

Lyon 1



Inserm

La science pour la santé
From science to health

HYPERSENSIBILITES RETARDEES TOXIDERMIES BENIGNES

Dr Florence HACARD

Service d'Allergologie et Immunologie Clinique, Centre Hospitalier Lyon-Sud
INSERM U1111, Centre International de Recherche en Infectiologie – CIRI

HCL

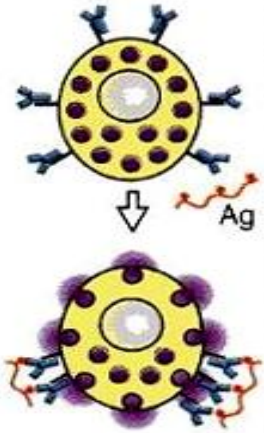
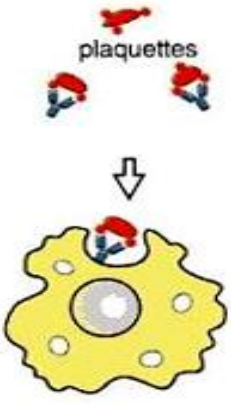
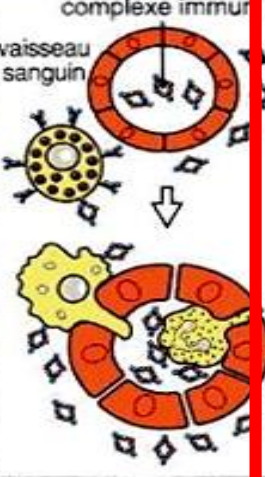
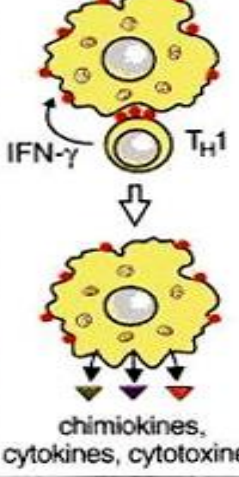
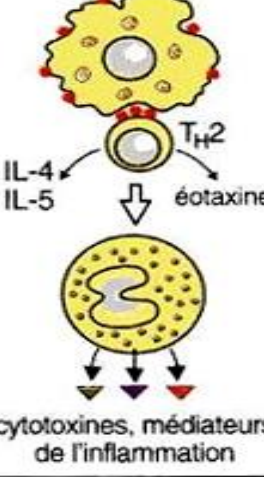
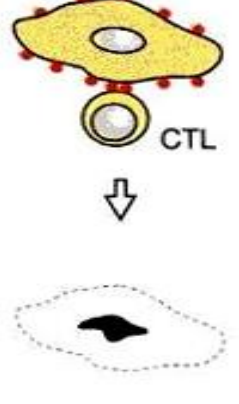
**HOSPICES CIVILS
DE LYON**

25/05/23

MASTERCLASS ALLERGOLOGIE ET IMMUNOLOGIE
MODULE 5 MEDICAMENTS

www.chu-lyon.fr

CLASSIFICATION DE GELL ET COOMBS

	Type I	Type II	Type III	Type IV		
Facteur immunitaire en cause	IgE	IgG	IgG	Cellules T _H 1	Cellules T _H 2	CTL
Antigène	Antigène soluble	Antigène associé à la cellule ou à la matrice	Antigène soluble	Antigène soluble	Antigène soluble	Antigène cellulaire
Mécanisme effecteur	Activation des mastocytes	Cellules FcR ⁺ (phagocytes, cellules NK)	Cellules FcR ⁺ Complément	Activation des macrophages	Activation des éosinophiles	Cytotoxicité
						
Exemple de réaction d'hypersensibilité	Rhinite allergique, asthme, anaphylaxie systémique	Allergie à certains médicaments (e.g. pénicilline)	Maladie sérique, réaction d'Arthus	Dermatite de contact, réaction tuberculinique	Asthme chronique, rhinite allergique chronique	Dermatite de contact

SOMMAIRE

1. HYPERSENSIBILITÉS RETARDÉES BENIGNES

- CLINIQUE
- CONDUITE A TENIR EN AIGU
- CONDUITE A TENIR A DISTANCE

CAS CLINIQUE

Femme de 25 ans

- Traitement par AMOXICILLINE suite à une opération des dents de sagesse
- Délai d'apparition : 24h après 7 jours de traitement
- Exanthème maculo-papuleux du décolleté puis extension à la face, au tronc et aux jambes
- Durée des symptômes: 8 jours , régression avec desquamation
- Prise antérieure: oui



QUEL EST VOTRE DIAGNOSTIC?

