



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Rentabilité et fiabilité des tests allergologiques sous traitements  
immunosuppresseurs et/ou immunomodulateurs : étude  
observationnelle rétrospective bi-centrique**

Présentée et soutenue publiquement le 25 Novembre à 18h  
au Pôle Formation  
par **Souhaïla EL MESBAHI-ALKADIRI**

---

**JURY**

**Président :**

**Madame le Professeur Delphine STAUMONT-SALLE**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Laurent MORTIER**

**Monsieur le Docteur Damien LANNOY**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Frédéric DEZOTEUX**

---

# Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

# Abréviations

**DRESS** : Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms

**EPF** : Érythème pigmenté fixe

**FN** : Faux négatifs

**HSI** : Hypersensibilité immédiate

**HSR** : Hypersensibilité retardée

**IDR** : Intradermoréaction

**NET** : Nécrolyse épidermique toxique

**PEAG** : Pustulose exanthématique aigüe généralisée

**PTI** : Purpura thrombopénique immunologique

**SAPL** : Syndrome des anti-phospholipides

**SJS** : Syndrome de Stevens-Johnson

**TR** : Test de Réintroduction

**VPN** : Valeur prédictif négatif

**VN** : Vrais négatifs

# Sommaire

|   |    |
|---|----|
| Introduction .....  | 6  |
| 1 Généralités .....                                       | 6  |
| 2 Hypersensibilité immédiate .....                        | 6  |
| 2.1 Physiopathologie.....                                 | 7  |
| 2.1.1 Les étapes de l'hypersensibilité immédiate .....    | 7  |
| 2.2 Manifestations cliniques.....                         | 10 |
| 2.2.1 Urticaire .....                                     | 10 |
| 2.2.2 Angioedème histaminique ou urticaire profonde ..... | 10 |
| 2.2.3 Choc anaphylactique.....                            | 11 |
| 2.3 Prise en charge.....                                  | 11 |
| 3 Hypersensibilité retardée .....                         | 12 |
| 3.1 Physiopathologie.....                                 | 12 |
| 3.1.1 Phase d'immunisation .....                          | 12 |
| 3.1.2 Phase amplificatrice initiale .....                 | 13 |
| 3.1.3 Phase effectrice.....                               | 13 |
| 3.2 Manifestations cliniques.....                         | 13 |
| 3.2.1 Exanthème maculo-papuleux.....                      | 13 |
| 3.2.2 Érythème pigmenté fixe.....                         | 14 |
| 3.2.3 Pustulose exanthématique aiguë généralisée .....    | 15 |
| 3.2.4 DRESS syndrome .....                                | 16 |
| 3.2.5 Nécrolyse épidermique toxique (NET).....            | 18 |
| 3.3 Prise en charge diagnostique .....                    | 20 |
| 3.3.1 L'analyse de l'éruption.....                        | 20 |
| 3.3.2 Imputabilité médicamenteuse.....                    | 20 |
| 3.3.3 Imputabilité extrinsèque .....                      | 22 |
| 4 Explorations allergologiques .....                      | 22 |
| 4.1 Patch tests et prick tests .....                      | 22 |
| 4.1.1 Préparation des patch tests et prick tests.....     | 22 |
| 4.2 Intradermoréactions (IDR) .....                       | 25 |
| 4.2.1 Préparation des IDR.....                            | 25 |
| 4.3 Test de réintroduction (TR).....                      | 27 |

|     |   |    |
|-----|---|----|
| 5   | Rationnel de l'étude .....  | 28 |
| 5.1 | Contexte .....  | 28 |
| 5.2 | Objectif.....   | 29 |
|     | Matériel et méthodes .....  | 30 |
| 1   | Design de l'étude .....   | 30 |
| 2   | Patients et données .....   | 30 |
| 3   | Les tests allergologiques .....                                     | 31 |
| 4   | Analyse de données .....  | 31 |
|     | Résultats .....   | 33 |
| 1   | Caractéristiques de la population.....                              | 33 |
| 2   | Molécules immunosuppressives .....                                  | 35 |
| 2.1 | Type de molécule immunosuppressive.....                             | 35 |
| 2.2 | Indication des molécules immunosuppressives .....                   | 35 |
| 3   | Molécules testées .....   | 36 |
| 4   | Tests allergologiques .....   | 37 |
| 4.1 | Type de tests allergologiques réalisés .....                        | 37 |
| 4.2 | Combinaisons des tests allergologiques.....                         | 38 |
| 4.3 | Tests allergologiques positifs.....                                 | 39 |
| 4.4 | Posologie des molécules immunosuppressives et/ou immunomodulatrices | 40 |
| 4.5 | Sécurité.....   | 40 |
| 5   | Évolution.....  | 40 |
|     | Discussion.....   | 42 |
|     | Références.....   | 46 |
|     | Annexe.....   | 48 |

# Introduction

## 1 Généralités

Les réactions allergiques cutanées médicamenteuses regroupent l'ensemble des réactions cutanées dû aux médicaments et induites par un mécanisme immuno-allergique.

Ce sont des réactions idiosyncrasiques, imprévisibles, survenant indépendamment de la dose et potentiellement grave.

Au sein des réactions allergiques cutanées médicamenteuses on distingue les tableaux cliniques induits par une hypersensibilité immédiate comme l'urticaire et ceux induits par une hypersensibilité retardée comme l'exanthème maculo-papuleux.

Parmi ces tableaux divers, on distingue également les réactions médicamenteuses graves ou toxidermies graves qui incluent la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) et les nécrolyses épidermiques toxiques (NET) comprenant les syndromes de Steven Johnson (SJS) et de Lyell.

## 2 Hypersensibilité immédiate

L'hypersensibilité immédiate correspond à la réaction de Type I de la classification de Gell et Coombs [1][2]. Elle est à l'origine d'une réaction immédiate IgE médiée induisant cliniquement une urticaire, un angioedème ou une réaction anaphylactique. Ces réactions surviennent de 1 à 6 heures après la prise du médicament.

## Gell and Coombs Classification of Drug Hypersensitivity Reactions

| <i>Immune reaction</i>           | <i>Mechanism</i>  | <i>Clinical manifestations</i>   | <i>Timing of reactions</i>                |
|----------------------------------|---|--|---|
| Type I (IgE-mediated)            | Drug-IgE complex binding to mast cells with release of histamine, inflammatory mediators      | Urticaria, angioedema, bronchospasm, pruritus, vomiting, diarrhea, anaphylaxis                       | Minutes to hours after drug exposure      |
| Type II (cytotoxic)              | Specific IgG or IgM antibodies directed at drug-hapten coated cells                           | Hemolytic anemia, neutropenia, thrombocytopenia  | Variable                                  |
| Type III (immune complex)        | Tissue deposition of drug-antibody complexes with complement activation and inflammation      | Serum sickness, fever, rash, arthralgias, lymphadenopathy, urticaria, glomerulonephritis, vasculitis | 1 to 3 weeks after drug exposure          |
| Type IV (delayed, cell-mediated) | MHC presentation of drug molecules to T cells with cytokine and inflammatory mediator release | Allergic contact dermatitis, maculopapular drug rash*  | 2 to 7 days after cutaneous drug exposure |

MHC = major histocompatibility complex.

\*—Suspected Type IV reaction, mechanism not fully elucidated.

Tableau 1. Classification de Gell et Coombs[2]

## 2.1 Physiopathologie

### 2.1.1 Les étapes de l'hypersensibilité immédiate

Le phénomène d'hypersensibilité de Type I se déroule en 2 étapes.

#### 2.1.1.1 L'étape de sensibilisation

Cette phase débute lors du 1<sup>er</sup> contact avec l'allergène.

Il va être pris en charge par les cellules présentatrices d'antigènes puis être présenté au Lc T CD4+ au niveau des organes lymphoïdes secondaires. Les Lc T CD4+ vont se différencier en Lc capables d'engendrer une réponse immunitaire de type Th 2.

Les lymphocytes Th2 synthétisent des interleukines principalement IL-4, IL-10 et IL-23 qui provoquent la synthèse d'IgE spécifiques de l'allergène par les Lc B.

Ces IgE vont se fixer par leur fragment constant aux mastocytes et polynucléaires basophiles sur leur récepteur de haute affinité FcεRI mais également aux macrophages, polynucléaires éosinophiles, Lc B et aux plaquettes par leur récepteur de basse affinité FcεRII ou CD23.

Cette phase est cliniquement muette.

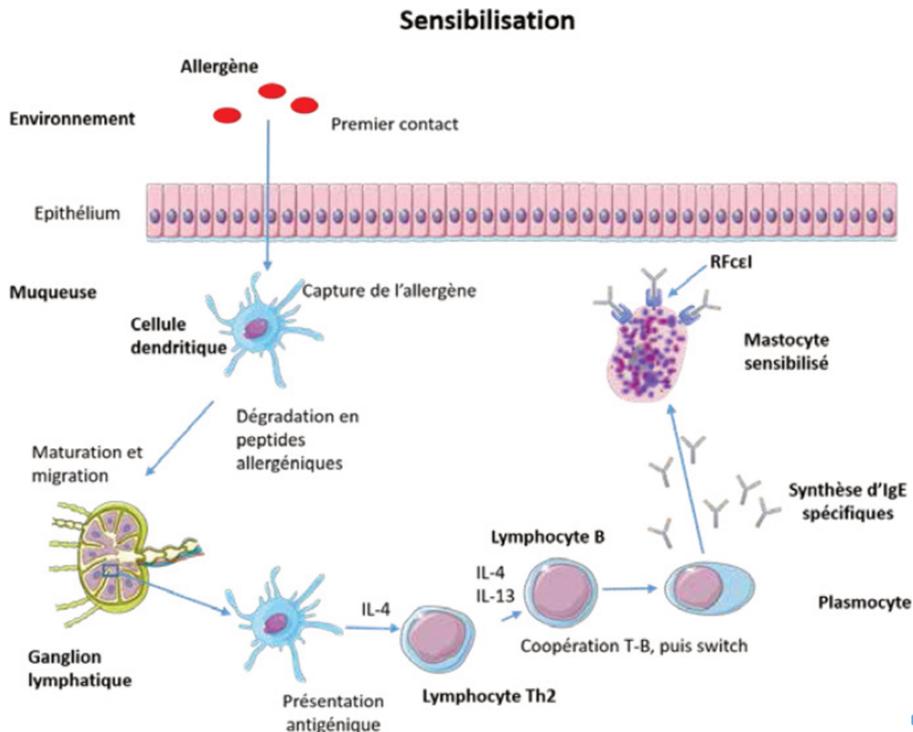


Figure 1. Étape de sensibilisation de l'hypersensibilité immédiate[3]

### 2.1.1.2 L'étape effectrice

Elle-même peut être distinguée en trois phases :

#### 2.1.1.2.1 La phase précoce

Elle débute lors du deuxième contact avec l'allergène qui va se fixer sur les IgE préformées fixées se trouvant à la surface des mastocytes et des polynucléaires basophiles provoquant le pontage et l'agrégation des récepteurs de haute affinité  $Fc\epsilon RI$ .

La fixation de l'allergène provoque la dégranulation des mastocytes et des polynucléaires basophiles de leurs médiateurs préformés contenus dans les granules cytoplasmiques.

L'histamine est le plus important de ces médiateurs. La stimulation de ses récepteurs  $H1$  cutanés entraîne une vasodilatation, une augmentation de la perméabilité vasculaire et une stimulation des terminaisons nerveuses. L'histamine a une action courte, d'une durée de quelques minutes rapidement relayée par d'autres médiateurs : la sérotonine, l'héparine et des enzymes protéolytiques telle que la tryptase sont également libérées immédiatement.

#### 2.1.1.2.2 La phase intermédiaire

L'activation des mastocytes conduit également à la synthèse de médiateurs pro-inflammatoires dérivés de l'acide arachidonique qui est un constituant lipidique de la membrane cellulaire libéré par la phospholipase A2, métabolisé en prostaglandines par la voie des cyclo-oxygénases (COX 1 et COX 2) et en leucotriènes par la voie de la lipo-oxygénase.

