

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2023

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Etude de fréquence et caractérisation des éruptions
cutanées retardées chez les patients traités pour un
myélome multiple par thérapie combinée.**

Présentée et soutenue publiquement le 17/10/2023
à 18h au pôle formation

Par Marie CHAVERON-CAULLET

JURY

Président :

Madame le Professeur Delphine STAUMONT-SALLE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Salomon MANIER

Madame le Docteur Morgane NUDEL

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.

Table des matières

Avertissement	2
Table des matières	3
Liste des abréviations	5
Introduction	6
1 Généralités	6
1.1 Le myélome multiple	6
1.1.1 Définition et épidémiologie	6
1.1.2 Stades de la maladie	6
1.1.3 Traitement et évolution de la maladie	7
1.1.4 Effets indésirables dermatologiques des traitements et prise en charge	10
1.2 Hypersensibilité médicamenteuse	14
1.2.1 Hypersensibilité immédiate	14
1.2.2 Hypersensibilité retardée	15
1.2.3 Diagnostic de toxidermie	21
1.3 Réactions de toxicité aux chimiothérapies	21
2 Rationnel de l'étude	22
Matériel et méthodes	23
1 Design et population de l'étude	23
2 Données étudiées	24
3 Analyse statistique	25
4 Exploration allergologique	26
4.1 Tests cutanés	26
4.2 Test de réintroduction (TDR)	28
Résultats	30
1 Diagramme de Flux	30
2 Caractéristiques des patients à l'inclusion	31
2.1 Données démographiques	31
2.2 Pathologies représentées	31
2.3 Thérapeutiques	33
3 Fréquence des éruptions cutanées retardées	35
4 Description des éruptions cutanées	35

4.1	Types d'éruptions.....	35
4.2	Caractéristiques séméiologiques.....	36
4.3	Signes de gravité	38
4.3.1	Clinique et biologie	38
4.3.2	Grades de sévérité	38
4.4	Délai et durée de l'éruption.....	38
5	Diagnostics des éruptions cutanées	40
5.1	Hypothèses diagnostiques	40
5.2	Eruptions sans diagnostic précis	43
5.3	Classification des patients	45
6	Aspects histologiques	45
7	Tests allergologiques.....	47
7.1	Description des résultats	47
7.1.1	Tests cutanés.....	47
7.1.2	Exploration allergologique complète.....	48
7.2	Facteurs prédictifs de la réalisation d'une exploration allergologique (Tableau 5) .	48
8	Conséquences de l'éruption	49
8.1	Arrêt du traitement et survie sans progression	49
8.2	Poursuite du traitement	49
8.3	Récidive de l'éruption	50
8.4	Réactions croisées	50
8.5	Devenir des patients non testés en allergologie	51
8.6	Statut du MM post-éruption	51
	Discussion.....	52
	Conclusion	60
	Liste des tableaux	61
	Liste des figures	62
	Références.....	63
	Annexe.....	67

Liste des abréviations

CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CNIL	Commission nationale de l'Informatique et des Libertés
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
DRd	Daratumumab-lenalidomide-dexaméthasone
DRESS	<i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>
DVRd	Daratumumab-bortezomib-lenalidomide-dexaméthasone
EMP	Exanthèmes maculopapuleux
EPF	Erythème pigmenté fixe
HSI	Hypersensibilité immédiate
HSR	Hypersensibilité retardée
IDR	Intradermoréaction
IP	Infiltrat péri-vasculaire
MGUS	<i>Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance</i>
MM	Myélome multiple
NET	Nécrolyse épidermique toxique
PEAG	Pustulose exanthématique aiguë généralisée
PNN	Polynucléaires neutrophiles
POEMS	<i>polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, skin changes</i>
TDR	Test de réintroduction
VRd	Bortezomib-lenalidomide-dexaméthasone

Introduction

1 Généralités

1.1 Le myélome multiple

1.1.1 Définition et épidémiologie

Le myélome multiple (MM) est une hémopathie maligne caractérisée par la présence d'un clone de cellules plasmiques anormales dans la moelle osseuse, responsables de dommages sur l'organisme. Cette pathologie représente environ 12 % des hémopathies malignes et représente 1 % des cancers. Il s'agit de la 2^e hémopathie en fréquence après les lymphomes non hodgkiniens (1,2). Environ 5000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année en France. L'âge médian au diagnostic est de 69 ans et on retrouve une légère prédominance masculine (3).

Le diagnostic de MM repose sur l'association d'une immunoglobuline monoclonale détectée dans le sang et/ou les urines, et d'une infiltration médullaire par des plasmocytes dystrophiques $\geq 10\%$ au myélogramme (2).

1.1.2 Stades de la maladie

Dans l'histoire naturelle du myélome, il existe un continuum entre le stade pré-malin et le myélome multiple symptomatique.

1.1.2.1 MGUS

La gammopathie monoclonale « bénigne » ou de signification indéterminée (MGUS) est le premier stade de la maladie. Elle se caractérise par la présence d'un composant monoclonale asymptomatique. Le diagnostic de MGUS est un diagnostic d'exclusion. (2). Le risque est l'évolution vers un MM symptomatique (1 % par an). A ce stade, il n'y a pas d'indication à la mise en place d'un traitement, mais une surveillance adaptée est nécessaire.

1.1.2.2 Myélome multiple indolent

On retrouve la présence d'une plasmocytose médullaire $\geq 10\%$, et/ou une immunoglobuline monoclonale ≥ 30 g/L dans le sang ou ≥ 500 mg/24h dans les urines. Il n'y a pas d'indication thérapeutique en théorie et les patients bénéficient d'une surveillance. A ce stade, le risque de progression vers un MM symptomatique est d'environ 10% par an (1).

1.1.2.3 Myélome multiple symptomatique

La différence avec le MM indolent est la présence, à ce stade de la maladie, de critères appelés « CRAB », définissant le MM symptomatique. Les critères « CRAB » sont définis par une hypercalcémie, une insuffisance rénale, une anémie et une atteinte osseuse. Le stade de MM peut également être atteint selon de nouveaux critères, à savoir une plasmocytose $\geq 60\%$, la présence de plus d'une lésion focale à l'IRM et un ratio de chaînes légères libres > 100 (4). Il existe à ce stade une indication à la mise en place d'un traitement.

1.1.3 Traitement et évolution de la maladie

Le MM est une maladie d'évolution chronique, avec rechute quasi-obligatoire. Actuellement, aucune thérapeutique ne permet d'obtenir la guérison de cette pathologie. Ainsi, l'objectif de la mise en place d'un traitement est d'augmenter la survie globale et d'améliorer la qualité de vie. Le but est de diminuer le taux de plasmocytes malins présents dans la moelle osseuse, ayant pour impact d'atténuer les complications liées au MM (1).

Depuis les années 2000, on assiste à une amélioration de la survie globale. Les traitements du MM se sont considérablement améliorés avec l'apparition de nouvelles molécules (Figure 1, Figure 2). Il est possible de combiner deux, trois ou quatre molécules parmi les agents alkylants, les corticostéroïdes, les inhibiteurs du protéasome, les traitements immunomodulateurs dit « IMiDs », les anticorps anti-CD38 et les anticorps bispécifiques anti-CD3 et anti-BCMA. La place de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est une option à considérer chez les patients éligibles (5).

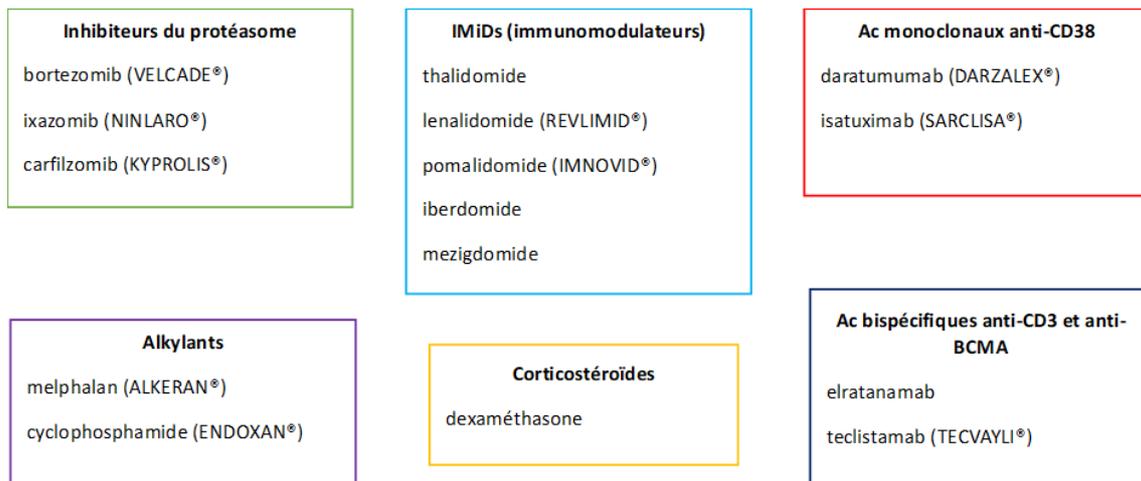


Figure 1. Molécules thérapeutiques utilisées dans le traitement du MM

Combinaisons thérapeutiques		
bortezomib-lenalidomide-dexaméthasone	VRd	AMM
daratumumab-bortezomib-lenalidomide-dexaméthasone	DVRd	-
daratumumab- lenalidomide-dexaméthasone	DRd	AMM
bortezomib-thalidomide-dexaméthasone	VTd	AMM
daratumumab-bortezomib- thalidomide-dexaméthasone	D-VTd	AMM
bortezomib-cyclophosphamide-dexaméthasone	VCd	-
bortezomib-melphalan-pomalidomide	VMP	AMM
daratumumab-bortezomib- melphalan-pomalidomide	D-VMP	AMM
bortezomib-pomalidomide-dexaméthasone	VPd	AMM
daratumumab-pomalidomide-dexaméthasone	DPd	AMM
daratumumab-carfilzomib-dexaméthasone	DKd	AMM
carfilzomib-pomalidomide-dexaméthasone	KPd	-
pomalidomide-cyclophosphamide-dexaméthasone	PCd	-
isatuximab-pomalidomide-dexaméthasone	IsaPd	AMM
isatuximab-carfilzomib-dexaméthasone	IsaKd	AMM
elratanamab-pomalidomide-dexaméthasone	ElraPd	-
daratumumab-iberdomide-dexaméthasone	IberDd	-
daratumumab-elratanamab	ElraD	-
ixazomib-pomalidomide-dexaméthasone	IPd	-
isatuximab-carfilzomib-lenalidomide-dexaméthasone	IsaKRd	-

Figure 2. Combinaisons thérapeutiques actuelles dans le traitement du MM

Les thérapies combinées de type bortezomib-lenalidomide-dexaméthasone (VRd) ont démontré leur efficacité depuis plusieurs années et un profil de tolérance plus favorable que la thalidomide. Le VRd est aujourd'hui un incontournable dans la stratégie thérapeutique de 1^{ère} ligne du MM. Une étude de cohorte de 1000 patients atteints de MM récemment diagnostiqués, traités en induction par VRd entre 2007 et 2016, rapporte une médiane de survie globale de 126,6 mois (médiane de suivi de 67 mois). Avant les années 2000, la médiane de survie globale était proche de 30 mois (6).