Exanthème Maculo-Papuleux (EMP)



- **Incidence** : inconnue
 - 50-95% des toxidermies
- **Délai** : 5 à 21 jours
- **Clinique**:
 - Fièvre modérée
 - Eruption maculo-papuleuse prurigineuse parfois bulleuse
 - Début au niveau des plis puis extension, jusqu'à l'érythrodermie
 - Prurit
- **Biologie** : hyperéosinophilie
- **Atteinte viscérale**: rein, foie
- **Guérison** : 1 à 3 semaines avec desquamation
- **Mortalité** : non connue



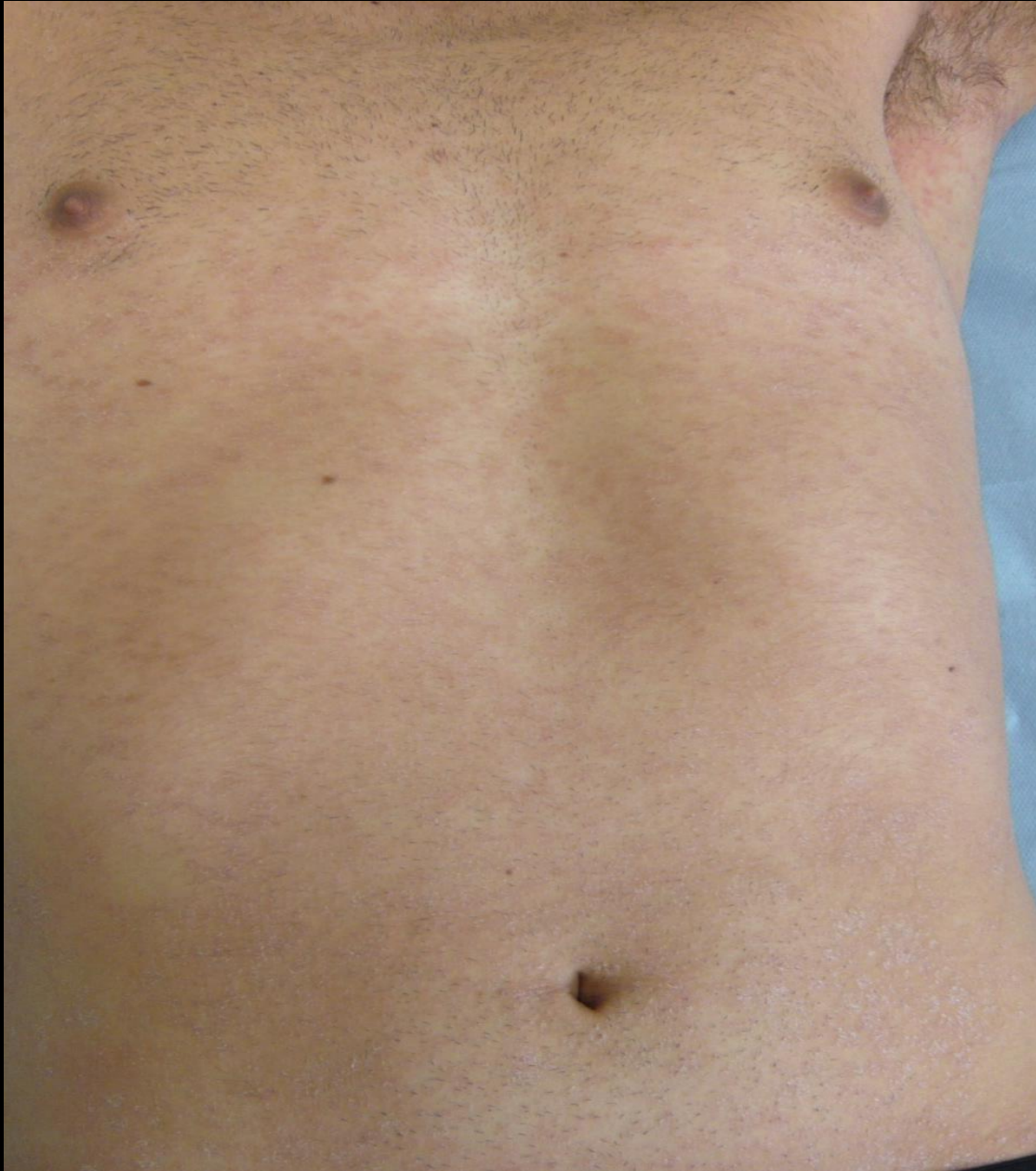




Desquamation

DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

Primo-infections virales



CAS CLINIQUE 2

Homme de 50 ans

- Éruption cutanée 2 heures après un TDM injecté au IOMERON sans signe associé
- Évolution favorable en 15 jours sans séquelles
- Patch et IDR IOMERON négatifs à 72h
- Tests de réintroduction :