Les prostaglandines et les leucotriènes ont des propriétés inflammatoires locales.

La PGD2, prostaglandine majeure des mastocytes, entraîne une importante vasodilatation.

Les leucotriènes LTC4, LTD4, LTE4 accroissent la perméabilité vasculaire et favorisent l'adhésion des leucocytes à la surface des cellules endothéliales, avec le concours du LTB4 et du facteur d'activation plaquettaire.

Ces médiateurs sont produits en quelques heures par les mastocytes activés à partir des phospholipides membranaires.

#### 2.1.1.2.3 La phase tardive

Au-delà de 6 heures d'activation, le mastocyte produit de nombreuses cytokines et chimiokines dont l'IL-1 et le TNF-alpha deux cytokines de la phase aiguë de l'inflammation responsables d'une activation de l'endothélium vasculaire et d'un recrutement de leucocytes.

D'autres molécules sont synthétisées : IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-13, TGF, GM-CSF. Ces molécules participent au recrutement et à l'activation de leucocytes dans le derme. Elles concourent à l'amplification et à la rémanence de la réaction inflammatoire.

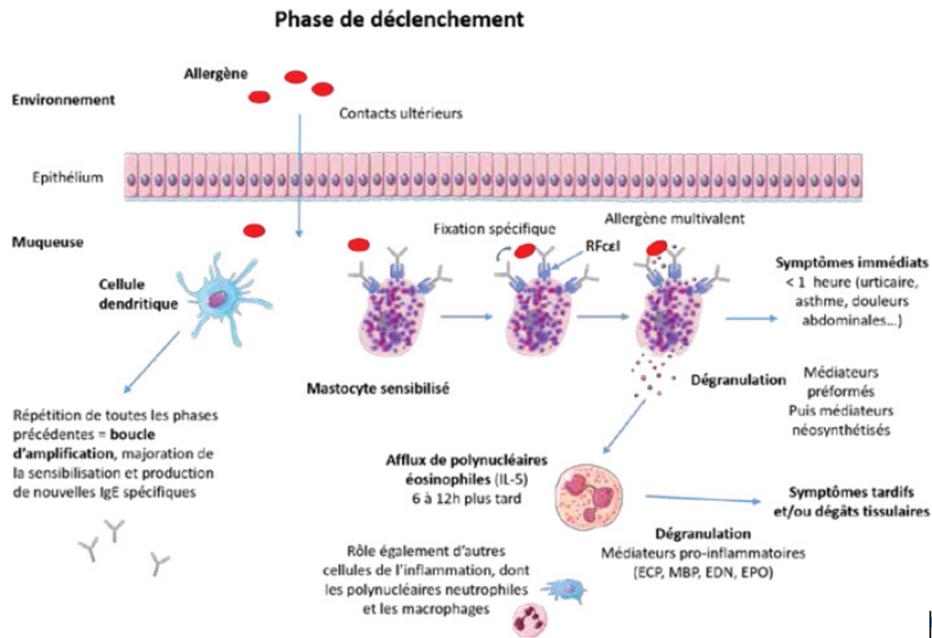


Figure 2. Étape effectrice de l'hypersensibilité immédiate[3]

## 2.2 Manifestations cliniques

### 2.2.1 Urticaire

Il s'agit d'une éruption monomorphe, fugace, migratrice.

La lésion élémentaire est une papule œdémateuse rouge ou rosée, isolée ou confluent en des plaques bien délimitées. L'éruption est faite d'éléments qui disparaissent alors que d'autres apparaissent ailleurs donnant une illusion de mobilité. Les lésions persistent quelques minutes ou quelques heures avant de disparaître sans laisser de traces. Le prurit est constant.

### 2.2.2 Angioedème histaminique ou urticaire profonde

L'urticaire profonde est caractérisée par une tuméfaction ferme, pâle et mal limitée associée à une sensation de tension douloureuse. Elle peut être isolée ou associée à une urticaire superficielle. Elle touche habituellement les extrémités : le visage avec une atteinte préférentielle au niveau des paupières et des lèvres, les organes génitaux, les mains et les pieds.

La gravité de l'urticaire profonde est liée à l'atteinte des muqueuses notamment pharyngolaryngées pouvant entraîner une détresse respiratoire.

### 2.2.3 Choc anaphylactique

Il s'agit de la forme clinique la plus sévère de l'allergie. Il se manifeste par des symptômes systémiques sévères dus à la libération de médiateurs, principalement l'histamine à partir des mastocytes et des polynucléaires basophiles circulants.

Les symptômes débutent le plus souvent 30 à 60 minutes après l'exposition à l'allergène.

Il associe plus ou moins complètement, et selon une chronologie le plus souvent stéréotypée, des signes cutanés (urticaire ± angioedème), respiratoires (bronchospasme et/ou œdème laryngé), et cardiovasculaires (hypotension plus ou moins profonde, tachycardie réactionnelle, et parfois arrêt cardiaque). Des troubles neurologiques (confusion, crises convulsives, parfois coma), résultant de l'anoxie cérébrale, peuvent être observés dans les chocs sévères.

Une classification en 4 stades de gravité croissante est le plus souvent utilisée :

*Stade 1* : signes cutanéomuqueux généralisés.

*Stade 2* : atteinte multi-viscérale modérée, avec signes cutanéomuqueux, hypotension et tachycardie, toux et difficulté respiratoire.

*Stade 3* : atteinte multi-viscérale sévère menaçant la vie et imposant une thérapeutique spécifique = collapsus, tachycardie ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme, signes cutanés pouvant apparaître après la remontée tensionnelle.

*Stade 4* : arrêt circulatoire ou respiratoire.

### 2.3 Prise en charge

Elle consiste avant tout à supprimer le facteur déclenchant et à instituer un traitement symptomatique adapté à la gravité.

Une urticaire aiguë banale se traite par un antihistaminique anti-H1 pendant quelques jours en privilégiant les molécules de deuxième génération moins sédatives.

En cas de crise d'urticaire aiguë sévère ou d'angioedème menaçant une corticothérapie systémique rapidement dégressive pour une durée d'une semaine peut être utilisée en association avec un antihistaminique.

L'adrénaline est le traitement d'urgence des formes graves : angioedème sévère, anaphylaxie.

Son administration s'impose lorsque le pronostic vital est en jeu : en cas de détresse respiratoire, de malaise avec tachycardie et hypotension brutale, lors du choc anaphylactique. Elle se fait par voie intramusculaire à une dose de 0,3 à 0,5 mg pour un adulte, associée dès que possible à une oxygénothérapie, à une corticothérapie et à un remplissage vasculaire.

Un kit d'adrénaline auto-injectable sera prescrit aux sujets à risque de réaction anaphylactique grave.

## 3 Hypersensibilité retardée

L'hypersensibilité retardée correspond à la réaction de type IV de la classification de Gell et Coombs[1][2]. Il s'agit d'une réaction retardée à médiation cellulaire.

### 3.1 Physiopathologie

#### 3.1.1 Phase d'immunisation

Lors de la première immunisation par un antigène, dans les jours qui suivent une certaine proportion des lymphocytes T prolifèrent au niveau de la région para-corticale des ganglions lymphatiques locorégionaux.

Il s'agit de lymphocytes Th1 possédant des récepteurs spécifiques pour l'antigène qui vont ainsi donner naissance à un plus grand nombre de lymphocytes T spécifiques et notamment à des lymphocytes Th1 mémoires à vie longue qui pourront rapidement reconnaître l'antigène sensibilisant lorsqu'il sera introduit à nouveau dans l'organisme.

L'activation de ces lymphocytes fait suite à la migration des cellules présentatrices d'antigène du site de la stimulation antigénique vers les ganglions lymphatiques locorégionaux où ces cellules présentent l'antigène aux lymphocytes T. L'orientation

de la réponse vers une réponse de type Th1 résulte de la production simultanée d'IL-12 par les cellules présentatrices d'antigène.

### **3.1.2 Phase amplificatrice initiale**

Une exposition ultérieure à l'antigène déclenche la phase amplificatrice initiale.

Les lymphocytes Th1 mémoires spécifiques de l'antigène sensibilisant reconnaissent l'antigène qui leur est présenté par les cellules auxiliaires de l'immunité et produisant de l'IL-2 qui contribue à recruter et à activer localement un plus grand nombre de lymphocytes T, ces derniers prolifèrent et donnent naissance à de nouveaux lymphocytes T mémoires d'une part et à des lymphocytes T effecteurs d'autre part.

### **3.1.3 Phase effectrice**

Lors de la phase effectrice les lymphocytes T effecteurs recrutés et activés produisent des cytokines comme l'interféron- $\gamma$  et lymphotoxine- $\alpha$ , qui recrutent et activent les macrophages ainsi que d'autres cellules inflammatoires.

Ainsi recrutées et activées localement, les diverses cellules de l'infiltrat et notamment les cellules macrophagiques vont détruire l'antigène et induire des lésions tissulaires en libérant dans le microenvironnement certaines substances cytotoxiques (enzymes lysosomiales, oxyde nitrique, radicaux oxygènes...) et/ou en s'attaquant directement aux cellules sur lesquelles est fixé l'antigène.

## **3.2 Manifestations cliniques**

### **3.2.1 Exanthème maculo-papuleux**

Il est constitué de lésions maculopapuleuses de taille variable débutant souvent aux coudes, aux genoux et au tronc et s'étendent progressivement à la majeure partie du corps en 3 à 5 jours.

Un prurit et une fièvre peuvent accompagner l'exanthème et une éosinophilie peut être retrouvée à la numération formule sanguine.

L'évolution est le plus souvent favorable, si le médicament incriminé a été interrompu, en général en moins d'une semaine avec une fine desquamation secondaire.

Le délai entre l'introduction du médicament imputable et l'apparition de l'exanthème est de 7 à 21 jours.



*Figure 3. Exanthème maculo-papuleux (Service de Dermatologie, CHU Lille)*

#### **3.2.1.1 Prise en charge**

L'administration de tout médicament suspect doit être interrompue.

Le traitement repose essentiellement sur l'application de dermocorticoïdes et d'émollient pouvant permettre d'accélérer la guérison des signes cutanés et de soulager les symptômes à type de prurit.

#### **3.2.2 Érythème pigmenté fixe**

Il débute de manière brutale par un prurit et des brûlures localisées, puis apparaissent rapidement une ou quelques plaques ovalaires de quelques centimètres de diamètre, érythémateuses et violacées ou brunes, œdémateuses, parfois vésiculeuses ou bulleuses. Les muqueuses peuvent être touchées. Il y a peu ou pas de signe systémique. L'évolution est favorable en quelques jours avec séquelles pigmentées. Il s'agit de la seule dermatose spécifique d'une cause médicamenteuse.

Le délai de survenue de cette toxidermie est court, de 1 jour à 2 semaines après introduction du médicament.

### **3.2.2.1 Prise en charge**

Le plus souvent aucune prise en charge complémentaire n'est nécessaire en dehors de l'arrêt des médicaments suspects et le recours à une corticothérapie locale.