Selon le profil de patients, on retrouve deux stratégies thérapeutiques (7).

- Si le patient est éligible à un traitement intensif (âge < 70 ans, sans comorbidités), il est recommandé d'utiliser une combinaison de 3 traitements en induction, avec en première intention l'association VRd (Figure 3).

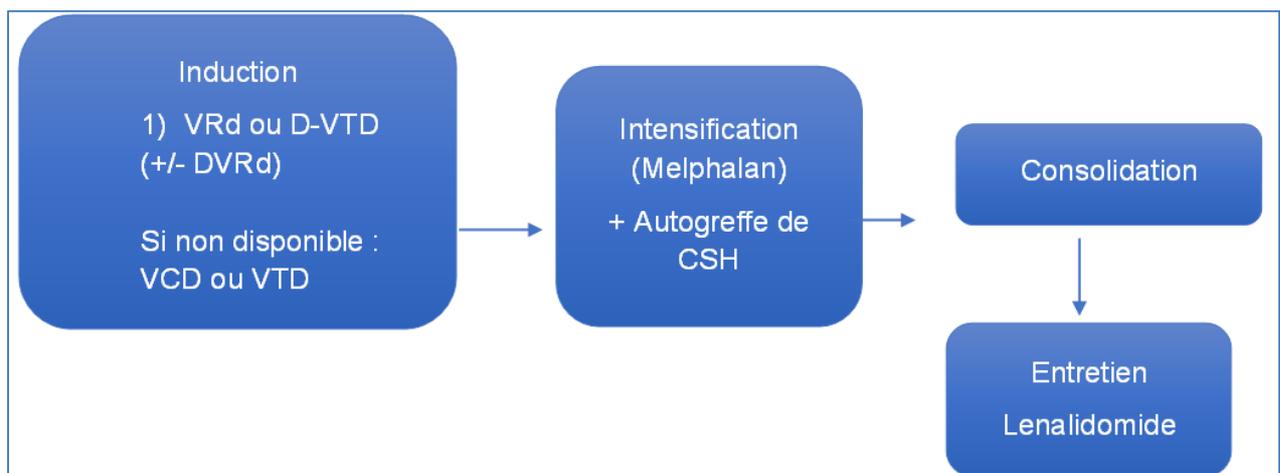


Figure 3. Protocole de traitement intensif du MM

- Si le patient est âgé (> 70 ans) et/ ou présente des comorbidités le rendant inéligible au traitement intensif, un traitement continu sera privilégié. L'objectif de qualité de vie est au premier plan. Il est recommandé une combinaison de 2 ou 3 traitements (Figure 4).

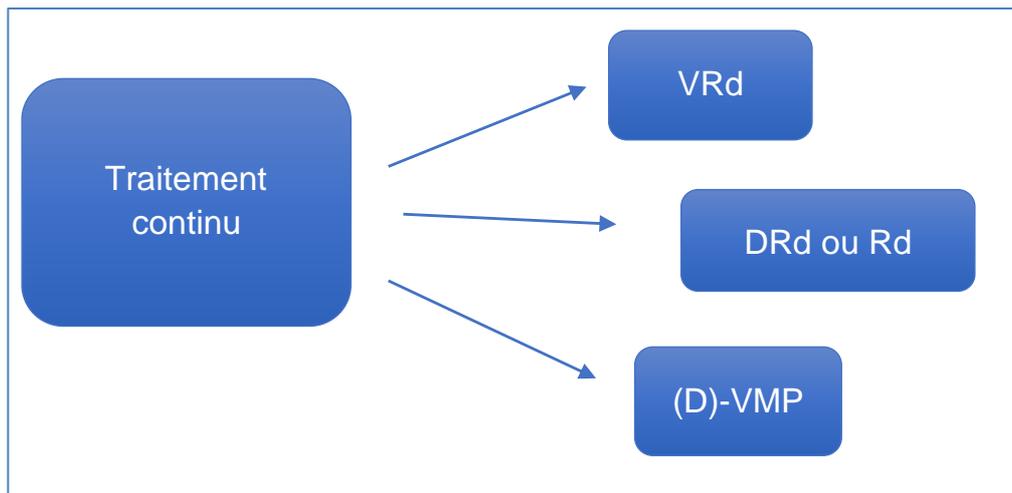


Figure 4. Protocole de traitement continu du MM

Le pronostic est hétérogène et l'âge est le principal facteur pronostique lié au patient. Il existe d'autres facteurs pronostiques liés à la masse tumorale (β -2 microglobuline), aux caractéristiques cytogénétiques, à la réponse au traitement (8).

1.1.4 Effets indésirables dermatologiques des traitements et prise en charge

Les traitements du MM sont responsables de divers effets indésirables. Parmi eux, les événements dermatologiques regroupés de façon générique sous le terme « éruptions cutanées » sont fréquents sous lenalidomide, rapportés jusqu'à un tiers des patients sous traitement (9–11). Ils surviennent en général au cours du premier mois (12). Ils ne sont pas considérés comme une cause principale d'arrêt du traitement car jugés de grade 1 ou 2 dans la grande majorité des cas. Dans l'étude de Facon et al, 56% de rashes sous ixazomib-lenalidomide-dexaméthasone sont rapportés (13). Dans la littérature, on retrouve également la notion d'éruption cutanée sous bortezomib seul (8 à 18%(14,15)).

Les éruptions cutanées sous lenalidomide sont typiquement décrites comme maculopapuleuses, morbilliformes ou urticariennes, touchant principalement le tronc, et fréquemment associées à du prurit (9). L'évaluation des éruptions cutanées est actuellement fondée sur la classification CTCAE version 4 (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) permettant de grader de 1 à 5 les rashes selon leur sévérité (9) (annexe 1). Cette classification repose principalement sur la surface cutanée

atteinte, et ne prend pas en compte d'autres facteurs de gravité ni le mécanisme physiopathologique sous-jacent. Cela a pour conséquence une dichotomie au sein de cette classification, entre d'une part les toxidermies sévères, et d'autre part les éruptions dites de toxicité. Des cas de toxidermies sévères sous VRd et apparentés ont été rapportés dans la littérature (Tableau 1).

Les éruptions de grade 1 et 2 correspondent le plus souvent à des réactions de toxicité et permettent la poursuite du traitement après régression de l'éruption. Le mécanisme physiopathologique d'une toxicité médicamenteuse cutanée diffère d'une toxidermie et la prise en charge de ces deux entités est différente. Une toxicité fait référence à un mécanisme pharmacologique, alors qu'une toxidermie sous-tend un mécanisme allergique (Figure 5).

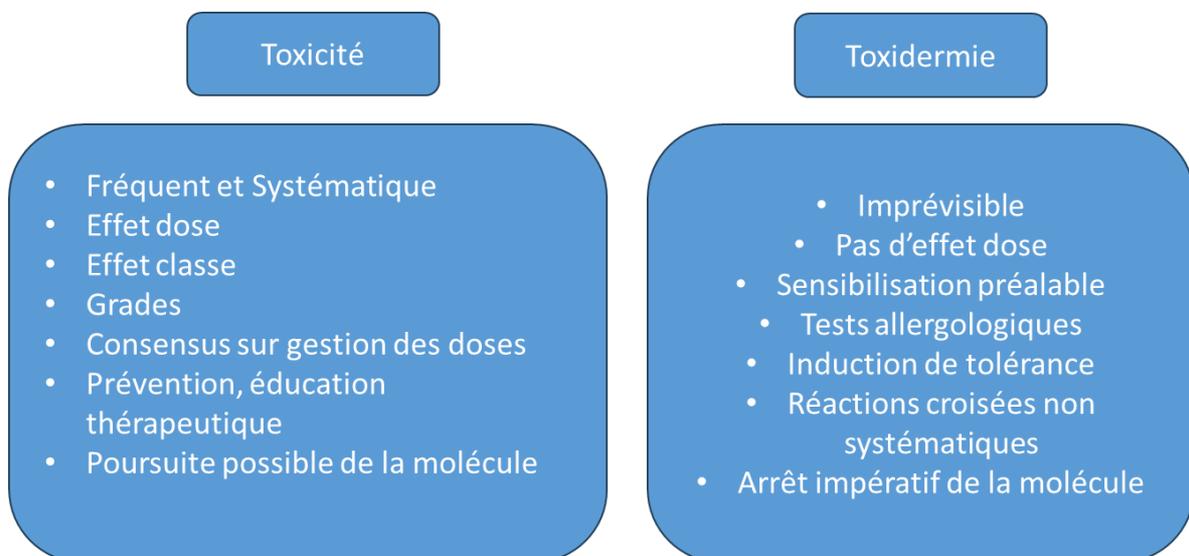


Figure 5. Toxicité médicamenteuse et toxidermie

Cependant, une toxidermie sévère peut se manifester initialement par une éruption de grade 1 ou 2. Actuellement, il n'existe pas de critères validés pour différencier formellement ces 2 entités. Selon Tinsley et al, il n'existe à ce jour aucun examen permettant de confirmer le mécanisme de l'éruption cutanée et la responsabilité du médicament (9). Il peut en résulter un arrêt par excès d'un traitement efficace avec un impact non négligeable sur le pronostic de la maladie. A l'inverse, il est possible d'assister à la mise en danger d'un patient développant une toxidermie sévère lorsque le médicament est poursuivi ou réintroduit.

La prise en charge actuellement recommandée face à une éruption maculopapuleuse morbilliforme de grade 1 et 2 est la prescription de dermocorticoïdes et d'antihistaminiques jusqu'à régression de l'éruption. L'interruption ou l'arrêt du traitement se discute pour les grades 2 et 3. Pour les éruptions de grade ≥ 3 , et les éruptions de grade 2 mal tolérées, une interruption de traitement de 7 à 14 jours est recommandée jusqu'à résolution des symptômes. Une cure courte de corticothérapie orale peut être prescrite en association au traitement précédemment cité (16). Les tests allergologiques ne sont pas de pratique courante dans l'étude de ces éruptions cutanées. Un cas de syndrome de Stevens-Johnson sous bortezomib a tout de même été confirmé par des tests allergologiques pour la première fois en 2021(17).