« Docteur, j'ai exactement la même éruption »

QUEL EST VOTRE DIAGNOSTIC?

Érythème Pigmenté Fixe (EPF)



- **Délai** : quelques heures à 2 semaines
- **Clinique** :
 - Plaques arrondies / ovalaires à bordures bien limitées
 - Érythémato-violacées
 - Localisation variable : face, tronc, muqueuses
 - Peut être bulleux : pseudo-Lyell
- **Evolution**:
 - Hyperpigmentation séquellaire
 - Récidives rapide en cas de réintroduction
- **Médicaments imputables** :
 - Paracétamol
 - AINS (oxicams)
 - antibiotiques
- **Physiopathologie**:
 - Lymphocytes T CD8+ mémoires dans l'épiderme
 - Prédisposition génétique (Asie, Afrique > Europe)

EPF = ÉRYTHÈME PIGMENTÉ FIXE BULLEUX

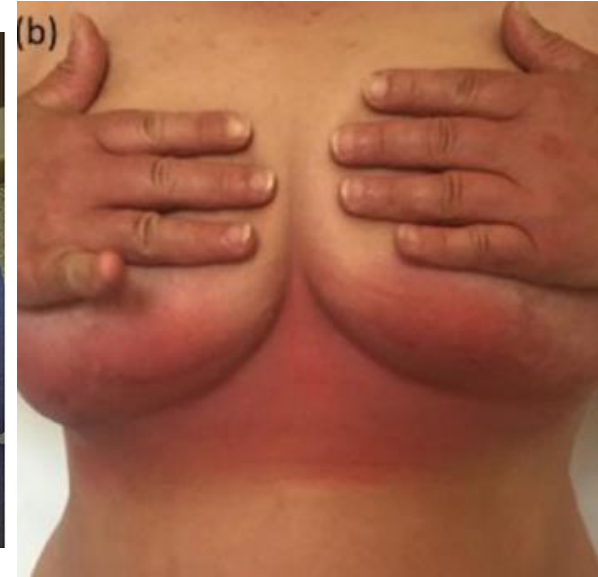




Erythème pigmenté fixe bulleux généralisé = toxidermie sévère

Symmetrical Drug related Intertriginous and Flexural Exanthema (SDRIFE) = Baboon syndrome

- **Délai** : 24h à 4j
- **Clinique** :
 - Placards érythémateux
 - Au moins 4 plis
 - Symétriques
- **Biologie** :
 - Lymphopénie
- **Sévérité** : non



Photoallergie vs phototoxicité

■ Phototoxicité

- Interaction entre le médicament et les effets de la lumière
- Douleurs et érythème comme un «coup de soleil»
- Sur zones découvertes quelques heures après exposition au soleil
- Pas d'exposition au médicament au préalable
- Agent causal : topiques, tétracycline, plantes contenant de la furocoumarine



■ Photoallergie

- Réponse immunitaire de type IV
- Modifications structurales du médicament par la lumière
 - liaison aux protéines (haptène) → complexe allergisant
- Erythème, desquamation, vésicules, prurit
- Sur zones découvertes mais s'étend aux zones non exposées
- Exposition antérieure nécessaire
- Agent causal : lotions après-rasage, les écrans solaires et les sulfamides et les AINS topiques
(kétoprofène topique !!!)



TOXIDERMIES

QUELLE PRISE EN CHARGE EN AIGUE?