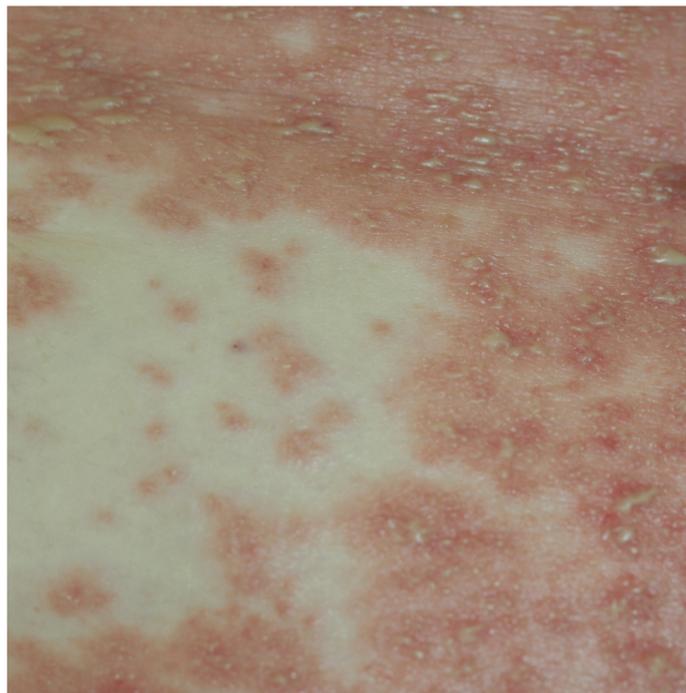
### **3.2.3 Pustulose exanthématique aiguë généralisée**

Il s'agit d'un érythème à début brutal, disséminé, œdémateux, rapidement recouvert de pustules non folliculaires stériles de petites tailles (0,3 à 5mm de diamètre) superficielles, sur fond érythémateux associé habituellement de manière simultanée d'une fièvre élevée.

Elle atteint préférentiellement le tronc et les grands plis. Elle s'accompagne sur le plan biologique d'une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles.

La fièvre et les pustules durent de 7 à 10 jours suivies d'une desquamation. L'évolution est généralement favorable en moins de 15 jours.

Le délai entre l'introduction du médicament et l'installation de la PEAG est le plus souvent de moins de 48h.



*Figure 4. Exemple de pustules observées au cours d'une PEAG. (Service de Dermatologie, CHU Lille)*

### **3.2.3.1 Prise en charge**

La PEAG fait partie des toxidermies graves et impose une hospitalisation afin de permettre une surveillance rapprochée.

Il n'existe pas de consensus de prise en charge de la PEAG. Néanmoins dans la grande majorité des cas un traitement par dermocorticoïdes d'activité forte à très forte est mis en place associé à l'arrêt des médicaments suspects [4].

### **3.2.4 DRESS syndrome**

Le DRESS ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse est une forme sévère de toxidermie associant des manifestations cutanées et une atteinte systémique.

Initialement on retrouve un malaise général, une fièvre et une pharyngite puis apparait un œdème du visage, une polyadénopathie selon les critères suivants : adénopathies de plus 1cm sur au moins deux sites, un exanthème associant plusieurs types de lésions : urticariennes, maculopapuleuse parfois purpuriques peu spécifiques s'étendant classiquement à plus de 50% de la surface corporelle.

Sur le plan biologique on retrouve fréquemment une éosinophilie associée à au moins une atteinte viscérale profonde : hépatite cytolytique et/ou cholestastique, néphropathie interstitielle, pneumopathie interstitielle, myocardites, péricardites, myosites, thyroïdite, pancréatites, atteintes neurologiques centrales.

Le diagnostic de DRESS syndrome repose les critères RegiSCAR (Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions) détaillés dans le tableau 2.

Le délai d'apparition est en moyenne de 6 à 8 semaines après l'introduction du médicament responsable.

|   | NO | YES | UNKNOWN |
|---|----|-----|---------|
| Fever ( $\geq 38.5$ °C)   | -1 | 0   | -1      |
| Enlarged lymph nodes ( $\geq 2$ sites, $> 1$ cm)  | 0  | 1   | 0       |
| Atypical lymphocytes  | 0  | 1   | 0       |
| Eosinophilia  | 0  |     | 0       |
| 700-1499 or 10-19.9   |    | 1   |         |
| $\geq 1500$ or $\geq 20\%$  |    | 2   |         |
| Skin rash   | 0  |     | 0       |
| extent $> 50\%$   | 0  | 1   | 0       |
| at least 2 of: edema, infiltration, purpura, scaling                                    | -1 | 1   | 0       |
| biopsy suggesting DRESS   | -1 | 0   | 0       |
| Internal organ involved   | 0  |     | 0       |
| One   |    | 1   |         |
| 2 or more   |    | 2   |         |
| Resolution in $> 15$ days   | -1 | 0   | -1      |
| At least 3 biological investigations done and negative to exclude alternative diagnosis | 0  | 1   | 0       |

Final score:  $< 2$  no case; 2-3 possible case; 4-5 probable case,  $> 5$  definite case

Tableau 2. Score RegiSCAR pour le diagnostic de DRESS selon Kardaun et al. [5][6]

### 3.2.4.1 Prise en charge

Le DRESS est un syndrome pouvant mettre en jeu le pronostic vital par la survenue de manifestations systémiques allant jusqu'à la défaillance multi-viscérale, sa prise en charge impose donc une hospitalisation en milieu spécialisé[7][8].

Le traitement à mettre en place dépend de la gravité du syndrome. L'arrêt des médicaments suspects est indispensable. En l'absence de signe de gravité le traitement repose sur l'utilisation de dermocorticoïdes d'activité forte à très forte.

En cas de présence de signe de gravité (transaminase  $>5$  fois la normale, insuffisance rénale, pneumopathie, atteinte cardiaque...) le traitement repose sur une corticothérapie générale à la posologie de 1mg/kg/jour.

En cas de signe de menace vitale (hépatite sévère, encéphalite, insuffisance respiratoire...) le recours aux immunoglobulines polyvalentes est débattu.

Des traitements immunosuppresseurs comme le cyclophosphamide, la ciclosporine, le rituximab sont parfois rapportés dans la littérature avec des succès variables et un niveau de preuve faible.

### 3.2.5 Nécrolyse épidermique toxique (NET)

L'affection commence souvent par des manifestations peu spécifiques : syndrome grippal suivi en 1 à 3 jours de manifestations cutanées et une atteinte muqueuse qui est présente dans plus de 90% des cas.

Les lésions cutanées commencent par un érythème diffus et douloureux débutant par des macules arrondies rouges, sombres et coalescentes puis apparaît un décollement cutané réalisant l'aspect typique de « linge mouillé » sur la peau avec un pseudo-signe de Nikolsky positif mettant à nu le derme.

L'atteinte muqueuse peut être inaugurale avec apparition d'une conjonctivite puis d'une kératite avec ulcérations, des érosions buccales, nasales et génitales.

Le pourcentage de la surface de nécrolyse doit être évalué soigneusement en raison de son importance pronostique.

On retrouve des désordres hydro-électrolytiques rapidement importants aggravés par la difficulté à s'alimenter du fait des lésions muqueuses.

Il peut être associé à l'atteinte cutanéomuqueuse des atteintes viscérales : pulmonaire secondaire à l'extension du processus de nécrose à l'appareil trachéo-bronchique, hépatique avec une cytolysse, du tube digestif ou du pancréas.

La sévérité de la NET peut être évaluée par le SCORTEN détaillé dans le tableau 3.

Le délai d'apparition entre l'introduction du médicament et l'installation de la NET est compris entre 4 et 28 jours.



Figure 5. NET : aspect de décollement bulleux. (Service de Dermatologie, CHU Lille)

| Paramètres clinico-biologiques                    | Scores par item   | Scorten (somme des scores individuels) | Mortalité prévue (%) |
|---|-------------------|--|----------------------|
| Age $\geq$ 40 ans                                 | oui = 1 ; non = 0 | 0-1                                    | 3,2                  |
| Affection néoplasique                             | oui = 1 ; non = 0 | 2                                      | 12,1                 |
| Tachycardie $\geq$ 120/min                        | oui = 1 ; non = 0 | 3                                      | 35,3                 |
| Surface initiale du décollement épidermal $>$ 10% | oui = 1 ; non = 0 | 4                                      | 58,3                 |
| Urée sérique $>$ 10 mmol/l                        | oui = 1 ; non = 0 | $>$ 5                                  | 90                   |
| Glucose sérique $>$ 14 mmol/l                     | oui = 1 ; non = 0 |  |                      |
| Bicarbonate plasma $<$ 20 mmol/l                  | oui = 1 ; non = 0 |  |                      |

Tableau 3. SCORTEN : score de sévérité de la NET[9]

### 3.2.5.1 Prise en charge

Il n'existe pas de prise en charge standardisée de la NET.

Comme pour toute toxidermie les médicaments suspects doivent être interrompus.

La prise en charge des patients présentant une NET doit se faire en hospitalisation dans un milieu adapté à la gravité du tableau clinique présenté par le patient et avec une approche multidisciplinaire.

Des soins de support doivent être mis en place : réanimation hydroélectrolytique, lutte contre les troubles de la thermorégulation, lutte contre les infections avec une antiseptie rigoureuse.

Les traitements mis en place varient en fonction des équipes. On retrouve l'utilisation de la corticothérapie générale, même si son efficacité est parfois remise en cause. Un traitement par immunoglobulines intraveineuses est parfois mis en place mais leur utilisation reste controversée[10].

| Type de réaction | Exanthème maculopapuleux | PEAG  | Érythème pigmenté fixe | DRESS          | NET     |
|------------------|--------------------------|-------|------------------------|----------------|---------|
| Délai            | 7 à 21j                  | < 48h | 1j à 2 semaines        | 6 à 8 semaines | 4 à 28j |

Tableau 4. Délai d'introduction du traitement en fonction du type de réaction

### 3.3 Prise en charge diagnostique

Le diagnostic de toxidermie et l'enquête d'imputabilité médicamenteuse reposent sur plusieurs points.

#### 3.3.1 L'analyse de l'éruption

L'analyse de l'éruption va permettre en fonction du type d'éruption d'établir le délai possible entre l'introduction du médicament et l'apparition des symptômes afin de mettre en évidence les médicaments suspects.

#### 3.3.2 Imputabilité médicamenteuse

L'enquête d'imputabilité médicamenteuse s'appuie sur la méthode de BEGAUD. Il s'agit d'une méthode algorithmique qui repose sur l'évaluation de huit critères répartis en trois groupes : chronologique, sémiologique et bibliographique [11].

La combinaison du score chronologique et du score sémiologique aboutit au score d'imputabilité intrinsèque.

Le score bibliographique aboutit à l'imputabilité extrinsèque.

### **3.3.2.1 Imputabilité intrinsèque**

Elle concerne le lien de causalité entre l'accident observé et les divers médicaments pris par le malade. Elle repose sur des critères répartis en deux groupes : critères chronologiques et sémiologiques.

#### 3.3.2.1.1 Critères chronologiques

Le premier critère est le délai entre le début du traitement et la survenue de la réaction : il passe par une enquête médicamenteuse systématique et minutieuse permettant la constitution d'une frise chronologique support important au raisonnement d'imputabilité et à la prise de décision.

Le deuxième critère est l'évolution après l'arrêt du médicament : l'évolution est suggestive lorsque l'éruption médicamenteuse régresse après arrêt du médicament ou au contraire lorsque les lésions cutanées s'aggravent avec la poursuite du traitement. L'évolution est non suggestive en cas de persistance ou d'aggravation des troubles malgré l'arrêt du médicament supposé responsable ou encore en cas de guérison de ces lésions malgré la poursuite du traitement.

La ré administration accidentelle est considérée comme positive en cas de récurrence de la même éruption médicamenteuse après reprise du médicament, elle est négative si les lésions ne récidivent pas.

La combinaison des trois critères, délai, évolution, réintroduction, permet selon une table de décision d'aboutir à un score chronologique allant de C0 (chronologie incompatible) à C3 (chronologie vraisemblable). (Annexe 1)

#### 3.3.2.1.2 Critères sémiologiques

Les critères sémiologiques sont au nombre de quatre : sémiologie de l'éruption, facteurs favorisants éventuels, autres étiologies non médicamenteuses, examens complémentaires. La combinaison de ces quatre critères aboutit au score

sémiologique allant de S1 (sémiologie douteuse) à S3 (sémiologie vraisemblable). (Annexe 1)

Le score chronologique et le score sémiologique aboutit à une imputabilité intrinsèque exclue, douteuse, plausible, vraisemblable ou très vraisemblable.