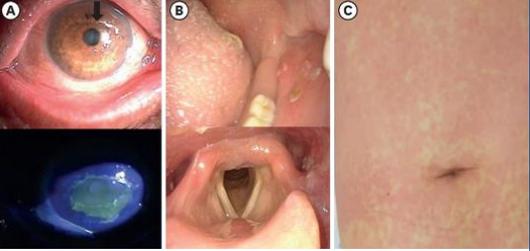
<p>DRESS syndrome</p>	<p>Lenalidomide (18)</p> 	<p>Lenalidomide (19)</p> 
<p>Syndrôme de Stevens-Johnson</p>	<p>Lenalidomide(20)</p> 	<p>Bortezomib(17)</p> 
<p>Syndrôme de Lyell</p>	<p>Bortezomib (21)</p> 	<p>Thalidomide (22)</p> 

Tableau 1. Cas de toxidermies sévères (MM sous traitement)

1.2 Hypersensibilité médicamenteuse

Les réactions allergiques cutanées aux médicaments, appelées toxidermies ou hypersensibilités médicamenteuses, sont des effets indésirables des traitements, imprévisibles et potentiellement graves. Leur fréquence est faible, si bien que les essais cliniques ayant inclus un nombre limité de patients ne permettent pas nécessairement leur détection au stade du développement industriel.

Les toxidermies sont regroupées selon leur mécanisme immuno-allergique (Figure 6). La classification de Gell et Coombs proposent 4 groupes selon le profil immunologique. On distingue ainsi les réactions dites d'hypersensibilité immédiate (HSI) et les réactions dites d'hypersensibilité retardée (HSR).

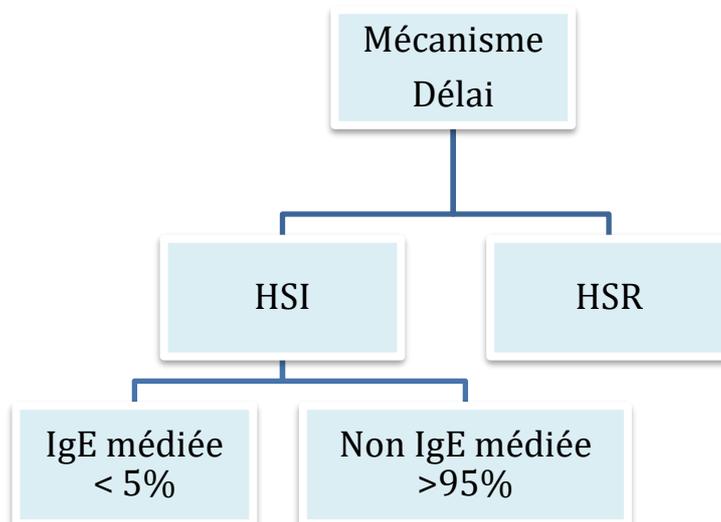


Figure 6. Hypersensibilité immédiate et retardée

1.2.1 Hypersensibilité immédiate

L'hypersensibilité immédiate (HSI) correspond à la réaction de Type I de la classification de Gell et Coombs. Il s'agit d'une réaction IgE médiée qui résulte de la dégranulation des mastocytes et des polynucléaires basophiles. Elle est responsable de diverses manifestations cliniques tels que l'urticaire et le choc anaphylactique. L'urticaire correspond à un œdème dermique (urticaire superficielle) ou hypodermique

(urticaire profonde) dû à une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité capillaire.

L'urticaire superficielle se traduit cliniquement par une éruption cutanée érythémateuse, prurigineuse, avec des lésions papuleuses migratrices et fugaces. L'urticaire profonde (ou angioœdème, ou œdème de Quincke) est caractérisée par une tuméfaction ferme et mal délimitée de la région faciale, responsable d'une tension douloureuse, pouvant toucher la sphère ORL profonde dans le cadre d'une anaphylaxie.

Le choc anaphylactique est la forme la plus sévère d'hypersensibilité immédiate. Le pronostic vital est mis en jeu secondairement à la libération massive d'histamine, pouvant engendrer un collapsus, une hypotension artérielle, un bronchospasme ou un spasme laryngé.

Ces réactions allergiques surviennent généralement dans l'heure suivant l'administration du traitement par voie systémique. Le diagnostic est clinique et la prise en charge repose sur l'éviction du médicament responsable, l'utilisation d'anti-histaminiques et l'administration d'adrénaline en cas de choc anaphylactique.

Dans le cadre des réactions cutanées, ces manifestations sont bien connues et ne posent pas de problème d'identification en pratique courante, à l'inverse du large spectre de réactions cutanées retardées.

1.2.2 Hypersensibilité retardée

Les HSR sont des réactions d'hypersensibilité de type IV de la classification de Gell et Coombs, médiées par les lymphocytes T (23). Les délais d'apparition des différentes formes cliniques sont très variables (24).

1.2.2.1 Exanthème maculopapuleux ou toxidermie érythémateuse

L'exanthème maculopapuleux (EMP) est la toxidermie la plus fréquente. Cliniquement, ces exanthèmes sont variés et très polymorphes. Ils sont constitués de lésions maculopapuleuses, parfois confluentes en larges placards morbilliformes ou roséoliformes (Figure 7). Les lésions débutent généralement au tronc et s'étendent au reste du tégument en 3 à 5 jours. On retrouve fréquemment un prurit. Une éosinophilie peut être présente. Le délai entre l'introduction du médicament et les symptômes est de 4 à 14 jours avec un pic d'apparition au 9^e jour. En cas de sensibilisation antérieure,

le délai est raccourci de l'ordre de 2 à 3 jours. L'histoire clinique et les explorations allergologiques permettent de retenir ce diagnostic. La prise en charge consiste en l'arrêt du médicament incriminé et sur l'utilisation d'une corticothérapie locale. Le pronostic de cette toxidermie est généralement bon après arrêt du médicament incriminé, avec fine desquamation et évolution favorable en moins d'une semaine (24,25).



Figure 7. EMP (Service de Dermatologie – CHU Lille)

1.2.2.2 *Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie ou DRESS syndrome*

Le DRESS syndrome (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) est une toxidermie sévère définie par plusieurs critères. Ces critères incluent l'apparition d'une éruption cutanée survenant au moins 10 jours après l'introduction du médicament responsable, la présence d'une hyperthermie supérieure ou égale à 38,5°C, une polyadénopathie, une ou plusieurs atteintes viscérales (hépatique,

pulmonaire, rénale, cardiaque, etc.), et l'association à des anomalies biologiques. Parmi les anomalies biologiques, on peut retrouver une éosinophilie sanguine > 700/mm³ ou > 10% de valeur absolue, un syndrome mononucléosique, une hyperlymphocytose, et/ ou une réactivation virale (CMV, EBV, HHV6) (26).

Bien que défini de manière précise, son diagnostic précoce reste particulièrement difficile. Le délai d'apparition peut atteindre 8 semaines après l'introduction du médicament responsable, tandis que la sémiologie dermatologique est parfois trompeuse et discrète initialement. En effet, les manifestations dermatologiques sont hétérogènes et non spécifiques (Figure 8). On retrouve la plupart du temps un exanthème maculopapuleux, infiltré, cuivré, prurigineux et/ou douloureux, parfois érythrodermique. Un œdème du visage et une atteinte muqueuse sont fréquemment associés. L'apparition d'un purpura vasculaire est un facteur de gravité. Afin d'orienter le diagnostic, il est possible de s'aider du score RegiSCAR (annexe 2), qui est un score de probabilité rétrospective (25,27–29).

La prise en charge repose sur l'éviction des traitements imputables et la corticothérapie locale ou systémique. D'autres traitements systémiques tels que les immunoglobulines polyvalentes, les immunosuppresseurs ou les biothérapies antagonistes de l'interleukine 5 peuvent se discuter dans les formes corticorésistantes. La mortalité du DRESS syndrome est estimée à 4%, en raison des atteintes d'organes qui lui sont associées (30,31).



Figure 8. DRESS syndrome (Service de Dermatologie – CHU Lille)

1.2.2.3 Pustulose exanthématique aigue généralisée

La pustulose exanthématique aigue généralisée (PEAG) est une toxidermie sévère. Elle se manifeste par l'apparition brutale d'un exanthème prédominant au tronc et aux grands plis, associé à une fièvre. On constate rapidement la présence de pustules non folliculaires superficielles sur fond érythémateux (Figure 9). Le délai d'apparition est classiquement de 1 à 4 jours suivant l'introduction du médicament incriminé. La biologie met en évidence une hyperleucocytose, en lien avec une neutrophilie. Des

manifestations systémiques peuvent survenir, ce qui nécessite une prise en charge en hospitalisation. La biopsie cutanée peut être utile pour le diagnostic ainsi que les tests allergologiques. Le traitement repose sur l'arrêt du médicament incriminé et l'utilisation d'une corticothérapie locale voire systémique dans les formes avec altération de l'état général et fièvre (24,25).



Figure 9. Pustules lors d'une PEAG (Service de Dermatologie – CHU Lille)

1.2.2.4 Erythème pigmenté fixe

L'érythème pigmenté fixe (EPF) est une éruption érythémato-violacée, maculeuse, parfois vésiculo-bulleuse, mesurant un à quelques centimètres, et récidivante au même endroit (Figure 10). Il débute de manière brutale par un prurit et des brûlures localisées. Les lésions sont parfois multiples. Les muqueuses peuvent être concernées dans certains cas. L'EPF est une dermatose spécifique d'une étiologie médicamenteuse. Le diagnostic est clinique et histopathologique, cependant, les tests allergologiques sont essentiels. Le traitement repose sur l'arrêt du médicament incriminé. L'évolution est favorable en quelques jours, laissant classiquement une pigmentation résiduelle chez les phototypes clairs.



Figure 10.EPF (Service de Dermatologie – CHU Lille)

1.2.2.5 Syndrome de Stevens-Johnson et Syndrome de Lyell

Ces deux entités cliniques rares sont des toxidermies sévères appartenant au même spectre. Elles se présentent sous la forme d'une éruption cutanée initialement maculopapuleuse, diffuse, et douloureuse. Cette éruption évolue vers des lésions bulleuses, provoquant un décollement cutané avec présence d'un signe de Nikolsky (Figure 11). Selon le pourcentage de décollement cutané, on distingue le Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) avec atteinte de moins de 10% de la surface cutanée, et le Syndrome de Lyell ou nécrolyse épidermique toxique (NET), avec atteinte de plus de 30% de la surface cutanée. Le diagnostic est clinique. Le délai d'apparition entre l'introduction du médicament et l'installation de ces toxidermies est compris entre 7 et 21 jours. Le traitement repose sur l'arrêt du médicament incriminé et la prise en charge des complications systémiques en service de soins continus. Le taux de mortalité est important : environ 10% pour le SJS et jusqu'à plus de 30% pour la NET (24,32).