1. DÉFINIR LE TYPE DE TOXIDERMIE

- Décrire les lésions élémentaires
- Évaluer la surface cutanée atteinte
- Rechercher l'atteinte de muqueuses
- Prendre des photos

2. RECHERCHER LES SIGNES DE GRAVITÉ

- Extension > 60 %
- Fièvre > 38.5°
- Adénopathies
- HSMG
- AEG
- Erosions / bulles / décollement
- Signe de Nikolsky
- Purpura
- Œdème ferme du visage



! Savoir évoquer une toxidermie bulleuse devant un érythème :

- Aspect plus violin que rouge des lésions
- Début à minima de lésions muqueuses : chéilite érosive
- Atteinte palmoplantaire
- Douleur cutanée

3. EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

- NFS, plaquettes
- Bilan hépatique complet
- Iono sang et urinaire
- Créatinine et clearance
- *PCR quantitative :*
 - *HHV-6, HHV-7, EBV, CMV*
- *Sérologies :*
 - *VHB, VHC, VIH*
- Biopsie cutanée +/- IFD si bulles
- Examens orientés selon la clinique

4. FAIRE UNE FRISE CHRONOLOGIQUE

Sémiologie	Délai d'apparition après début de prise du médicament	Délai de disparition après arrêt du médicament
Urticaire, œdème de Quincke	Quelques minutes à 24 heures	Quelques heures à quelques jours
Vasculite	1 à 10 j	2 à 3 semaines
Exanthème maculopapuleux	24 heures à 10 j	4 à 10 j
Pustulose exanthématique aiguë généralisée	24 heures à 10 j	4 à 15 j
Érythème polymorphe atypique	48 heures à 15 j	3 à 4 semaines
Syndrome de Stevens Johnson		
Syndrome de Lyell		
Érythème pigmenté fixe	24 heures à 4 j	1 semaine mais pigmentation persistante
SDRIFE	Quelques heures ou jours	
DRESS	Quelques jours à 6 semaines	Plusieurs semaines
Photo-allergie	Quelques heures après l'exposition solaire	1 semaine
Allergie de contact	Quelques heures à 48 heures	1 à 3 semaines

- **TOUS** les médicaments sont imputables
 - Préciser la date de début et date de fin pour chaque
- **Date de début des symptômes**
 - Ne sont pas toujours cutanés
 - Syndrome pseudo-grippal – conjonctivite – pharyngite – fièvre...
- Prendre en compte **le terrain** qui peut modifier les délais d'imputabilité
 - Immunodéprimé (VIH), immunosuppresseur, insuffisance rénale chronique
- Prendre en compte la **demi-vie du médicament** (5 demi-vies pour être éliminé)

5. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

- **Arrêt des médicaments imputables** selon la chronologie
 - Score d'imputabilité intrinsèque (chronologie et sémiologie) + imputabilité extrinsèque
- **Si peu de signe de gravité** : dermocorticoïdes forts et émoullients
- Surveillance rapprochée

Arimone et al, Therapy, 2013

MESSAGES FORTS DANS LA PEC EN AIGU

1. Déterminer le type de toxidermie
2. Rechercher les signes de gravité
3. Orienter les examens complémentaires selon la réaction
4. Faire une chronologie
5. Arrêter les traitements imputables
6. Traitements symptomatiques selon la toxidermie
7. Déclaration à la pharmacovigilance

TOXIDERMIES

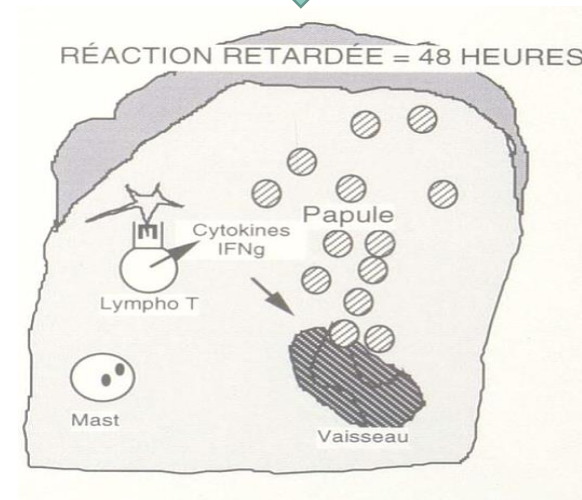
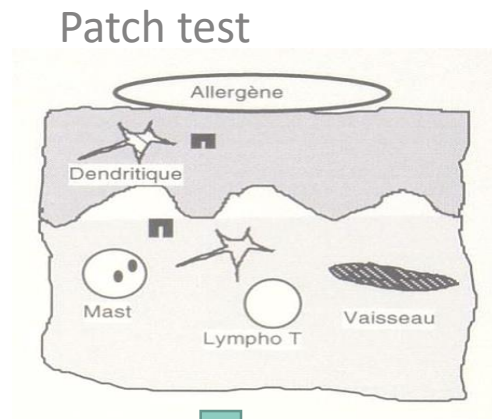
PRISE EN CHARGE À DISTANCE