### **3.3.3 Imputabilité extrinsèque**

Le score d'imputabilité extrinsèque ou bibliographique repose sur les données bibliographiques et la connaissance d'accidents identiques attribués à un médicament donné, fondée sur les publications préalables ou sur l'accumulation des données dans les dossiers de pharmacovigilance. Cela aboutit à un score allant de B0 (effet non décrit) à B3 (effet notoire). (Annexe 1)

Il est donc important devant toute suspicion d'effets indésirables médicamenteux de réaliser une déclaration auprès de la pharmacovigilance.

## **4 Explorations allergologiques**

Les tests cutanés ont un intérêt diagnostique des toxidermies afin de confirmer ou non une allergie à une molécule suspecte à la suite de l'enquête médicamenteuse.

Le bilan allergologique peut être réalisé entre 6 semaines et plus de 6 mois pour les toxidermies graves (DRESS, SSJ/NET) après résolution complète des symptômes.

### **4.1 Patch tests et prick tests**

#### **4.1.1 Préparation des patch tests et prick tests**

Pour les patch tests et les prick tests réalisés à partir de comprimés : le comprimé est écrasé dans un mortier à l'aide d'un pilon puis 10mL d'eau pour préparation injectable est ajouté à la poudre de comprimé. La préparation est homogénéisée et transférée dans un flacon opaque aux rayons UV de 30mL.

Si la molécule se présente sous forme de gélules c'est la poudre contenue dans les gélules qui sera utilisée et s'il s'agit de microgranules ils seront également écrasés dans un mortier à l'aide d'un pilon.

Pour la réalisation de patch ou prick tests à partir d'une forme injectable (poudre) : on prélève la quantité d'eau pour préparation injectable renseignée sur la fiche de fabrication du principe actif et on l'injecte dans le flacon de principe actif injectable, puis la solution est homogénéisée, la solution reconstituée est prélevée à l'aide d'une seringue de volume adéquat et introduit dans un flacon opaque de 30mL.

Si la molécule se présente sous forme injectable, elle sera utilisée directement.

#### **4.1.1.1 Réalisation et lecture des patch tests**

La préparation du médicament est déposée sur une zone saine de la peau à l'aide de cupules d'aluminium ou en plastiques pendant 48h. La lecture est réalisée à 48h, 96h après le décollement du matériel et à une semaine en cas de négativité.

Les résultats sont rapportés selon les critères suivant [12] :

- : réaction négative

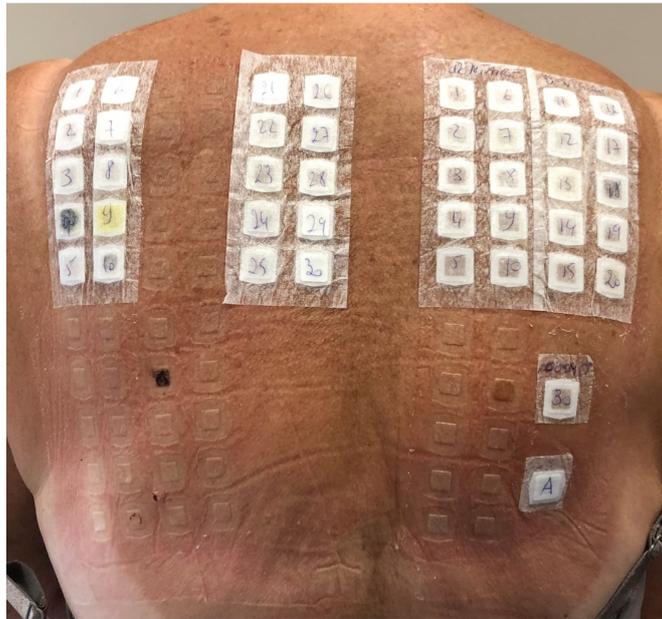
+ ? : douteux, petite macule érythémateuse. Il ne s'agit pas d'un test positif.

+ : positif ; érythème, papule

++ : positif fort ; érythème, papule et vésicule

+++ : positif très fort ; érythème, papule, nombreuses vésicules confluentes, vésiculo-bulles.

IR : irritant



*Figure 6. Patch tests (Service de Dermatologie, CHU Lille)*

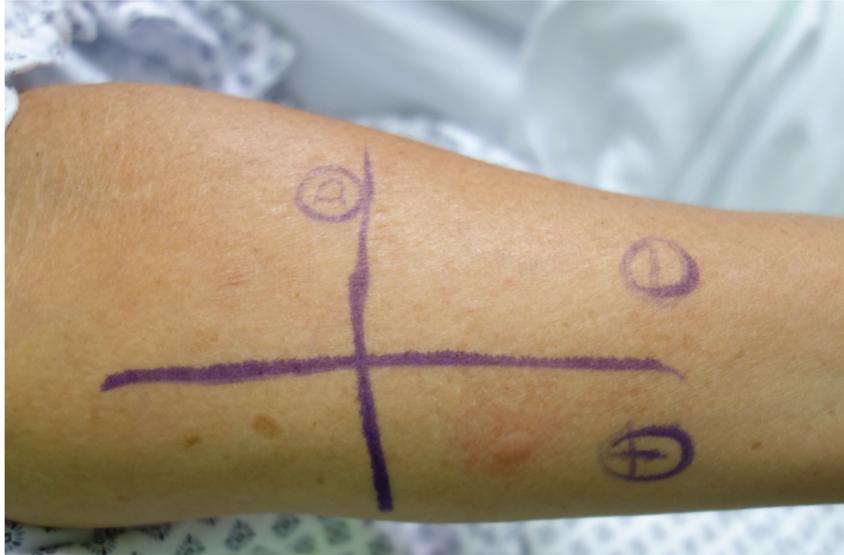
#### **4.1.1.2 Réalisation et lecture des prick tests :**

Ils sont réalisés sur les faces antérieures des avant-bras ou sur le dos. Ils consistent en une effraction épidermique réalisée à l'aide d'une lancette au travers de la goutte du médicament déposé sur la peau.

La lecture se fait 15 minutes après la mise en place du test. On mesure le diamètre de la papule de réaction et celle du diamètre de l'érythème. Le test est considéré comme positif lorsque la papule mesure un diamètre égal ou supérieur à celui de la papule obtenue avec le témoin négatif + 3mm. Le témoin négatif étant une solution de sérum physiologique [13].

Les prick tests permettent principalement l'exploration d'une hypersensibilité immédiate.

Le dermatographe est une contre-indication à la réalisation des prick tests car il les rend ininterprétables.



*Figure 7. Prick tests (Service de Dermatologie, CHU Lille)*

## **4.2 Intradermoréactions (IDR)**

### **4.2.1 Préparation des IDR**

Concernant la préparation des IDR à des dilutions successives à partir d'une solution (ou suspension ou émulsion) injectable pure (prête à l'emploi ou reconstituée), de manière stérile, sous hotte à flux laminaire.

La solubilité du principe actif dans le solvant de dilution doit avoir été étudiée au préalable ainsi que sa toxicité vis-à-vis de la voie d'administration ;

Le solvant ici utilisé est le NaCl 0,9% (sérum physiologique).

La solution pure nécessaire à la fabrication des IDR est diluée aux différentes concentrations ( $10^{-5}$ ,  $10^{-4}$ ,  $10^{-3}$ ,  $10^{-2}$ ,  $10^{-1}$ ).

#### 4.2.1.1 Réalisation et lecture des IDR :

Les tests sont faits le plus souvent au niveau du dos. La préparation du médicament est injectée en intradermique avec un volume de 0,04mL ce qui provoque une papule immédiate d'environ 5mm.

Les lectures sont effectuées de façon répétée à 30 minutes, 6 heures et de façon également retardées avec des durées allant selon les équipes de 72, 96 heures à une semaine.

En lecture immédiate est retenue comme positive une papule urticarienne supérieure ou égale à 10mm, mais il est important de spécifier à la fois le diamètre de la papule injectée et le diamètre de la papule lue [13].

Les IDR sont faites de façon séquentielle en montant d'une dilution à chaque palier de 30 minutes si la ou les IDR précédentes sont demeurées négatives.

L'IDR est particulièrement adaptée à la révélation clinique des différents mécanismes d'hypersensibilité [13].

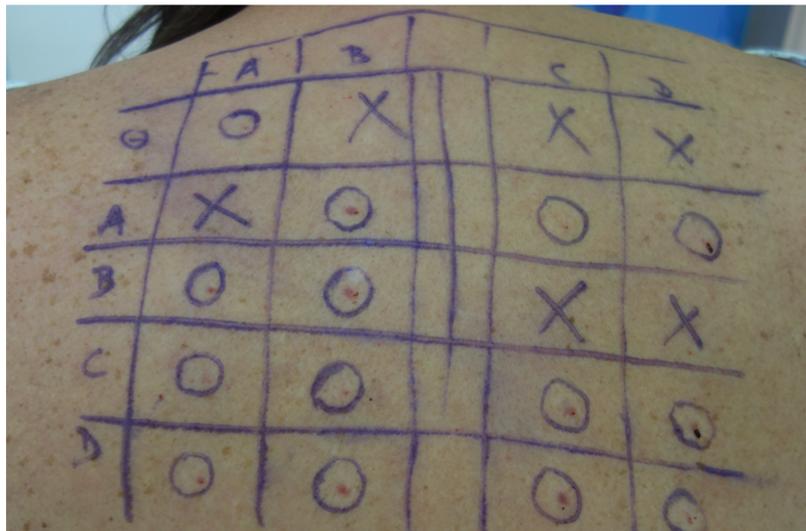


Figure 8. IDR (Service de Dermatologie, CHU Lille)

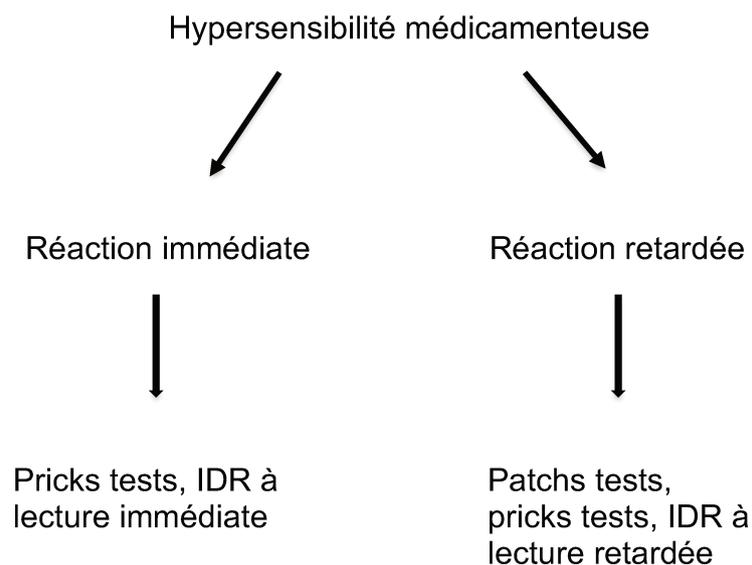
### 4.3 Test de réintroduction (TR)

En cas de négativité des tests cutanés, un TR est possible lorsque le médicament concerné est indispensable et en dehors d'une toxidermie sévère (SSJ/NET, DRESS). Il doit être réalisé dans un service spécialisé sous surveillance étroite avec un personnel formé et un équipement de réanimation à disposition[14]. Le test de réintroduction est considéré comme le gold standard pour le diagnostic de l'hypersensibilité médicamenteuse [15].

Le test de réintroduction peut être réalisé de deux façons :

- Soit un schéma avec une seule dose correspondant à la plus petite dose disponible sur le marché adapté à l'âge et au poids le cas échéant.
- Soit un schéma avec 3 doses correspondant à une dose placebo puis une dose au 1/100<sup>e</sup> puis la plus petite dose commerciale disponible.

Les tests allergologiques sont réalisés de la façon suivante en fonction du type de réaction d'hypersensibilité médicamenteuse :



Les tests allergologiques s'arrêtent pour une molécule donnée si le test est positif mais continue pour les autres molécules (y compris au sein de la même classe).