Figure 11. Syndrome de Lyell (Service de Dermatologie – CHU Lille)

1.2.3 Diagnostic de toxidermie

Le diagnostic de toxidermie repose sur un faisceau d'arguments. Il s'agit d'une démarche probabiliste (33). L'établissement du lien de causalité entre une manifestation clinique et un médicament est désigné sous le terme d'imputabilité. En France, la méthode officielle est la méthode de Bégaud (annexe 3) qui distingue l'imputabilité intrinsèque et l'imputabilité extrinsèque (34).

1.3 Réactions de toxicité aux chimiothérapies

Les chimiothérapies sont connues pour être responsables d'effets indésirables, et sont impliquées dans de nombreuses atteintes dermatologiques liées aux médicaments. Les manifestations cutanées sont diverses ainsi que les mécanismes physiopathologiques. Les chimiothérapies ont considérablement évolué au fil des décennies, passant de mécanismes largement cytotoxiques à des approches plus ciblées. Ces réactions de toxicité ne sont pas des réactions allergiques, ce qui les différencie des réactions allergiques cutanées aux médicaments dites toxidermies. Les molécules les plus pourvoyeuses sont en particulier les agents alkylants, les antimétabolites, les poisons du fuseau. Ces réactions cutanées sont rarement observées avec les molécules utilisées dans le traitement du MM, en dehors du bortezomib (35).

2 Rationnel de l'étude

La multiplication des lignes thérapeutiques et l'élargissement de la prescription aux patients hors protocole d'étude dans le traitement du MM engendre, par conséquent, une augmentation du nombre d'effets indésirables, et rend plus complexe l'analyse de ceux-ci, ainsi que l'enquête médicamenteuse. Les patients suivis en maladies du sang pour un MM font face à une polymédication dès lors que les protocoles de traitements comprennent l'association de 2 ou 3 molécules. Il s'y associe de manière systématique un traitement préventif par antibiotiques et antiviraux et parfois anticoagulant.

Dans les essais, les éruptions cutanées retardées sont fréquentes et mal décrites. Ces évènements peuvent être à l'origine d'ajustements thérapeutiques pouvant conduire à l'arrêt des traitements, et donc conditionner le pronostic. La question du profil et du mécanisme de ces éruptions est régulièrement posée.

L'objectif principal de notre travail était l'étude de la fréquence et de la caractérisation des éruptions cutanées retardées chez les patients traités pour un MM en vie réelle. Les objectifs secondaires étaient l'étude des facteurs de risque d'apparition d'une éruption cutanée, l'intérêt d'une exploration allergologique et les conséquences sur le projet thérapeutique du patient.

Matériel et méthodes

1 Design et population de l'étude

Nous avons réalisé une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique, menée au CHU de Lille.

Le CHU de Lille est un centre universitaire référent pour la prise en charge du MM. Les patients éligibles étaient identifiés à l'aide d'un registre pharmaco-clinique exhaustif appelé ChimioWeb®, regroupant les dispensations de traitements à dotation hospitalière entre le 1^{er} juillet 2018 et le 30 avril 2023. Les traitements d'intérêt étaient VRd (bortezomib-lenalidomide-dexaméthasone), DVRd (daratumumab-bortezomib-lenalidomide-dexaméthasone) et DRd (daratumumab-lenalidomide-dexaméthasone).

Les critères d'inclusion étaient la présence d'un MM symptomatique, la présence d'un MM indolent ou d'un MGUS avec indication de traitement médical. Les patients devaient être pris en charge pour leur MM au sein du service des maladies du sang du CHU de Lille, avec réalisation des cures en hôpital de jour. Les patients devaient avoir reçu au moins l'une des combinaisons thérapeutiques suivantes : VRd, DVRd ou DRd. Le patient devait avoir bénéficié de ce traitement durant au moins 1 mois car les événements dermatologiques surviennent majoritairement au cours du premier mois (10,12).

Les critères d'exclusion étaient l'absence de MM, le développement secondaire d'un MM en conséquence d'une autre pathologie hématologique avancée, l'absence de suivi et de réalisation des cures médicamenteuses au CHU de Lille, et le manque de données exploitables dans les dossiers médicaux. Ainsi, les patients présentant les pathologies suivantes étaient exclus : amylose AL, leucémie à plasmocytes, syndrome POEMS, lymphome plasmablastique, maladie de Waldenström, leucémie à cellules dendritiques plasmocytoïdes, thrombopénie immunologique réfractaire, polyradiculonévrite chronique, leucémie lymphoïde chronique, myélome plasmablastique, neuropathie anti-MAG. Il était cependant possible de présenter une autre pathologie hématologique concomitante au MM sans lien direct avec le MM. Le manque de données exploitables correspondait aux dossiers médicaux incomplets, en

particulier chez les patients ayant reçu des lignes thérapeutiques avant 2018, où les dossiers étaient principalement manuscrits.

Le critère principal d'intérêt était la fréquence des éruptions cutanées retardées chez les patients traités pour un MM, ainsi que la caractérisation de ces éruptions. Les critères secondaires d'intérêt étaient la recherche de facteurs de risque d'apparition d'une éruption cutanée retardée, et d'évaluer l'intérêt d'une exploration allergologique chez ses patients.

Cette étude a été référencée par la CNIL (comité national de l'information et des libertés) sous le numéro DEC23-048. Les patients étaient informés de l'utilisation potentielle de leurs données de santé liées à leur prise en charge dans le service d'hématologie, et ont reçu de plus une note d'information par courrier.

2 Données étudiées

Pour chaque patient inclus, le dossier médical informatisé était étudié à l'aide du logiciel Sillage®. Les courriers du service des maladies du sang, du service de dermatologie ainsi que les observations médicales étaient consultés sur la période de suivi des patients à partir de l'introduction de leur traitement. Les mots clés recherchés étaient « rash », « exanthème », « éruption cutanée », « toxicité cutanée », « toxidermie », afin de recueillir la présence ou non d'une éruption cutanée retardée au cours du suivi. Le terme « retardée » sous tendait l'apparition de l'éruption à plus de 24h de l'introduction du traitement.

Dans la suite du manuscrit, nous avons regroupé les patients sous le terme « atteints » pour ceux ayant présenté une éruption cutanée retardée au cours du suivi et « non atteints » pour ceux n'ayant pas présenté cet évènement.

Les données recueillies chez l'ensemble des patients, atteints et non atteints, étaient le sexe, le type de MM, l'âge lors de la première cure de traitement de première ligne, la présence d'antécédents d'allergie médicamenteuse (tests allergologiques ou éruption cutanée en faveur).

Les données supplémentaires recueillies chez les patients atteints étaient :

- le traitement du MM en cours lors de l'évènement, ainsi que les différents traitements préventifs associés

- la notion d'un avis dermatologique pour la gestion de l'éruption cutanée
- les caractéristiques sémiologiques de l'éruption cutanée
- le délai d'apparition et la durée de l'éruption cutanée
- la notion de grade de sévérité de l'éruption cutanée
- la réalisation d'une biopsie cutanée et la description anatomopathologique le cas échéant
- la réalisation d'une exploration allergologique et les résultats
- les hypothèses diagnostiques ainsi que le diagnostic retenu
- les conséquences de l'éruption sur la poursuite du traitement

Les résultats étaient ensuite colligés et générés à l'aide du logiciel Microsoft Excel 2021 ® (Redmond, USA). Chez les patients non atteints, nous avons répertorié l'ensemble des combinaisons de traitements dont ils ont bénéficié au cours de leur prise en charge, à la différence des patients atteints, pour lesquels nous nous sommes intéressés au traitement en cours lors de l'éruption.

3 Analyse statistique

Dans un premier temps, nous avons estimé la fréquence des éruptions cutanées au sein de notre population de patients avec un intervalle de confiance calculé à 95%.

Dans un deuxième temps, nous avons réalisé une analyse descriptive de l'ensemble des données énoncées ci-dessus. Les variables qualitatives, binaires, ou discrètes avec très peu de modalités étaient exprimées en effectif et pourcentage. Les variables quantitatives étaient exprimées en moyenne et écart type (déviations standard) si l'histogramme révélait une distribution d'allure symétrique, et médiane, premier et troisième quartile (Q1, Q3) dans le cas contraire. La distribution normale était confirmée par un test de Shapiro-Wilk et validée graphiquement.

Dans un dernier temps, nous avons étudié l'existence de facteurs de risque d'apparition d'une éruption cutanée retardée, et les facteurs liés à la réalisation d'une expertise allergologique à l'aide des tests de Fisher et du Khi^2 .

Les tests statistiques étaient bilatéraux. Les p valeurs étaient considérées comme significatives au seuil de 5%. Les intervalles de confiance étaient calculés à 95%.

4 Exploration allergologique

Les tests allergologiques ont un intérêt diagnostique lorsqu'une toxidermie est suspectée. Ils permettent de confirmer l'allergie à une molécule suspecte suite à l'enquête médicamenteuse. On distingue les patch-tests, les prick tests, les intradermoréactions (IDR) et le test de réintroduction (TDR). Selon le mécanisme suspecté d'hypersensibilité, la stratégie allergologique est différente (Figure 12) (36).

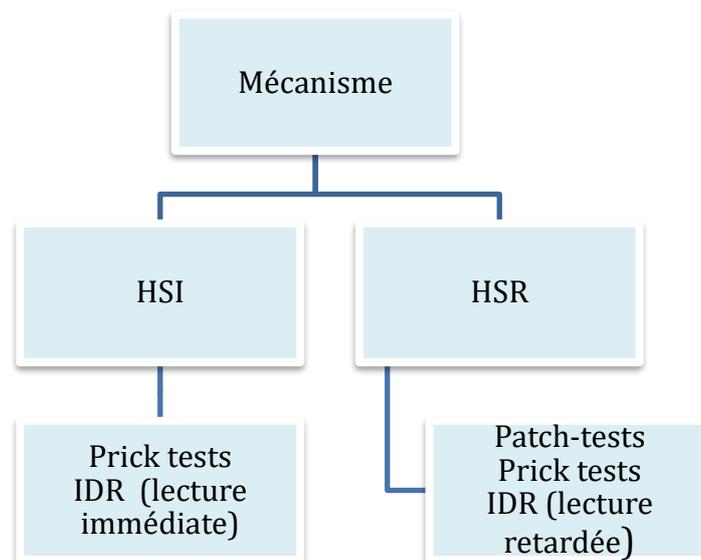


Figure 12. Exploration allergologique selon le mécanisme d'hypersensibilité

4.1 Tests cutanés

Les patch-tests ou tests épicutanés permettent principalement d'explorer une hypersensibilité retardée. Ils sont réalisés sur peau saine, par convention dans le dos. Ils consistent à poser sur la peau pendant 48 heures le médicament à tester (dilué à 30% eau et 30% en parallèle dans la vaseline), à l'aide de cupules en plastique. La lecture est réalisée à 30 minutes, 48 et 96 heures après le décollement du matériel, et à une semaine en cas de négativité, selon les recommandations (Figure 13) (37).