LE BILAN IMMUNO-ALLERGOLOGIQUE

• Tests épicutanés (patch-tests)

- Lecture à 48-72 h
- Critères de positivité des patchs
 - Érythème et œdème: +
 - Érythème, œdème et vésicules: ++
 - Érythème, œdème et vésicules confluentes ou bulles: +++

• Biopsie cutanée si doute



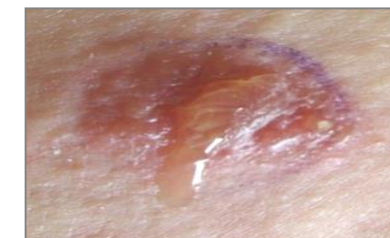
Négatif



Positif +



Positif ++



Positif +++

Tous les centres ne peuvent pas tester les médicaments (préparation spécifique)

LES RÈGLES DE BONNES PRATIQUES

- **Peau indemne de dermatose**
- **À distance de la réaction**
 - Au moins 6 à 10 semaines après un exanthème maculo-papuleux
 - Au moins 6 mois après une toxidermie sévère comme le DRESS (mais les faire en milieu spécialisé)
- **Médicaments contre-indiqués**
 - Corticoïdes systémiques depuis 1 mois
 - Immunosuppresseurs depuis 1 mois
 - Dermocorticoïdes sur la zone testée depuis 1 semaine
 - Les anti-histaminiques sont +/- autorisés
- **Maintien en place 48h**
- **Durant la pose:**
 - Ne pas mouiller : pas de bain, pas de douche, pas de sport
 - Ne pas décoller
 - Pas de traumatisme : pas de friction, pas de sueur, pas de pression
- Les véhicules utilisés sont: Eau saseline alcool

PRÉPARATION DES DILUTIONS À PARTIR D'UN COMPRIMÉ

SOLUTION FINALE = MÉDICAMENT + VÉHICULE

32

- Peser le médicament
- Puis faire une règle de 3

- Si dilution à 30% :

+	Poids du médicament.....	30%
=	<u>Poids du véhicule</u>	<u>70%</u>
	Solution finale	100%

→ Poids de l'eau ou vaseline à rajouter = Poids du médicament X 70 / 30

- Si dilution à 10%

+	Poids du médicament.....	10%
=	<u>Poids du véhicule</u>	<u>90%</u>
	Solution finale	100%

→ Poids de l'eau ou vaseline à rajouter = Poids du médicament X 90 / 10

- Si dilution à 5%

+	Poids du médicament.....	5%
=	<u>Poids du véhicule</u>	<u>95%</u>
	Solution finale	100%

→ Poids de l'eau ou vaseline à rajouter = Poids du médicament X 95 / 5

EXEMPLE DE PRÉPARATION DES PATCH-TESTS À PARTIR DE COMPRIMÉ PT À 30%

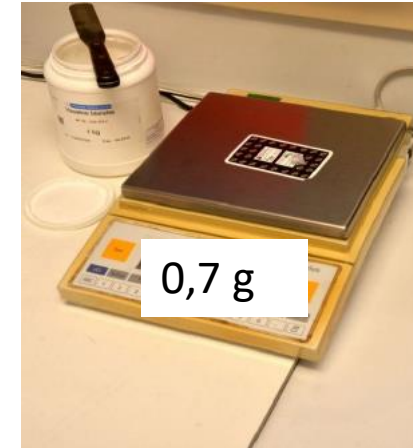


1. Piler le cp



2. Peser le comprimé

3. Règle de 3
 $0,3 \times 70 / 30 = 0,7g$



4. Peser le véhicule



6. Appliquer



5. Mélanger et poser dans la chambre

PRÉPARATION DES TESTS À PARTIR D'UNE SOLUTION IV

- Reconstituer le médicament si en poudre
- Si dilution à 5%
 - 1 goutte du produit + 1 goutte d'eau = solution à 50%
 - 1 goutte de la solution à 50% + 19 gouttes d'eau
- Dilution à 10%
 - 1 goutte du produit + 9 gouttes de véhicule
 - Ou 1ml du produit pour 9ml de véhicule
- Dilution à 30%
 - 3 gouttes du produit + 7 gouttes d'eau