## 5 Rationnel de l'étude

### 5.1 Contexte

L'utilisation des biothérapies, des traitements immunomodulateurs et/ou immunosuppresseurs est de plus en plus fréquente dans la prise en charge des pathologies inflammatoires chroniques.

La survenue de toxidermie chez ces patients n'est pas rare justifiant la réalisation d'explorations allergologiques.

Dans de nombreux cas, ces traitements ne peuvent être interrompus du fait d'une dépendance pour le contrôle de la pathologie. Cela entraîne souvent pour ces patients la non-réalisation des explorations cutanées allergologiques devant l'hypothèse de possible faux négatifs ayant pour conséquence la contre-indication de molécules potentiellement à tort pouvant par la suite compliquer la prise en charge médicale de ces patients.

En effet si nous prenons l'exemple des glucocorticoïdes, ils peuvent induire une diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires impliquées dans les réponses allergiques et altérer les cellules dendritiques intervenant dans la physiopathologie de l'hypersensibilité retardée [16].

Le TNF-alpha pourrait également avoir un rôle dans l'induction de l'apoptose kératinocytaire dans la NET [17] et un déficit en TNF-alpha semble altérer les réactions d'hypersensibilité de contact [18].

Néanmoins certaines études suggèrent un possible intérêt de la réalisation de patch tests chez des patients sous traitements immunosuppresseurs dans le cadre du diagnostic de dermatite allergique de contact [19][20].

Cependant les données évaluant l'intérêt de la réalisation des explorations allergologiques sous traitement immunosuppresseurs et/ou immunomodulateurs manquent et justifient cette étude.

## **5.2 Objectif**

Le but de cette étude est d'évaluer la rentabilité et la fiabilité des tests allergologiques cutanés réalisés chez des patients sous traitements immunosuppresseurs et/ou immunomodulateurs.

# Matériel et méthodes

## 1 Design de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective bi-centrique menée dans les services de Dermatologie du CHU de Lille et du CHU de Rouen.

Le critère d'inclusion était tout patient ayant bénéficié d'explorations allergologiques comprenant patch tests, prick tests, IDR, et test de réintroduction, sous traitements immunosuppresseurs et/ou immunomodulateurs dans le cadre d'une suspicion de toxidermie de 2011 à 2019.

Concernant les traitements immunosuppresseurs et/ou immunomodulateurs nous avons pris en compte tout traitement pouvant interférer sur l'inflammation ou l'immunité : corticoïdes, methotrexate, ciclosporine, mycophénolate mofétil, tacrolimus, azathioprine, hydroxychloroquine, biothérapies. (Liste non exhaustive)

Les patients sous immunothérapie anti-cancéreuse n'étaient pas inclus.

## 2 Patients et données

A Lille, l'inclusion des patients a été réalisée après lecture des dossiers médicaux de tous les patients ayant bénéficié d'explorations allergologiques de 2011 à 2019 au sein du service de dermatologie à partir de la base de données clinico-pharmacologiques partagée entre le service de dermatologie et celui de la pharmacie hospitalière responsable de la préparation des tests.

A Rouen, la sélection des patients a été réalisée à partir de l'entrepôt de données de santé du CHU de Rouen avec une recherche croisée avec les mots clés : « tests allergologiques », « greffe » et « immunosuppresseurs ».

Secondairement une relecture des dossiers a été réalisée de tous les patients inclus afin d'extraire les données utiles à l'étude : âge, sexe, date de la réaction allergique supposée, type de réaction allergique (HSR ou HSI), description de la réaction allergique, la molécule immunosuppressive (posologie, fréquence et date d'introduction), indication de la molécule immunomodulatrice et/ou immunosuppressive, date de réalisation des explorations allergologiques, type de tests allergologiques réalisés et leurs résultats, potentiels effets indésirables des tests allergologiques et leur prise en charge.

Afin d'évaluer la reprise des molécules avec un test allergologique négatif et s'il y a eu des effets indésirables lors de cette reprise en vraie vie les patients ont été contactés par appel téléphonique.

### 3 Les tests allergologiques

Les tests allergologiques ont été réalisés de la même manière au CHU de Lille et au CHU de Rouen.

Un patient était considéré comme ayant un test positif pour une molécule donnée dès lors qu'il présentait au moins un test cutané positif parmi : patch test, prick test, IDR ou test de réintroduction.

### 4 Analyse de données

Le critère de jugement principal est le pourcentage de tests cutanés positifs dans notre population.

Les critères de jugement secondaires sont la sécurité des tests allergologiques, le pourcentage de reprise de la molécule en vraie vie en cas de tests allergologiques négatifs, les caractéristiques de la population et le type de molécules testées.

La valeur prédictive négative des tests cutanés a été calculée. La sensibilité, la spécificité et la valeur prédictive positive des tests cutanés ne pouvaient pas être

estimés car le test de réintroduction, considéré comme le gold standard pour le diagnostic de l'allergie, n'a pas été réalisé chez les patients avec un test cutané positif car non éthique, dangereux et inutile.

La VPN a été calculée selon la formule suivante :

$$VPN = VN / (VN + FN)$$

Les vrais négatifs (VN) : il s'agit du nombre de patient ayant des tests cutanés négatifs confirmés avec un test de réintroduction négatif

Les faux négatifs (FN) : il s'agit du nombre de patient ayant des tests cutanés négatifs mais un test de réintroduction positif

Les résultats sont exprimés en pourcentages et effectifs par rapport à la population totale de l'étude. L'effectif total ne repose pas sur une hypothèse statistique précise. Les données sont exprimées en médiane (quartile 1-quartile 3) si les valeurs ne suivent pas une répartition normale et en moyenne  $\pm$  écart type dans le cas contraire. La répartition normale ou non des valeurs est vérifiée par un test de Shapiro-Wilk et confirmée graphiquement.

Les données sont analysées par le logiciel EXCEL et l'analyse statistique par le logiciel PRISM.

# Résultats

## 1 Caractéristiques de la population

Dans le service de dermatologie du CHU de Lille, 809 patients ont bénéficié de tests allergologiques de 2011 à 2019. Après lecture des dossiers de chaque patient 42 ont bénéficié d'explorations allergologiques sous traitement immunomodulateurs et/ou immunosuppresseurs.

Au CHU de Rouen entre 2011 et 2019, 19 patients ont bénéficié de tests allergologiques sous traitement immunomodulateurs et/ou immunosuppresseurs.

Au total 61 patients ont été inclus dans l'étude dont 43 femmes et 18 hommes. L'âge moyen était de  $52,1 \pm 17,6$  ans.

Le délai médian entre la réaction et la réalisation des explorations allergologiques était de 300[153 ; 710] jours.

Le délai médian entre la date d'introduction de la molécule immunosuppressive et/ou immunomodulatrice et la réalisation des explorations allergologiques était de 507[233,3 ; 1626] jours.

Une réaction de type hypersensibilité immédiate était retrouvée pour 28 patients (45,9%) incluant 9 patients ayant présenté une urticaire, 8 patients un angioedème, 7 patients ayant présenté à la fois une urticaire et un angioedème, 2 patients un choc anaphylactique, 2 patients avaient présenté des réactions peu spécifiques à type d'érythème du visage et de prurit.

Une réaction de type hypersensibilité retardée était retrouvée pour 28 patients (45,9%) incluant 22 patients ayant présenté un exanthème maculopapuleux, 3 patients un DRESS syndrome, 1 patient un purpura, 1 patient une PEAG, 1 patient une érythrodermie.

Des antécédents à la fois de réactions d'hypersensibilité immédiate et retardée de type urticaire, PEAG et Syndrome de Lyell était retrouvé pour une patiente.

Pour 4 patients le type de réaction n'était pas renseigné.

| <b>Caractéristiques</b>                         |        |
|---|--------|
| Sexe, n   |        |
| Homme   | 18     |
| Femme   | 43     |
| <b>Âge moyen</b>                                |        |
|   | 52 ans |
| <b>CHU, n</b>                                   |        |
| Lille   | 42     |
| Rouen   | 19     |
| <b>Type d'hypersensibilité, n (%)</b>           |        |
| <i>Hypersensibilité immédiate</i> 28 (45,9%)    |        |
| Urticaire                                       | 9      |
| Angioedème                                      | 8      |
| Urticaire et angioedème                         | 7      |
| Choc anaphylactique                             | 2      |
| Érythème de visage                              | 1      |
| Prurit  | 1      |
| <i>Hypersensibilité retardée</i> 28 (45,9%)     |        |
| Exanthème maculopapuleux                        | 22     |
| DRESS syndrome                                  | 3      |
| Purpura   | 1      |
| PEAG  | 1      |
| Érythrodermie                                   | 1      |
| <i>Hypersensibilité immédiate et retardée</i> 1 |        |
| Urticaire                                       |        |
| PEAG  |        |
| Syndrome de Lyell                               |        |

Tableau 5. Caractéristiques de la population.

## 2 Molécules immunosuppressives

### 2.1 Type de molécule immunosuppressive

Les molécules immunosuppressives et/ou immunomodulatrices poursuivies lors des explorations allergologiques retrouvées étaient les corticoïdes (30%), le mycophénolate mofétil (16%), les biothérapies (17%) comprenant : adalimumab, ustekinumab, infliximab, certolizumab, belimumab, belatacept, obinutuzumab, le tacrolimus (13%), le méthotrexate (7%), l'hydroxychloroquine (4%), azathioprine (3%), fingolimod (2%), lenalidomide (2%), ciclosporine (2%), leflunomide (1%), everolimus (1%), thalidomide (1%) et mésalazine (1%). Ces molécules sont détaillées en figure 9.