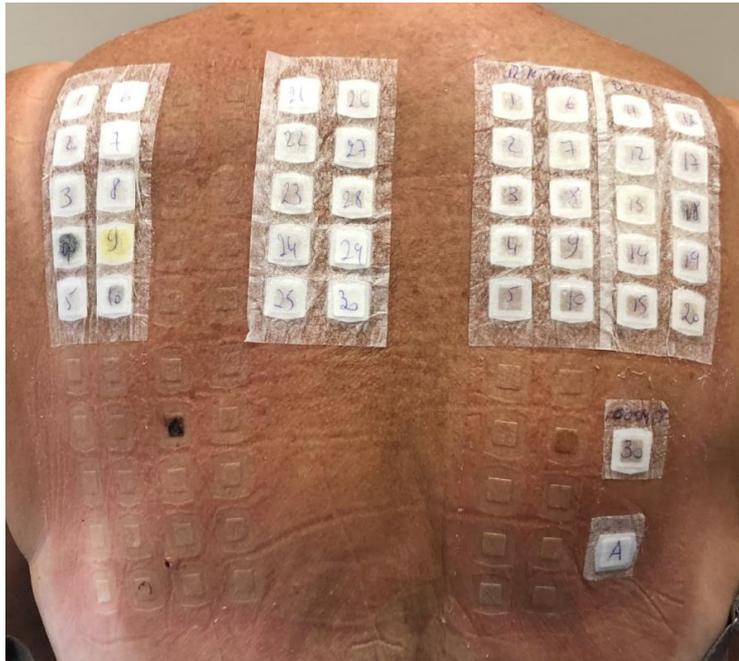


Figure 13. Patch-tests (Service de Dermatologie - CHU Lille)

Les prick tests permettent principalement l'exploration d'une hypersensibilité immédiate. Ils consistent en une effraction épidermique réalisée à l'aide d'une lancette au travers de la goutte du médicament pur déposé sur la peau. Ils sont réalisés sur les faces antérieures des avant-bras ou sur le dos. Le diamètre de la papule est mesuré. 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 (Figure 14). A noter que le témoin négatif est une solution de sérum physiologique. Plusieurs lectures sont effectuées ; immédiate (à 15 minutes) puis retardées (38).



Figure 14. Prick tests positifs au produit n°2 (Service de Dermatologie - CHU Lille)

L'intradermoréaction (IDR) est un test cutané particulièrement adapté à l'exploration des hypersensibilités tant immédiates, que retardées. Les tests sont faits le plus souvent sur les faces externes des bras, et parfois en regard du dos. Il s'agit de réaliser une injection du produit à tester directement dans le derme. En lecture immédiate, le test est positif si on met en évidence une papule urticarienne supérieure ou égale à 10 mm (Figure 15). Il est important de spécifier à la fois le diamètre de la papule injectée et le diamètre de la papule lue. Les IDR sont faites de manière séquentielle en montant d'une dilution à chaque palier de 30 minutes si la ou les IDR précédentes sont demeurées négatives (dilutions 10^{-1} à 10^{-4} pour les produits injectables) (38).

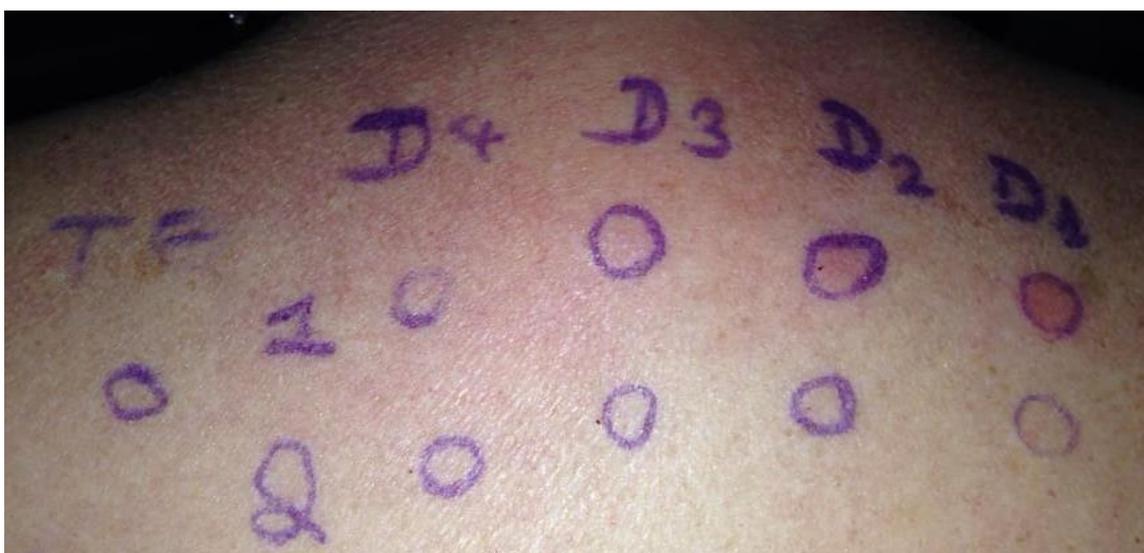


Figure 15. IDR positive produit n°1, dilution D1 et D2 (Service de Dermatologie - CHU Lille)

4.2 Test de réintroduction (TDR)

En cas de négativité des tests cutanés précédents, un TDR peut être réalisé lorsque le médicament concerné est indispensable et en dehors d'une toxidermie sévère (DRESS, SJS/NET). Il doit être réalisé dans un service spécialisé sous surveillance étroite avec un personnel formé et un équipement de réanimation à disposition.

Le test de réintroduction peut être réalisé de deux manières :

- Un schéma avec une seule dose correspondant à la plus petite dose disponible sur le marché adaptée à l'âge et au poids le cas échéant
- Un schéma avec 3 doses correspondant à une dose placebo, puis une dose au 1/100^e, puis la plus petite dose commerciale disponible.

Le test de réintroduction est considéré comme le gold standard pour le diagnostic de l'hypersensibilité médicamenteuse (39).

Dans notre étude, les tests cutanés ont été réalisés de manière conforme aux recommandations (37). Le test de réintroduction était réalisé au sein du service des maladies du sang, selon le premier schéma de réintroduction. Une exploration allergologique était retenue positive si au moins un test parmi patch-test, prick-test, IDR et TDR était positif. Cependant, on parlait de tests cutanés positifs si au moins un test était positif parmi patch-test, prick-test et IDR.

Dans notre étude, lorsque les tests cutanés étaient négatifs, une réintroduction au sein du service des maladies du sang était réalisée, en prenant garde à réintroduire une molécule à la fois, dans le but de surveiller et de détecter une récurrence d'éruption cutanée.

Résultats

1 Diagramme de Flux

Suite à l'étude du registre pharmaco-clinique du CHU de Lille, 276 patients pris en charge au sein du service des maladies du sang, avaient reçu entre juillet 2018 et avril 2023, une dispensation de traitement à dotation hospitalière parmi les associations suivantes : VRd, DVRd et DRd. Parmi ces 276 patients, 55 patients ont été exclus. Parmi les patients exclus, 36 patients étaient traités pour une autre pathologie, 6 patients bénéficiaient d'un suivi dans un autre centre et un manque de données étaient retrouvés chez 13 patients. Au total, 221 patients étaient inclus dans notre étude. Parmi eux, 61 ont présenté une éruption cutanée retardée au cours de leur suivi (Figure 16).

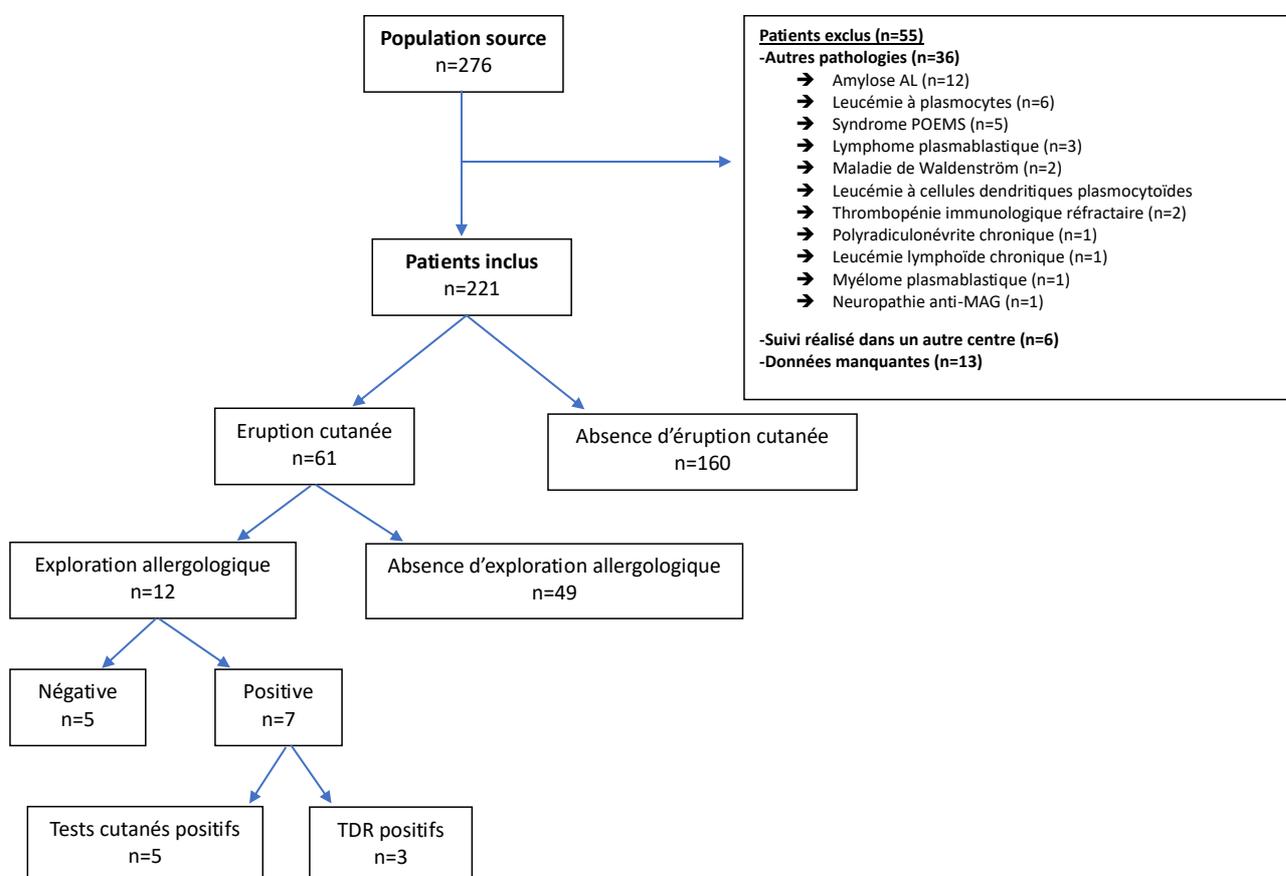


Figure 16. Diagramme de flux

2 Caractéristiques des patients à l'inclusion

2.1 Données démographiques

L'âge moyen de début du traitement était de 69 ± 9 ans chez les patients atteints et de 65 ± 11 ans chez les non atteints (Tableau 2). Les patients atteints étaient significativement plus âgés que les patients non atteints ($p=0,04$). Les hommes représentaient 59% (44/61) des patients atteints et 52,5% (84/160) des patients non atteints. On retrouvait un antécédent d'allergie médicamenteuse chez 7/61 (11,5%) des patients atteints et chez 11/160 (6,9%) des patients non atteints.