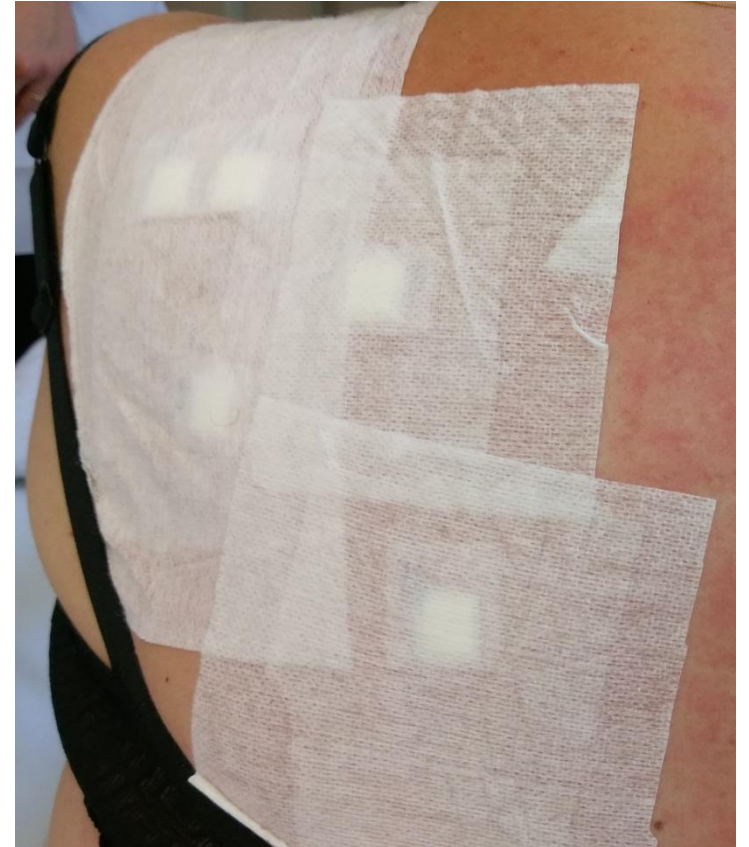
EXEMPLE DE PRÉPARATION DE PATCH-TEST À PARTIR D'UNE SOLUTION IV PT À 10%

35

- Flacon d'amoxicilline en poudre : 1g
- Reconstituer la solution dans 50ml de NaCl 0.9%
- On obtient une solution de 20mg/ml
- Prélever 1ml de cette solution et la diluer dans 9ml de NaCl
→ Nous avons la solution du PT dilué à 10%
- Déposer quelques gouttes dans la chambre
- Appliquer tout de suite

APPLICATION







- Sur le dos, zone paravertébrale
 - En cas d'EPF : sur les anciennes lésions
- Penser à numéroter en cas de tests de plusieurs médicaments
- Bien espacer les tests
- Poser un témoin d'irritation tel que le lauryl sulfate
- Laisser en place 48h



LECTURE

- 1^{ière} lecture à l'ablation du test à 48h
- 2^{nde} Lecture à 72h ou 96h +++
- 3^{ième} lecture possible à J7 si corticoïde testé

RÉSULTATS

0 ou -	+/- ou ?	+	++	+++	IR
Négatif	Douteux	Positif faible	Positif fort	Positif violent	Irritatif
	Erythème simple	Erythème Œdème Rare papule	Erythème Œdème Vésicule à 50% du test	Erythème Œdème Vésicules et bulles	
					

Non-irritant concentrations and amounts of active ingredient in drug patch tests

Delphine Brajon¹, Sophie Menetre², Julie Waton^{1,3}, Claire Poreaux¹ and Annick Barbaud^{1,3}

¹Dermatology and Allergy Department, Brabois Hospital, Batiment des Specialites Medicales, University Hospital of Nancy, Rue du Morvan, 54500 Vandoeuvre les Nancy, France, ²Pharmacy Department, Brabois Hospital, University Hospital of Nancy, Rue du Morvan, 54500 Vandoeuvre les Nancy, France, and ³Faculte de Medecine, Research Unit EA 72-98 'INGRES', Lorraine University, 54500 Vandoeuvre les Nancy, France

Table 1. Concentrations of active ingredient (AI) in drug patch tests (DPTs) and their non-irritating concentrations