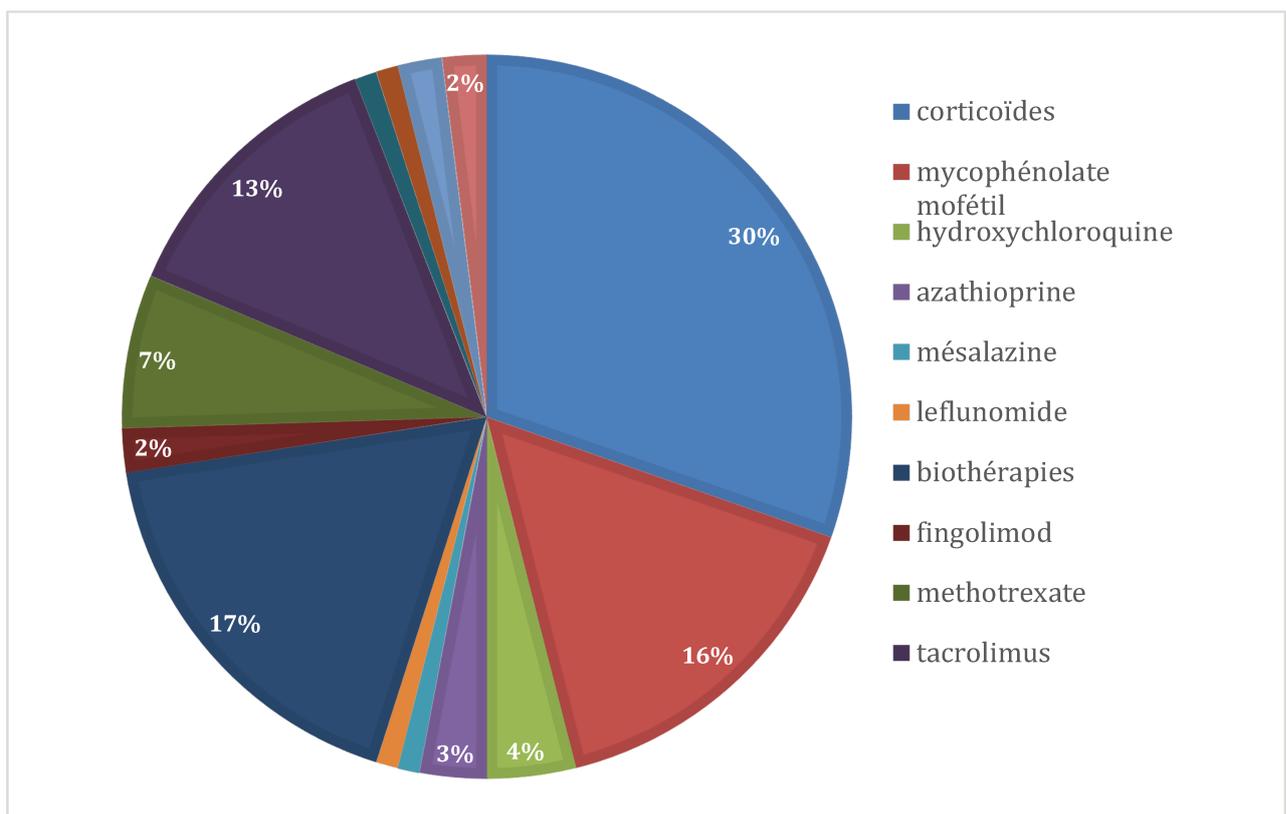
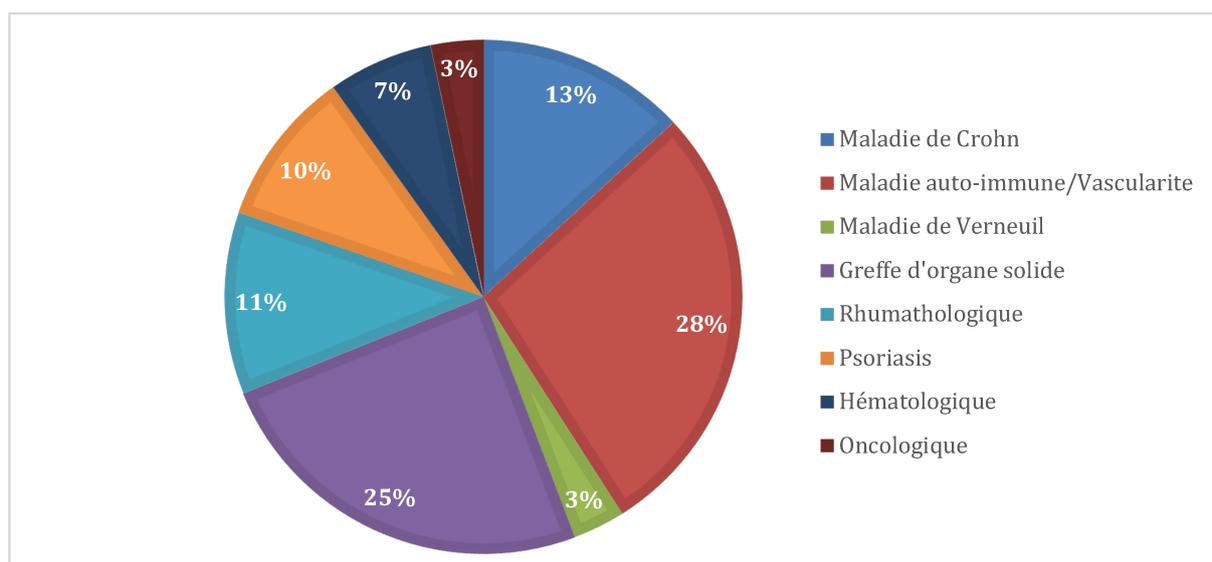


Figure 9. Molécules immunosuppressives poursuivies pendant les tests.

### 2.2 Indication des molécules immunosuppressives

Les pathologies nécessitant la poursuite de traitement immunosuppresseur identifiées étaient : la greffe d'organe (15 patients), la maladie de Crohn (8 patients), lupus (6 patients), psoriasis (6 patients), polyarthrite rhumatoïde (5 patients), hépatite auto-immune (3 patients), sclérose en plaques (3 patients), maladie de Verneuil (2 patients),

maladie de Horton (1 patient), syndrome des anti-phospholipides (SAPL) obstétrical (1 patient), métastases osseuses (1 patient), métastases cérébrales (1 patient), sclérodermie (1 patient), polyarthrite juvénile (1 patient), polyarthrite rhizomélisque (1 patient), syndrome néphrotique (1 patient), périatélite noueuse (1 patient), purpura thrombopénique immunologique (PTI) (1 patient), lymphome folliculaire (1 patient), allogreffe de cellules souches (1 patient), myélome multiple (1 patient). Les pathologies sont détaillées en figure 10.



*Figure 10. Indication des molécules immunosuppressives*

### 3 Molécules testées

Concernant les molécules testées lors de la réalisation des explorations allergologiques, on identifiait : les antibiotiques (63 %) les produits de contraste iodés (15%), des molécules immunomodulatrices (6%), antihypertenseurs (2%), inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) (2%), AINS (2%), produits de contraste au gadolinium (2%) et autres classes (8%) comprenant : antiémétiques, anti-histaminiques, antalgiques, anti-arythmiques et antiépileptiques. Les molécules testées sont détaillées en figure 11.

Concernant les antibiotiques, on retrouvait comme famille d'antibiotique les bêta-lactamines (77%), fluoroquinolones (5%), macrolide (5%), glycopeptide (2%), autres familles (11%) comprenant oxazolidinones, lipopeptide cyclique, lincosamides, streptogramines, imidazolés, aminoglycosides et rifampycines.

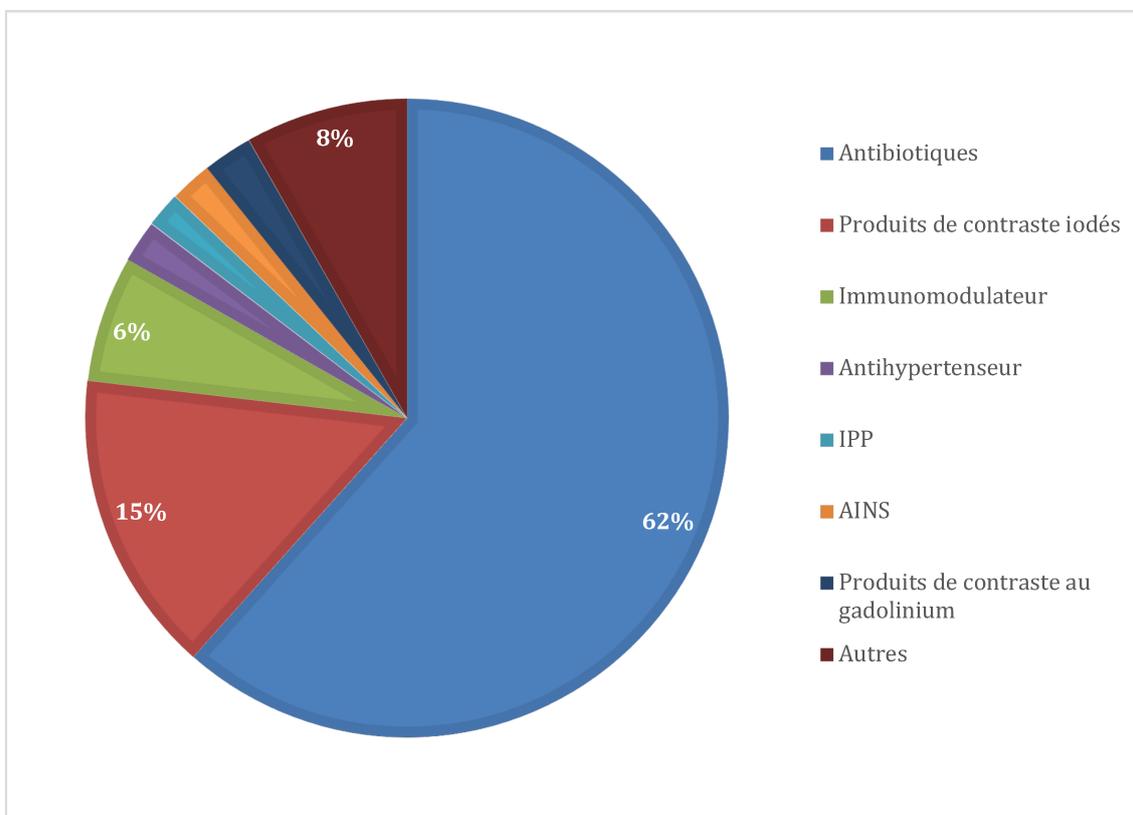
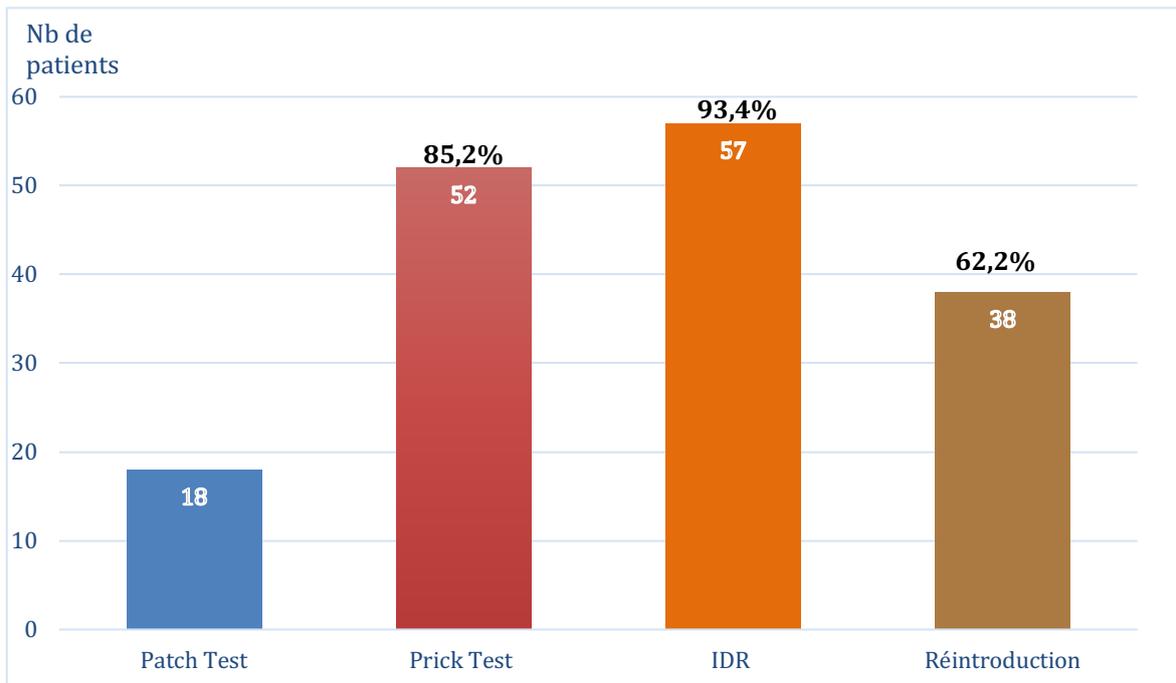


Figure 11. Type de molécules testées

## 4 Tests allergologiques

### 4.1 Type de tests allergologiques réalisés

Des patchs tests ont été réalisés pour 18 patients soit 29,5%, 52 patients avaient bénéficié de prick tests soit 85,2%, 57 patients avaient bénéficié d'IDR soit 93,4%, et 38 patients avaient bénéficié d'un test de réintroduction soit 62,2%. Ces données sont détaillées dans la figure 12.



*Figure 12. Type de tests réalisés*

## 4.2 Combinaisons des tests allergologiques

La combinaison de patch test + prick test + TR a été réalisés pour 24 patients, 11 patients ont bénéficié de patch test + prick test + IDR + TR, 10 patients ont bénéficié de prick test + IDR, 6 patients ont bénéficié de patch test + prick test + IDR, 6 patients ont bénéficié d'IDR seul, 2 patients ont bénéficié de patch test + prick test + TR, 1 patient a bénéficié de patch test + TR, 1 patient a bénéficié de patch test seul. Ces données sont détaillées dans la figure 13.