Parmi les patients aux antécédents d'allergie médicamenteuse, on retrouvait 1 patient avec des test allergologiques positifs à la pénicilline, 1 patient avec des tests allergologiques positifs à l'énoxaparine et 3 patients avec antécédent d'œdème de Quincke (2 œdèmes de Quincke à la pénicilline et un au triméthoprim-sulfaméthoxazole). Les autres patients de ce groupe présentaient une forte suspicion d'allergie mais non explorée. Parmi les patients avec une allergie confirmée, 3 patients ont présenté une éruption dont 2 étaient en faveur d'une toxicité médicamenteuse et un en faveur d'une toxidermie (EMP) au lenalidomide.

Il n'y avait pas de différence significative concernant le sexe ($p=0,38$) et l'antécédent d'allergie médicamenteuse ($p=0,28$) entre les patients ayant présenté une éruption cutanée et ceux n'ayant pas présenté d'éruption.

2.2 Pathologies représentées

Parmi les patients atteints, 39/61 (63,9%) étaient traités pour un MM à IgG, 13/61 (21,3%) pour un MM à IgA, et 7/61 (11,5%) pour un MM à chaînes légères. Les chaînes légères prédominantes étaient kappa chez 40/61 (65,6%), et lambda chez 20/61 (32,8%) des patients atteints. Cinq patients sur 61 (8,2%) présentaient un antécédent de plasmocytome associé.

Parmi les patients non atteints, 97/160 (60,6%) étaient traités pour un MM à IgG, 24/160 (15%) pour un MM à IgA et 30/61 (18,8%) pour un MM à chaînes légères. Les chaînes légères prédominantes étaient kappa chez 98/160 (61,3%), et lambda chez 59/160 (36,9%) des patients non atteints. Neuf patients sur 160 (5,6%) présentaient un antécédent de plasmocytome associé. (Figure 17 et Figure 18).

Il n'y avait pas de différence significative concernant le type de myélome, entre les patients ayant présenté une éruption cutanée et ceux n'ayant pas présenté d'éruption ($p=0,89$ et $p=0,32$).

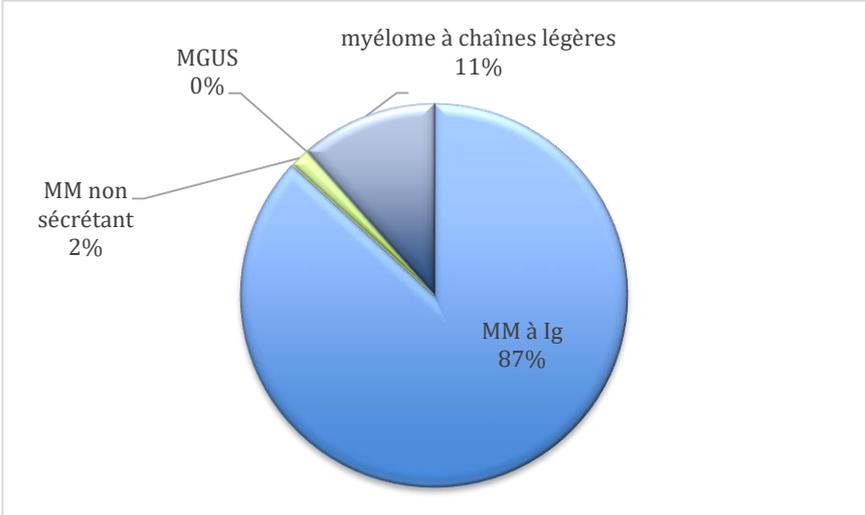


Figure 17. Répartition des types de myélome chez les patients atteints

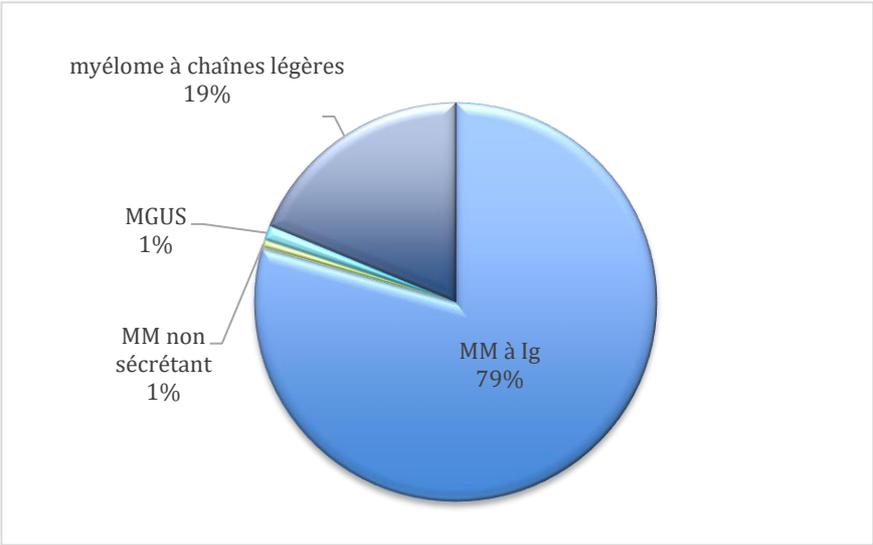


Figure 18. Répartition des types de myélome chez les patients non atteints

2.3 Thérapeutiques

Parmi les patients atteints, 22/61 (36,1%) bénéficiaient d'un traitement par VRd, 11/61 (18%) bénéficiaient d'un traitement par DVRd, et 14/61 (23%) étaient traités par DRd.

Concernant les patients non atteints, 76/160 (47,5%) avaient bénéficié d'un traitement par VRd parmi les différentes lignes reçues au cours de leur vie, 35/160 (21,9%) avaient bénéficié d'un traitement par DVRd, et 58/160 (36,3%) d'un traitement par DRd. Les autres combinaisons de thérapeutiques sont détaillées dans le tableau 1. Les associations de traitements bortezomib-thalidomide-dexaméthasone (VTd) et daratumumab-carfilzomib-dexaméthasone (DKd) sont associées de manière significative à un risque moins important de développer une réaction cutanée indésirable ($p=0,04$ et $p=0,01$ respectivement).

Caractéristiques des patients	<u>Eruption cutanée</u> (n=61)	<u>Absence d'éruption cutanée</u> (n= 160)	<u>P valeur</u>
Âge moyen (<i>années</i>) (\pm écart-type)	69 (\pm 9)	65 (\pm 11)	0.0426
Sexe masculin <i>n</i> (%)	44 (59%)	84 (52,5%)	0.3847
Antécédent allergie médicamenteuse <i>n</i> (%)	7 (11,5%)	11 (6,9%)	0.2777
Type de myélome <i>n</i> (%)			
IgG	39 (63,9%)	97 (60,6%)	0.8865
IgA	13 (21,3%)	24 (15%)	0.3166
IgM	0	1 (0,6%)	-
IgD	1 (1,6%)	5 (3,1%)	-
CL Kappa	40 (65,6%)	98 (61,3%)	0.7132
CL lambda	20 (32,8%)	59 (36,9%)	0.5708
Chaines lourdes gamma	0	1 (0,6%)	-
MGUS	0	2 (1,3%)	-
Myélome NS	1 (1,6%)	1 (0,6%)	-
Plasmocytome associé	5 (8,2%)	9 (5,6%)	0.5389
Myélome à CL	7 (11,5%)	30 (18,8%)	0.1954
Combinaison de Traitements <i>n</i> (%)			
VRd	22 (36,1%)	76 (47,5%)	0.1261
DVRd	11 (18%)	35 (21,9%)	0.5294
DRd	14 (23%)	58 (36,3%)	0.0593
Rd	6 (9,8%)	0	-
VTd	0	12 (7,5%)	0.0398
VPd	0	8 (5%)	0.1102
DPd	1 (1,6%)	11 (6,9%)	0.1866
DKd	0	16 (10%)	0.0072
VCd	0	7 (4,4%)	-
VMP	0	4 (2,5%)	-
PCd	0	4 (2,5%)	-
KPd	0	4 (2,5%)	-
Pd	1 (1,6%)	0	-

IsaPd	1 (1,6%)	0	-
IsaKd	0	2 (1,3%)	-
ElraPd	1 (1,6%)	0	-
IberDd	1 (1,6%)	0	-
ElraD	1 (1,6%)	0	-
IPd	1 (1,6%)	0	-
IsaKRd	1 (1,6%)	0	-

Tableau 2. Caractéristiques des patients atteints et non atteints

V : bortezomib, R : lenalidomide, d : dexaméthasone, D : daratumumab T : thalidomide, P : pomalidomide, C : cyclophosphamide, M : melphalan, I : ixazomib, K : carfilzomib, Isa : isatuximab, Iber : iberdomide, Elra : elratamab, NS : non sécrétant, CL : chaînes légères

P valeur: Test de Fischer, Chi-Square et Wilcoxon (age)

3 Fréquence des éruptions cutanées retardées

La fréquence des éruptions cutanées retardées dans notre population de patients traités pour un MM était de 27,6% IC95 [21,7-33,5]. Cela signifie que 27% des patients de notre étude, traités par thérapie combinée pour un MM, ont présenté une éruption cutanée retardée au cours de leur suivi.

4 Description des éruptions cutanées

4.1 Types d'éruptions

Parmi les 61 patients ayant présenté une éruption cutanée retardée, il s'agissait d'un exanthème maculopapuleux simple (sans distinction du caractère allergique ou non) sans signe de gravité dans 33/57 (57,9%) des cas, d'un exanthème maculopapuleux avec éosinophilie (i.e., $>500/\text{mm}^3$) dans 14/57 (24,6%) des cas, et d'un DRESS syndrome dans 4/57 (7%) des cas. Il n'y avait pas de PEAG, de NET ou d'EPF rapporté (Figure 19).