Drug/active ingredient INN name (registered trade name)	Dilution	T–	% of AI in DPT
NSAIDs			
Celecoxib (Celebrex [®]) 100-mg tablet	30% pet.	10	11.45
Ibuprofen (Advil [®]) 400-mg tablet	30% aq./pet./alc.	18	16.30
Ketoprofen (Ketum [®] gel)	1% pet.	44	1.00
Niflumic acid (Niflugel [®])	Pure	135	ND
Antibiotics			
Fluoroquinolones			
Ciprofloxacin (Ciflox [®]) 500-mg tablet	30% aq./pet./alc.	10	18.34
Levofloxacin (Tavanic [®]) 500-mg tablet	30% aq./pet./alc.	74	24.19
Moxifloxacin (Izilox [®]) 400-mg tablet	30% aq./pet.	46	ND
Ofloxacin (Oflocet [®]) 200-mg tablet	30% pet./aq./alc.	64	15.00
Pefloxacin (Peflacine [®]) 400-mg tablet	30% aq./pet./alc.	66	15.38
Pristinamycin			
Pristinamycin (Pyostacine [®]) 500-mg tablet	30% aq./pet.	44	20.69
Macrolides			
Azithromycin (Azadose [®]) 600-mg tablet	30% pet.	79	16.19
Josamycin (Josacine [®]) 1000-mg tablet	30% pet.	89	15.3
Roxithromycin (Rulid [®]) 100-mg tablet	30% pet.	75	20.27
Spiramycin injectable form	Pure	71	ND
Telithromycin (Ketek [®]) 400-mg tablet	30% pet.	61	19.67

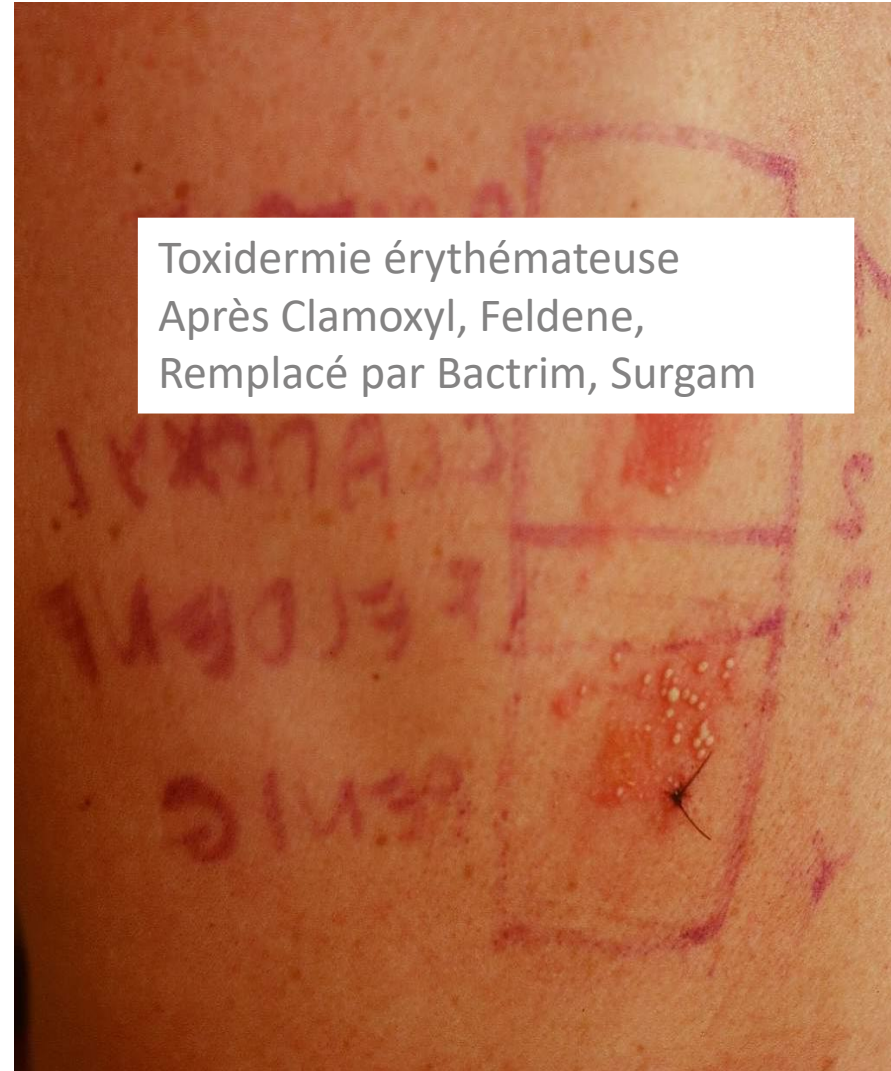
28/5.03

	1	Amozi
Ampis.		V.
Osten	<hr/>	<hr/> T
TICA.	3	6
CEFA.	4	7
ITER	5	8

OR.