Nb de patients

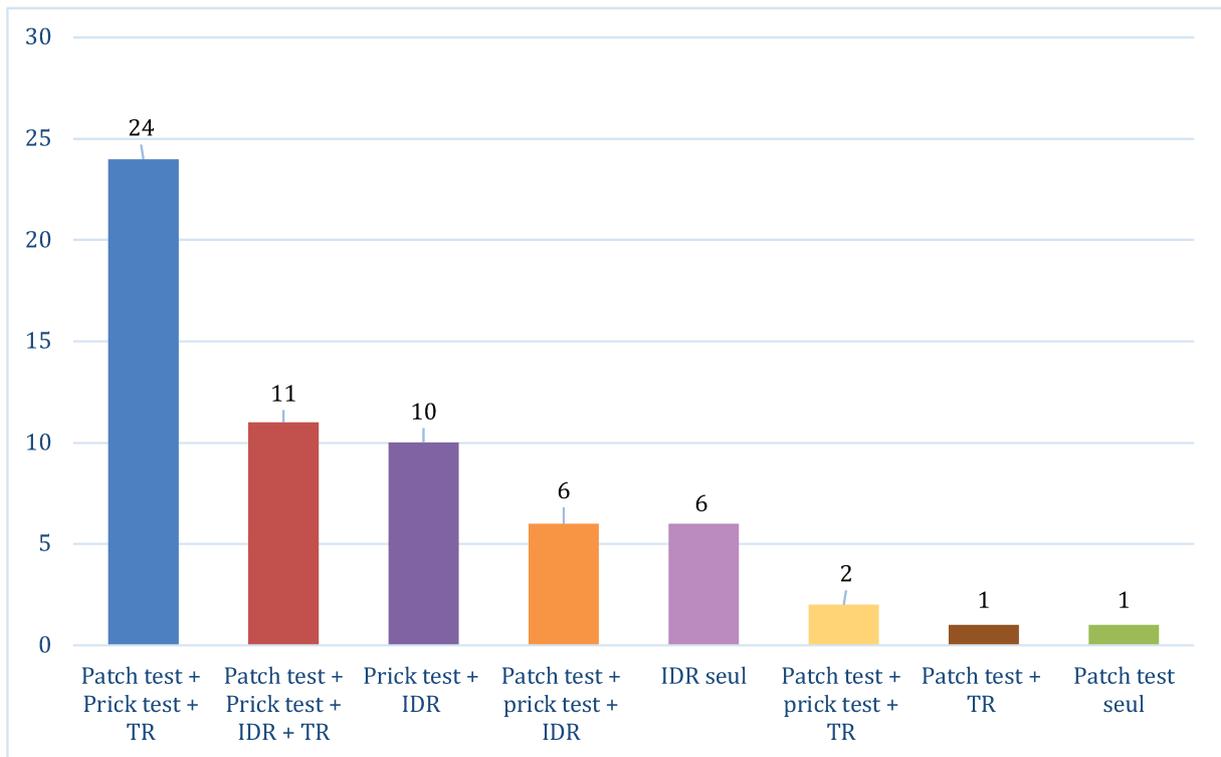


Figure 13. Combinaison des tests allergologiques

### 4.3 Tests allergologiques positifs

Au total 13 patients sur 61 avaient présenté au moins un test allergologique cutané positif soit 21% des patients, dont 3/18 patch tests positifs, 1/52 prick test positif, 10/57 IDR positives.

Un TR positif a été rapporté pour 2 patients : une première patiente avait présenté une réaction urticarienne lors d'un test de réintroduction par amoxicilline traitée par la prise d'antihistaminiques per os, le prick test à l'amoxicilline était négatif, le patch test et l'IDR n'avaient pas été réalisés. Une seconde patiente avait présenté une éruption maculopapuleuse après un test de réintroduction au métronidazole avec évolution favorable spontanée, le prick test et l'IDR au métronidazole étaient négatifs, le patch n'avait pas été réalisé.

La VPN calculée des tests cutanés allergologiques est de 94,7% avec un intervalle de confiance de [87,5 ; 100],  $p=0,05$ . Le TR étant considéré comme le gold standard pour le diagnostic de l'allergie.

#### **4.4 Posologie des molécules immunosuppressives et/ou immunomodulatrices**

Les posologies des molécules immunosuppressives pour les patients ayant au moins un test allergologique positif, on identifiait respectivement pour les 13 patients : prednisolone 20mg/j, prednisone 5mg/j, association de prednisone 10mg/j et azathioprine 100mg/j, azathioprine 150mg/j, prednisone 50mg/j, association ustekinumab 45mg tous les 2 mois et methotrexate 15mg par semaine, prednisone 10mg/j, adalimumab 40mg par semaine, association prednisone 9mg/j et belimumab 1000mg par mois, adalimumab 40mg toute les 2 semaines, association prednisone 10mg/j et belimumab 750mg par mois, association mycophénolate mofetil 500mg 2 fois par jour et tacrolimus 2mg 2 fois par jour, association prednisone 10mg/j et mycophénolate mofetil 750mg/j et hydroxychloroquine 200mg/j.

#### **4.5 Sécurité**

Un effet indésirable a été rapporté pour une patiente lors de la réalisation d'un TR à l'amoxicilline avec un épisode de diarrhée n'ayant pas nécessité la mise en place de traitement.

## **5 Évolution**

Nous avons contacté par appel téléphonique 60 patients ayant au moins une exploration allergologique négative pour une molécule. Sur ces 60 patients, 22 patients n'étaient pas joignables (absence de réponse, mauvais numéro).

Sur les 38 patients joignables, 22 patients rapportaient une reprise du traitement en vraie vie et 16 patients rapportaient l'absence de reprise du traitement.

Un érythème prurigineux a été rapporté par une patiente lors de la reprise en vraie vie de l'augmentin. Lors des explorations allergologiques, le patch test, le prick test et l'IDR étaient négatifs. Le TR n'avait cependant pas été réalisé.

# Discussion

Le but de notre étude était d'évaluer la rentabilité et la fiabilité des tests allergologiques sous traitement immunomodulateur et/ou immunosuppresseur.

Le pourcentage de tests positifs retrouvé dans notre étude était de 21%. La VPN des tests allergologiques cutanés était de 94,7%. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté durant la réalisation des tests. Une réaction cutanée après reprise médicamenteuse en vraie vie malgré des explorations allergologiques négatives a été identifiée pour une patiente.

Dans la littérature, peu de données existent et on retrouve à ce jour uniquement des publications évaluant l'effet des immunosuppresseurs sur les patch tests réalisés dans le cadre d'explorations de dermatite allergique de contact dont la physiopathologie est différente de celle au cours des toxidermies.

Une étude rétrospective réalisée en 2009 par Rosmarin *et al.* rapporte une cohorte de 11 patients ayant bénéficié de patch tests dans le cadre de l'exploration de dermatite allergique de contact sous traitement immunosuppresseur comprenant : prednisone, ciclosporine, infliximab ou mycophénolate mofétil. Sur les 11 patients, 10 patients présentaient des patch tests positifs [19].

Une seconde étude prospective réalisée par de Wee *et al.* en 2010 rapporte une cohorte de 38 patients ayant bénéficié de patch tests, à nouveau dans le cadre de la recherche d'une dermatite allergique de contact, sous traitement immunosuppresseur comprenant : azathioprine, ciclosporine, infliximab, adalimumab, etanercept, methotrexate, mycophénolate mofetil et ciclosporine. Sur les 38 patients, 17 patients ont présenté des patch tests positifs [20]. Ces résultats semblent en accord avec les résultats de notre étude concernant le fait que des tests allergologiques peuvent être positifs sous traitement immunosuppresseur même si toutefois la pathologie explorée n'est pas la même. Ces patch tests n'explorent néanmoins pas les mécanismes IgE médiés.

Concernant les hypothèses pouvant être avancées pour expliquer la présence de tests allergologiques positifs chez des patients sous immunosuppresseurs et/ou immunomodulateurs cela pourrait être dû à une immunodépression induite par les traitements peu importante.

En effet, dans une étude randomisée en double aveugle réalisée en 2004 par Anveden *et al*, des patch tests ont été réalisés sur des individus ayant une allergie connue au nickel avec des séries de dilutions croissantes au sulfate de nickel, à la fois pendant un traitement avec une dose quotidienne de 20 mg de prednisolone et avec un placebo. Le traitement par 20mg de prednisolone par voie orale a considérablement diminué le nombre total de patch tests positifs au nickel, augmentant le seuil de concentration en nickel nécessaire pour provoquer une réaction lors de la réalisation du patch test, et a déplacé le degré de réactivité vers des réactions moins intenses faisant suspecter un effet dose des corticoïdes sur les tests allergologiques cutanés [21].

Ceci pourrait expliquer les tests allergologique positifs chez deux de nos patients ayant comme traitement immunomodulateur de la prednisone à la posologie de 5mg/j (IDR positive) et prednisolone 20mg/j (patch test et IDR positifs)

Néanmoins on retrouve également des patients ayant présenté des tests allergologiques positifs sous une immunosuppression plus importante.

La seconde hypothèse serait alors l'hypothèse d'une stimulation plus importante notamment lors de la réalisation des IDR, ou TR,[13] que avec des patch tests ou prick tests permettant d'abroger les effets immunosuppresseurs de la molécule chez un individu sensibilisé et dépassant le seuil nécessaire pour générer une réponse d'hypersensibilité au test cutané justifiant la réalisation de l'ensemble des tests chez ces patients. Ceci pourrait expliquer le nombre d'IDR positives plus important par rapport au nombre de patch tests et de prick tests positifs dans notre étude et pourquoi dans certains cas nous pouvons avoir un TR positif alors les explorations allergologiques cutanées sont négatives comme cela fut le cas chez deux patients.

A noter que ces deux patients avaient plusieurs traitements immunosuppresseurs : prednisone 9mg/j et Belimumab 1000mg/mois pour l'un, cortancyl 10mg/j et belimumab 750mg/j pour l'autre ce qui suggère encore là aussi la nécessité d'une stimulation plus importante afin d'augmenter la sensibilité du test.

Concernant la patiente ayant présenté une réaction cutanée lors de la reprise en vraie vie d'augmentin, les explorations allergologiques étaient négatives (patch tests, prick tests et IDR) mais le TR n'avait pas été réalisé. Elle avait pour traitement immunosuppresseur un anti-TNF- $\alpha$  (infiximab). Bien que l'on sache que le TNF- $\alpha$  est impliqué dans l'hypersensibilité retardée de type IV et qu'il fournit l'un des signaux de migration des cellules de Langerhans vers les ganglions lymphatiques drainants, son rôle exact est incertain[20]. Une étude réalisée par Shibata *et al* en 2005 met en évidence une réaction d'hypersensibilité de contact altérée et une production réduite de facteur de croissance endothéliale vasculaire chez les souris déficientes en TNF- $\alpha$  [18]. Un essai clinique randomisé contrôlé par placebo réalisé par Moreland *et al* en 2002 chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, a montré que l'etanercept n'altère pas la fonction immunitaire globale car ils n'ont trouvé aucune différence significative entre les patients traités par l'etanercept (25 mg sous-cutané deux fois par semaine) ou le placebo dans les phénotypes d'antigènes de surface des leucocytes du sang périphérique, des réponses de prolifération des lymphocytes T, de la fonction des polynucléaires neutrophiles, des taux d'immunoglobuline sérique, de l'incidence des infections ou des réactions d'hypersensibilité de type retardé [22]. Dans notre étude deux de nos patients ayant présenté des tests allergologiques positifs étaient sous traitement par anti-TNF-alpha (adalimumab). Les deux patients avaient uniquement présenté des IDR positives. La posologie de l'adalimumab était respectivement de 40mg/ semaine et de 40mg toutes les deux semaines. En 2012, les experts du NACDG (North American Contact Dermatitis Group) suggèrent pour les molécules suivantes un effet dose sur les patch tests : azathioprine, ciclosporine, mycophénolate mofétil et le tracrolimus et pour les molécules suivantes peu ou pas d'effets : méthotrexate, anti-TNF alpha et l'ustekinumab [23].