Concernant les autres patients (6/57 soit 10,5%), un d'entre eux avait une atteinte cutanée isolée des paumes, un patient avait une éruption eczématiforme des membres inférieurs, un patient avait une éruption cutanée des grands plis, une patiente avait une atteinte cutanée en regard des points d'injection sous cutanée, et 2 patientes

avaient présenté un érythème du visage. On retrouvait l'absence de données cliniques suffisantes pour décrire l'éruption cutanée chez 4 patients.

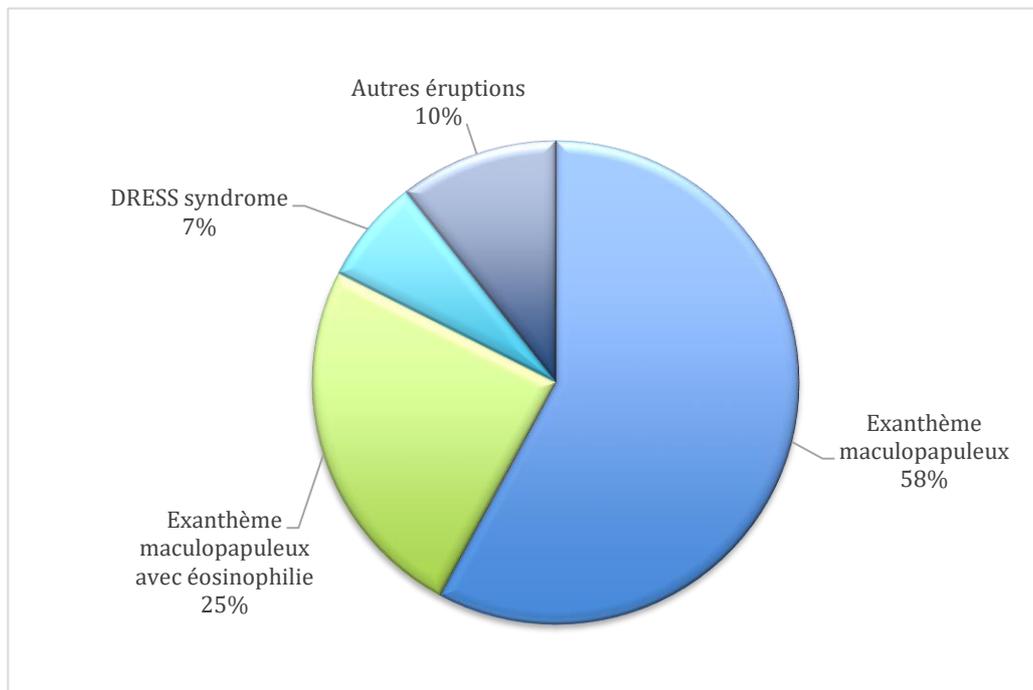


Figure 19. Caractéristiques des éruptions cutanées

4.2 Caractéristiques sémiologiques

Une éruption érythémateuse était retrouvée dans 61/61 (100%) des cas. L'éruption était maculeuse et/ou papuleuse dans 53/56 (94,6%) des cas (Figure 20), nodulaire dans 1/57 (1,8%) des cas, et vésiculeuse dans 6/51 (11,8%) des cas. On retrouvait un prurit chez 33/56 (58,9%) des patients, une desquamation chez 7/49 (14,3%) des patients, des lésions pustuleuses chez 1/51 (2%) des patients, et des lésions en pseudo cocardes chez 1/57 (1,8%) des patients (Tableau 3).

).



Figure 20. Éruption maculopapuleuse (Service de dermatologie - CHU Lille)

La surface cutanée atteinte était notifiée chez 11/61 (18%) des patients. La surface cutanée médiane était de 60% [55-65].

L'éruption cutanée atteignait le tronc dans 49/57 (86%) des cas, les membres supérieurs dans 36/53 (67,9%) des cas, les membres inférieurs dans 34/53 (64,2%) des cas, le visage dans 13/50 (26%) des cas, le cou dans 13/50 (26%) des cas, le cuir chevelu dans 3/48 (6,3%) des cas, les paumes et les plantes dans 3/51 (5,9%) des cas, les grands plis dans 9/52 (17,3%) des cas, et les régions des points d'injection du traitement en sous cutané dans 7/51 (13,7%) des cas.

4.3 Signes de gravité

4.3.1 Clinique et biologie

La présence de bulles sous cutanées était mise en évidence chez 1/50 (2%) des cas. On retrouvait une hyperthermie > 38,5°C chez 4/54 (7,4%) des patients, un purpura chez 3/54 (5,6%) des patients, un œdème du visage chez 4/53 (7,5%) des patients, une atteinte des muqueuses chez 2/55 (3,6%) des patients, respectivement génitale et buccale, et des adénopathies chez 3/52 (5,8%) des patients. Une atteinte viscérale était retrouvée chez 6/56 (10,7%) des patients. Il s'agissait d'une atteinte rénale (insuffisance rénale aiguë et néphrite tubulo-interstitielle) chez 4/6 patients, d'une atteinte cardiaque (élévation des troponines sans retentissement à l'échographie transthoracique) chez 2/6 patients, une atteinte hépatique (cytolyse et cholestase anictérique) chez 2/6 patients. Une éosinophilie (i.e., > 500/mm³) était retrouvée dans 18/57 (31,6%) cas. La valeur médiane de l'éosinophilie était de 1250 /mm³ [775-1750]. Au total, 24/61 (39%) patients ont présenté au moins un signe de gravité parmi ceux présenté ci-dessus, soit plus d'un tiers des patients atteints. Une expertise dermatologique avait été demandée dans 43/58 (74,1%) des cas.

4.3.2 Grades de sévérité

Parmi les 61 patients ayant présenté une éruption, l'information du grade selon la classification CTCAE version 4 était disponible dans le dossier dans certains cas. Sur 61 patients, 9 d'entre eux (14,8%) avaient été gradés de 1 à 3 par les médecins hématologues selon leur sévérité. Le grade maximal était retenu. Les éruptions cutanées de 5/9 (55,6%) patients étaient de grade 1, les éruptions de 2/9 (22,2%) patients étaient de grade 2 et celles de 2/9 (22,2%) patients étaient de grade 3.

4.4 Délai et durée de l'éruption

Le délai médian de survenue de l'éruption cutanée retardée était de 38 jours [18-106], et la durée médiane de l'éruption était de 26 jours [15-43]. Un traitement par dermocorticoïdes était prescrit dans 33/46 (71,7%) des cas.

Caractéristiques des éruptions cutanées <i>n (%)</i>	<u>Eruption cutanée =1</u>
Exanthème maculopapuleux	33 (57,9%)
Exanthème maculopapuleux avec éosinophilie	14 (24,6%)
DRESS syndrome	4 (7%)
Autres éruptions	6 (10,5%)
Surface cutanée médiane [IIQ]	60 [55-65] *
<u>Signes cliniques rapportés</u>	
Erythème	61 (100%)
Macules/ papules	53 (94,6%)
Nodules	1 (1,8%)
Vésicules	6 (11,8%)
Bulles/ décollement cutané	1 (2%)
Desquamation	7 (14,3%)
Pustules	1 (2%)
Purpura	3 (5,6%)
Œdème de la face	4 (7,5%)
Pseudo cocardes	1 (1,8%)
Adénopathies	3 (5,8%)
Prurit	33 (58,9%)
Hyperthermie > 38,5°C	4 (7,4%)
<u>Régions atteintes</u>	
Visage	13 (26%)
Cou	13 (26%)
Cuir chevelu	3 (6,3%)
Tronc	49 (86%)
Membres supérieurs	36 (67,9%)
Membres inférieurs	34 (64,2%)
Paumes	3 (5,9%)
Plantes	3 (5,9%)
Muqueuse génitale	1 (1,8%)
Muqueuse buccale	1 (1,8%)
Muqueuse anale	0
Grands plis	9 (17,3%)
Point d'injection du traitement	7 (13,7%)

Eosinophilie	18 (31,6%)
Valeur médiane éosinophilie (/mm³) [IIQ]	1250 [775-1750]
Atteinte viscérale	6 (10,7%)
Rénale	4 (7,1%)
Hépatique	2 (3,6%)
Cardiaque	2 (3,6%)
Avis dermatologique sollicité	43 (74,1%)
Grade maximal déclaré de l'éruption	9 (14,8%)
1	5 (55,6%)
2	2 (22,2%)
3	2 (22,2%)
Délai médian d'apparition (j) [IIQ]	38 [18-106]
Durée médiane éruption (j) [IIQ]	26 [15-43]
Dermocorticoïdes	33 (71,7%)

Tableau 3. Caractéristiques des éruptions

*Données disponibles chez 11/61 patients, IIQ : intervalle interquartile

5 Diagnostics des éruptions cutanées

5.1 Hypothèses diagnostiques

Parmi les 61 patients ayant présenté une éruption cutanée, le diagnostic retenu par les cliniciens était une toxidermie dans 23% des cas (14/61), une toxicité médicamenteuse dans 33% des cas (20/61), une dermatose inflammatoire dans 16% des cas (10/61) et un exanthème viral dans 2% des cas (1/61) (Figure 21). A noter que parmi les 20 patients dont le diagnostic retenu était une toxicité médicamenteuse, une résolution de l'éruption cutanée était observée chez 6 d'entre eux à l'arrêt du triméthoprime-sulfaméthoxazole. Ainsi on suspectait une toxicité au triméthoprime-sulfaméthoxazole dans 6/20 (30%) des toxicités, correspondant à 10% de l'ensemble des éruptions cutanées rapportées.

Parmi les dermatoses inflammatoires, il y avait 2 cas d'urticaire aigue superficielle, 3 cas d'eczéma, 1 cas de dermatose neutrophilique, 1 cas de vascularite cryoglobulinémique, 1 cas de prurigo et 1 cas de pityriasis lichénoïde.

Il n'y avait pas de diagnostic précis dans 26% des cas (16/61).

