. Un traitement à base de dermo-corticoïdes a été prescrit. L'évolution était favorable au bout de quelques jours avec une régression de l'érythème et des pustules. Devant la forte présomption d'un PEAG induite par le

décollement et l'évolution rapidement favorable, tel que c'était le cas chez notre patiente, permettent d'écarter ce diagnostic.

Chez notre patiente, la poursuite d'un traitement anticonvulsivant était nécessaire devant la présence d'un tuberculome cérébrale symptomatique de convulsions. Le risque de réaction croisée avec les autres anticonvulsivants particulièrement les anticonvulsivants aromatiques (phénytoïne, carbamazépine) n'était pas écarté motivant la mise de la patiente sous acide valproïque (depakine®) avec une évolution favorable.

4. Conclusion

Le phénobarbital, un anti-épileptiques largement utilisé, est connu avoir des effets secondaires cutanés parfois potentiellement grave : syndrome de Lyell, syndrome de Steven Johnson mais rarement une PEAG. À notre connaissance, notre cas serait le troisième cas dans la littérature rapportant un PEAG induit par le phénobarbital.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) – a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol* 2001;28:113–9.

- [2] Fernando SL. Acute generalised exanthematous pustulosis. *Australas J Dermatol* 2012;53:87–92.
- [3] Maniu CM, Buss G, Feldmeyer L, Spertini F, Ribbi C. Formes sévères d'hypersensibilité médicamenteuses retardées. *Rev Med Suisse* 2013;9:803–11.
- [4] Speeckaert MM, Speeckaert R, Lambert J, Lieve B. Acute generalized exanthematous pustulosis: an overview of clinical, immunological and diagnostic concept. *Eur J Dermatol* 2010;20(3):1–9.
- [5] Lebrun-Vignes B, Valeyrie-Allanore L. Cutaneous adverse drug reactions. *Rev Med Interne* 2015;36(4):256–70.

A. Hedhli *

M. Mjid

S. Cheikhrouhou

A. Slim

S. Ben Khaled

Y. Ouahchi

M. Beji

S. Toujani

S. Merai

Service de pneumologie CHU la Rabta, UR 12SP06, Tunis, Tunisie

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : abirhedhli@hotmail.fr (A. Hedhli)

Reçu le 16 juin 2018

Accepté le 23 juin 2018