JOS

Toxidermie érythémateuse Clamoxyl (péni A)



Toxidermie érythémateuse
Après Clamoxyl, Feldene,
Remplacé par Bactrim, Surgam

Toxidermie érythémateuse Pénicilline M



- Oxacillin-induced MPE
- pos patch test to oxa
- neg patch test to ceftriaxone



- Second patch testing with oxa and ceft.
- Biopsies at 12h (early) and 48h (late)

96H

1		G		Li
	RO			
2	Zi	BR		Ti
	CE	To		Av
	LE	OR		
5	CL	MY		

111

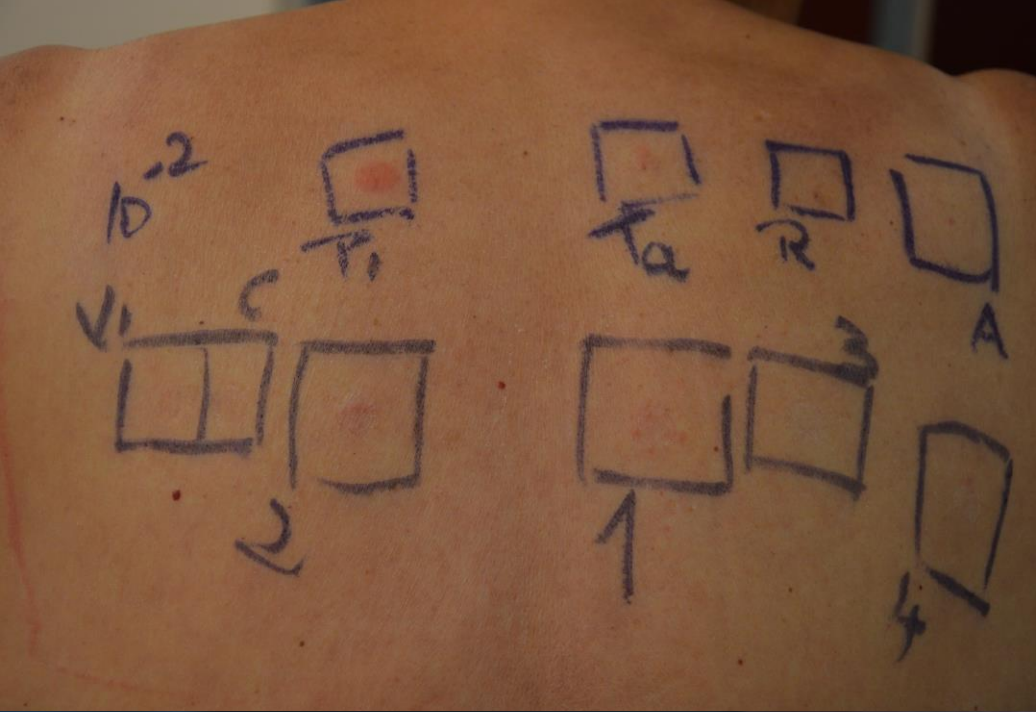
114

LE BILAN IMMUNO-ALLERGOLOGIQUE

- **Intradermoréactions à lecture retardée (à 24-72h)**

- Positivité si érythème et infiltration





7 CONSEILS AUX PATIENTS AYANT PRÉSENTÉ UNE HSR

L'automédication est interdite

Avoir le double du courrier médical récapitulatif sur lequel figure :
le type de toxidermie, les investigations faites, la liste des classes
de médicaments interdits

Faire noter cette information sur le carnet de santé

Porter toujours avec soi une carte d'allergie médicamenteuse à placer
entre ses papiers d'identité et sa carte d'assuré social (carte vitale)

Avoir la liste des classes de médicaments interdits, les noms
des médicaments étant notés en dénomination commune
internationale

Avoir une liste positive de médicaments autorisés
qui pourront remplacer les classes interdites

Penser à signaler son hypersensibilité médicamenteuse
à tout nouveau médecin consulté et dentiste

MERCI



*L'Allergo...
on l'a dans la peau !*

www.chu-lyon.fr



HCL
HOSPICES CIVILS
DE LYON