Néanmoins nous ne pouvons extrapoler ces recommandations à l'ensemble des explorations allergologiques cutanées notamment dans le cadre d'exploration de toxidermies dont les mécanismes impliqués sont différents.

Les forces de notre étude sont l'effectif de patients, l'évaluation de l'effet des immunosuppresseurs non pas uniquement sur les patch tests mais sur l'ensemble des explorations allergologiques et l'étude de la sécurité globale dans la réalisation de ces tests chez des patients fragiles.

Les limites de notre étude sont son caractère rétrospectif, entraînant un manque de données notamment celle concernant les données de la reprise de la molécule en vraie vie car 22 patients n'étaient pas joignables.

Nous rapportons une large série de tests sous traitement immunosuppresseurs et/ou immunomodulateurs. Des tests positifs sont possibles dans les situations où le traitement immunosuppresseur et/ou immunomodulateur ne pourrait être interrompu. Cela ne devrait donc pas constituer une contre-indication à la réalisation d'explorations allergologiques qui pourrait entraîner la contre-indication à tort de molécules se révélant fréquemment indispensables au patient ou dont la contre-indication pourrait engendrer des difficultés de prise en charge dans le futur médical du patient.

La réalisation de tests allergologiques sous traitement immunosuppresseur et/ou immunomodulateur ne semble pas être à l'origine d'effet indésirable grave et permet en cas de tests allergologiques négatifs une reprise en vraie vie sans complication dans la majorité des cas.

Cependant nous suggérons que les explorations allergologiques soit réalisées sous la dose la plus faible possible d'immunosuppresseur et/ou immunomodulateur permettant le contrôle de la pathologie pour laquelle elle est indiquée afin de diminuer le risque de faux négatifs et qu'un TR soit réalisé sous surveillance médicale avant toute autorisation de reprise en vraie vie.

En conclusion, les tests allergologiques réalisés sous traitement immunosuppresseur et/ou immunomodulateur semblent avoir une bonne fiabilité et rentabilité néanmoins d'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats devant le caractère hétérogène des molécules étudiées.

# Références

- [1] Dispenza MC. Classification of hypersensitivity reactions. *Allergy Asthma Proc* 2019;40:470–3.
- [2] Riedl MA, Casillas AM. Adverse Drug Reactions: Types and Treatment Options. *Am Fam Physician* 2003;68:1781–90.
- [3] Evrard B. Physiopathologie de l'allergie IgE-dépendante. *Rev Francoph Lab* 2020;2020:20–31.
- [4] Oro S, Hotz C, Valeyrie-Allanore L, Sbidian E, Hemery F, Chosidow O, et al. Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) : évolution de la prise en charge entre 1994 et 2011. *Ann Dermatol Vénéréologie* 2014;141:S492.
- [5] Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol* 2013;169:1071–80.
- [6] Roujeau J-C, Allanore L, Liss Y, Mockenhaupt M. Severe Cutaneous Adverse Reactions to Drugs (SCAR): Definitions, Diagnostic Criteria, Genetic Predisposition 2009:7.
- [7] Descamps V, Ben Saïd B, Sassolas B, Truchetet F, Avenel-Audran M, Girardin P, et al. Prise en charge du drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Ann Dermatol Vénéréologie* 2010;137:703–8.
- [8] Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:709.e1-9; quiz 718–20.
- [9] Netgen. Epidermolyse nécrosante suraiguë de Lyell ou toxic epidermal necrolysis. *Rev Médicale Suisse*
- [10] Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Harr T. Current Perspectives on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018;54:147–76.
- [11] Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. [Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France]. *Thérapie* 1985;40:111–8.
- [12] Mathelier-Fusade P. Les patch-tests et leur lecture. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 1996;36:967–9.
- [13] Bourrain J-L. Méthodologie des tests à lecture immédiate. *Ann Dermatol Vénéréologie* 2009;136:661–7.
- [14] Bousquet P-J, Rance F, Deschildre A, de Blay F, Lefrant J-Y, Demoly P. Les conditions de sécurité pour la réalisation des tests de provocation en allergologie. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2007;47:323–32.

- [15] Aberer W, Kränke B. Provocation Tests in Drug Hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29:567–84.
- [16] Rozkova D, Horvath R, Bartunkova J, Spisek R. Glucocorticoids severely impair differentiation and antigen presenting function of dendritic cells despite upregulation of Toll-like receptors. *Clin Immunol* 2006;120:260–71.
- [17] Hue S, Audureau E, Riou A, Colin A, Lalevée S, Anquetin M, et al. Profil cytokinique des toxidermies graves : étude monocentrique sur 133 patients. *Ann Dermatol Vénéréologie* 2017;144:S49.
- [18] Shibata M, Sueki H, Suzuki H, Watanabe H, Ohtaki H, Shioda S, et al. Impaired Contact Hypersensitivity Reaction and Reduced Production of Vascular Endothelial Growth Factor in Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Gene-Deficient Mice. *J Dermatol* 2005;32:523–33.
- [19] Rosmarin D, Gottlieb AB, Asarch A, Scheinman PL. Patch-Testing While on Systemic Immunosuppressants. *Dermatitis* 2009;20:265.
- [20] Wee JS, White JML, McFadden JP, White IR. Patch testing in patients treated with systemic immunosuppression and cytokine inhibitors. *Contact Dermatitis* 2010;62:165–9.
- [21] Anveden I, Lindberg M, Andersen KE, Bruze M, Isaksson M, Liden C, et al. Oral prednisone suppresses allergic but not irritant patch test reactions in individuals hypersensitive to nickel. *Contact Dermatitis* 2004;50:298–303.
- [22] Moreland LW, Bucy RP, Weinblatt ME, Mohler KM, Spencer-Green GT, Chatham WW. Immune Function in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Etanercept. *Clin Immunol* 2002;103:13–21.
- [23] Fowler JFJ, Maibach HI, Zirwas M, Taylor JS, DeKoven JG, Sasseville D, et al. Effects of Immunomodulatory Agents on Patch Testing: Expert Opinion 2012. *Dermatitis* 2012;23:301.

# Annexe

## Annexe 1 : Tableaux de la méthode française d'imputabilité médicamenteuse, dite de BEGAUD

|                  | Délai de survenue     | Très suggestif |    |    | Compatible |    |    | Incompatible |
|------------------|-----------------------|----------------|----|----|------------|----|----|--------------|
|                  |                       | R+             | R0 | R- | R+         | R0 | R- |              |
| <b>Evolution</b> | <b>Rechallenge</b>    |                |    |    |            |    |    |              |
|                  | <b>Suggestive</b>     | C3             | C3 | C1 | C3         | C2 | C1 | C0           |
|                  | <b>Non concluante</b> | C3             | C2 | C1 | C3         | C1 | C1 | C0           |
|                  | <b>Non suggestive</b> | C1             | C1 | C1 | C1         | C1 | C0 | C0           |

R+ : rechallenge positif, R0 : rechallenge non fait, R- : rechallenge négatif ; C3 : chronologie vraisemblable, C2 : chronologie plausible, C1 : chronologie douteuse, C0 : chronologie incompatible

| Critères sémiologiques  |   |
|---|---|
| Explication pharmacodynamique (mécanisme d'action)                      | Evocateur du rôle du médicament ou facteur favorisant |
| Facteurs favorisants  | Autre situation                                       |
| Diagnostiques différentiels possibles                                   | Non<br>Oui  |
| Examens complémentaires de laboratoire prouvant la cause médicamenteuse | Positif<br>Non fait<br>Négatif                        |

|                                    | Test spécifique | Explication pharmacodynamique ou facteur favorisant |    |    | Autres situations |    |    |
|------------------------------------|-----------------|---|----|----|-------------------|----|----|
|                                    |                 | L+  | L0 | L- | L+                | L0 | L- |
| <b>Diagnostiques différentiels</b> | <b>Non</b>      | S3  | S3 | S1 | S3                | S2 | S1 |
|                                    | <b>Oui</b>      | S3  | S2 | S1 | S3                | S1 | S1 |

L+ : test de laboratoire positif, L0 : test de laboratoire non fait, L- : test de laboratoire négatif ; S3 : sémiologie vraisemblable, S2 : sémiologie plausible, S1 : sémiologie douteuse

|  | Chronologie | Sémiologie |    |    |
|--|-------------|------------|----|----|
|  |             | S1         | S2 | S3 |
|  | <b>C0</b>   | I0         | I0 | I0 |
|  | <b>C1</b>   | I1         | I1 | I2 |
|  | <b>C2</b>   | I1         | I2 | I3 |
|  | <b>C3</b>   | I3         | I3 | I4 |

I4 : imputabilité très vraisemblable, I3 : imputabilité vraisemblable, I2 : imputabilité plausible, I1 : imputabilité douteuse, I0 : imputabilité incompatible

**Critères bibliographiques**

|  |   |
|--|---|
| B3 : effet notoire / décrit                      | Référencé dans les ouvrages de référence : dictionnaire des médicaments, Vidal, Martindale, Meyler's Side Effects of Drugs. |
| B2 : effet non notoire dans les documents usuels | Publié à une ou deux reprises avec une séméiologie différente ou un médicament voisin                                       |
| B1 : effet non décrit                            | Non décrit dans la littérature  |
| B0 : effet non décrit                            | Non décrit après recherche exhaustive dans la littérature   |



**AUTEUR : Nom :** El Mesbahi-Alkadiri

**Prénom :** Souhaïla

**Date de Soutenance :** 25/11/2020

**Titre de la Thèse :** Rentabilité et fiabilité des tests allergologiques sous traitements immunosuppresseurs et/ou immunomodulateurs : étude observationnelle rétrospective bi-centrique

**Thèse - Médecine - Lille 2020**

**Cadre de classement :** Dermatologie

**DES + spécialité :** DES de Dermatologie - Vénérologie

**Mots-clés :** Toxidermie, immunosuppresseur, immunomodulateur, tests allergologiques,

**Résumé :**

**Contexte :** L'utilisation des biothérapies, des traitements immunomodulateurs et/ou immunosuppresseurs (IS) est de plus en plus fréquente dans la prise en charge des pathologies inflammatoires chroniques. La survenue de toxidermie chez ces patients n'est pas rare justifiant la réalisation d'explorations allergologiques. Dans de nombreux cas, ces traitements ne peuvent être interrompus. L'objectif de cette étude est d'évaluer la rentabilité et la fiabilité des TC réalisés chez des patients sous traitement IS.

**Matériel et Méthodes :** Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective bi-centrique ayant inclus les patients ayant bénéficié de TC pour une suspicion de toxidermie sous traitement IS pris en charge dans les services de dermatologie des CHU de Lille et Rouen entre 2011 et 2019.

**Résultats :** 61 patients avec un âge moyen de 52 ans, ont été inclus dont 18 hommes et 43 femmes. Les molécules IS les plus souvent retrouvées étaient les corticoïdes, le mycophénolate mofétil, les biothérapies et le tacrolimus. Les pathologies nécessitant la poursuite de ces traitements les plus fréquentes étaient la greffe d'organe, la maladie de Crohn, le lupus systémique et le psoriasis. Les médicaments les plus fréquemment suspectés étaient les antibiotiques et les produits de contrastes iodés. 13 patients présentaient au moins un TC positif. 38 patients ont bénéficié d'un test de réintroduction dont 2 étaient positifs. La valeur prédictive négative des TC était de 94,7%. Aucun événement grave n'a été observé.

**Conclusion :** Dans notre série 21% des patients explorés présentaient des TC positifs avec une VPN estimée à 94,7%. Ces données mettent en évidence la faisabilité, la rentabilité et la sécurité des TC sous IS.

**Composition du Jury :**

**Président :** Pr D. STAUMONT-SALLE

**Asseseurs :** Pr L. MORTIER, Dr D. LANNOY

**Directeur de thèse :** Dr F. DEZOTEUX