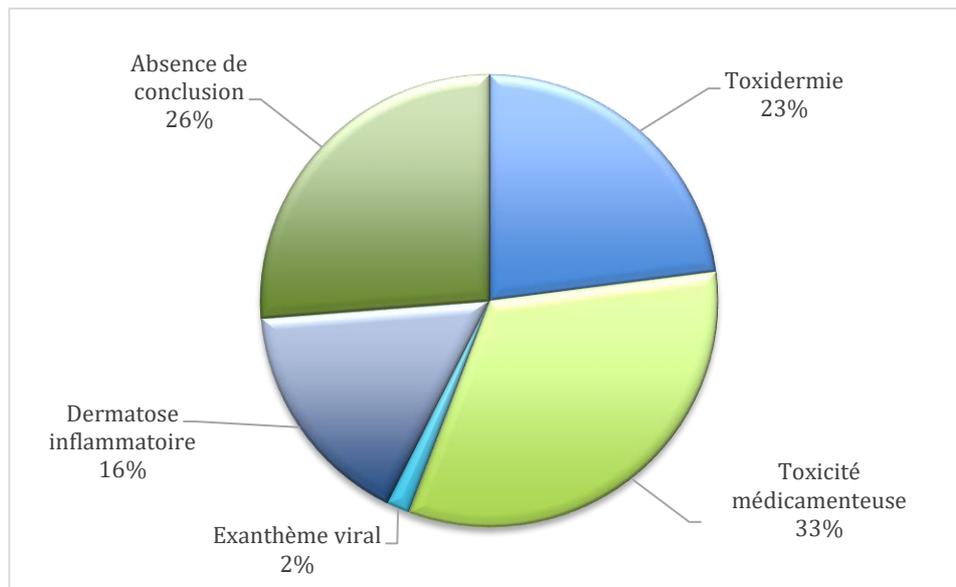


Figure 21. Diagnostics des éruptions

Deux patientes ayant contracté une éruption cutanée sont décrites ci-dessous en illustration. Une patiente sous carfilzomib-lenalidomide-isatuximab-dexaméthasone a présenté une éruption prurigineuse des deux membres inférieurs initialement, étiquetée de grade 1. Le traitement a été poursuivi puis l'éruption s'est aggravée et le diagnostic final de toxidermie au lenalidomide (EMP avec hyperéosinophilie) a été retenu (Figure 22). A l'inverse, une patiente sous daratumumab-lenalidomide-dexaméthasone a présenté un exanthème maculopapuleux sévère avec une forte suspicion de toxidermie. Le bilan et le suivi de la patiente ont permis de retenir le diagnostic de toxicité médicamenteuse par les cliniciens (Figure 23).



Figure 22. EMF avec hyperéosinophilie (toxidermie au lenalidomide)



Figure 23. Toxicité médicamenteuse sous DRd

5.2 Eruptions sans diagnostic précis

Parmi les patients atteints, dans 16/61 (26%) cas on retrouvait l'absence de conclusion sur le diagnostic. Les caractéristiques de ces éruptions ont été détaillées ci-dessous (Tableau 4). Chez 4/16 (25%) patients, un avis dermatologique a été sollicité, 5/16 (31%) patients ont été biopsiés, et 2/16 (12,5%) patients ont été testés en allergologie, avec un résultat négatif. Il s'agissait d'éruptions sans signe de gravité dans la grande majorité des cas et le traitement du MM a été poursuivi de façon identique chez 12/16 patients. On notait 2 patients avec une récurrence d'éruption à la reprise du traitement, résolutive sous dermocorticoïdes dans les 2 cas.

Caractéristiques des éruptions cutanées n (%)	<u>Absence de conclusion (n=16)</u>
Exanthème maculopapuleux	11 (68,8%)
Exanthème maculopapuleux avec éosinophilie	3 (18,7%)
Autres éruptions	2 (12,5%)
Surface cutanée médiane	40%*
<u>Signes cliniques rapportés</u>	
Erythème	16 (100%)
Macules/ papules	15 (93,7%)
Nodules	3 (18,7%)
Vésicules	3 (18,7%)
Bulles/ décollement cutané	1 (6,2%)
Desquamation	1 (6,2%)
Pustules	0
Purpura	0
Œdème de la face	0
Pseudo cocardes	0
Adénopathies	1 (6,2%)
Prurit	9 (56,2%)
Hyperthermie > 38,5°C	1 (6,2%)

<u>Régions atteintes</u>	
Visage	2 (12,5%)
Cou	1 (6,2%)
Cuir chevelu	0
Tronc	15 (93,8%)
Membres supérieurs	7 (43,8%)
Membres inférieurs	8 (50%)
Paumes	2 (12,5%)
Plantes	1 (6,2%)
Muqueuse génitale	0
Muqueuse buccale	0
Muqueuse anale	0
Grands plis	1 (6,2%)
Point d'injection du traitement	2 (12,5%)
Eosinophilie	3 (18,7%)
Valeur médiane éosinophilie (/mm3) [IIQ]	1300 [700-2000]
Atteinte viscérale	1 (6,2%)
Rénale	1 (6,2%)
Hépatique	0
Cardiaque	0
Avis dermatologique sollicité	4 (25%)
Grade maximal déclaré de l'éruption	3 (18,7%)
1	0
2	1
3	2
Délai médian d'apparition (j) [IIQ]	59 [21-253]
Durée médiane éruption (j) [IIQ]	17 [14-38]
Dermocorticoïdes	8 (50%)

Tableau 4. Caractéristiques des éruptions cutanées sans diagnostic précis

*donnée disponible chez un 1/16 patients, IIQ : intervalle interquartile

5.3 Classification des patients

A l'aide des informations recueillies au sein des dossiers des patients, le diagnostic rétrospectif de toxidermie était proposé selon plusieurs critères. Nous avons proposé une classification de ces patients en 3 groupes :

- Groupe 1 : Le patient atteint a bénéficié d'une exploration allergologique de la ou des molécule(s) suspecte(s). Au moins un test cutané est positif. Le diagnostic de toxidermie est ainsi formellement confirmé.
- Groupe 2 : Le patient atteint a bénéficié d'une exploration allergologique. Les tests cutanés sont négatifs. Le traitement du MM est repris avec réintroduction progressive des différentes molécules. Lors du test de réintroduction, le patient présente une récurrence de son éruption avec aggravation progressive en faveur d'une origine immuno-allergique.
- Groupe 3 : le patient atteint n'a pas bénéficié d'exploration allergologique. Le traitement du MM a été repris de manière identique après résolution de l'éruption. Suite à la reprise du traitement, le patient présente une récurrence de son éruption avec aggravation et extension des lésions.

Chez les patients ayant présenté une éruption sans diagnostic précis retenu, nous avons tenté de les reclasser selon leurs informations clinico-biologiques. De manière rétrospective, on suspectait ainsi 7/16 réactions de toxicité médicamenteuse, 4/16 toxidermies, et 5/16 éruptions dermatologiques non reliées au traitement, en particulier devant le délai d'apparition supérieur à 200 jours de l'initiation du traitement (rash viral par exemple). Les patients suspectés d'avoir présenté une toxidermie correspondaient au groupe 3 de notre classification détaillée ci-dessus.

6 Aspects histologiques

Parmi les patients ayant présenté une éruption cutanée, 21/61 (34,4%) ont bénéficié d'une biopsie cutanée. Concernant ces 21 patients, 5 patients avaient un diagnostic de toxicité médicamenteuse, 8 patients avaient une toxidermie, 3 patients avaient une dermatose inflammatoire (1 pityriasis lichénoïde, 1 vascularite cryoglobulinémique et 1 dermatose neutrophilique) et 5 patients n'avaient pas de diagnostic précis. Ainsi, parmi les 16 patients sans diagnostic précis, 5 (31%) ont bénéficié d'une biopsie

cutanée. Tous les patients biopsiés avaient un résultat anatomopathologique jugé par l'anatomopathologiste comme compatible avec une toxidermie. Les diagnostics énoncés ci-dessus étaient posés par les cliniciens. Le pattern histologique prédominant le plus fréquent était le pattern spongiotique (14/21 soit 67%), puis le pattern lichénien (4/21 soit 19%), puis le pattern de vasculite (2/21 soit 9%), et enfin le pattern psoriasiforme (1/21 soit 5%) (Figure 24 et Figure 25).

Spongiose	19 (90,5%)
Vacuolisation de la membrane basale	8 (38,1%)
Nécrose kératinocytaire	9 (42,9%)
Exocytose lymphocytaire	11 (52,4%)
IP lymphocytes	16 (76,2%)
IP éosinophiles	13 (61,9%)
IP PNN	6 (28,6%)
IP vasculite leucocytoclasique	1 (4,8%)
Eosinophiles	12 (57,1%)
PNN	7 (33,3%)
Extravasation des globules rouges	8 (38,1%)
Œdème dermique	2 (9,5%)
Pustules intra épidermiques	1 (4,8%)
Pustules sous cutanée	0
Incontinence pigmentaire	0
Orthokératose	9 (42,9%)
Parakératose	10 (47,6%)
Thrombi	1 (4,8%)

Figure 24. Description anatomo-pathologique des biopsies cutanées (n=21/61)

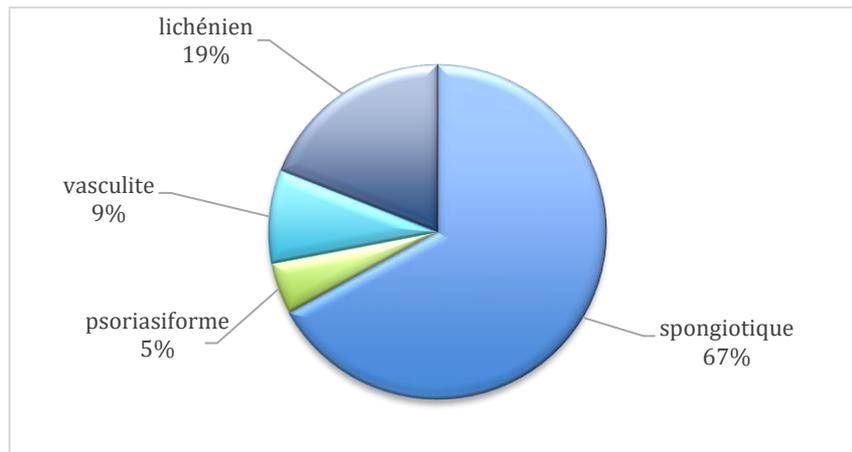


Figure 25. Patterns histologiques prédominants

7 Tests allergologiques

7.1 Description des résultats

Une exploration allergologique, dans le cadre d'une suspicion de toxidermie, était réalisée chez 19,7% (12/61) des patients atteints. Le délai médian de réalisation des tests par rapport à la fin de l'éruption était de 15 jours [7-31]. Aucun patient n'a présenté d'effet indésirable suites à la réalisation des tests. Le délai médian de reprise du traitement après réalisation des tests allergologiques était de 52 jours [44-62].

7.1.1 Tests cutanés

Parmi les patients testés, 42% (5/12) ont présenté au moins un test cutané positif parmi les patch-tests (PT), les prick tests, et les IDR. Un test cutané positif permettait de confirmer le mécanisme immuno-allergique de l'éruption cutanée.

Parmi les 5 patients testés positivement, c'est-à-dire les patients ayant un diagnostic de toxidermie confirmée, 2 patients étaient traités par VRd, 2 patients étaient traités par DVRd et 1 patient recevait carfilzomib-isatuximab-lenalidomide-dexaméthasone.

- Un patient sous VRd a présenté un test positif au bortezomib (PT)
- Un patient sous VRd a présenté un test positif au bortezomib (PT) et au valaciclovir (PT)
- Une patiente sous DVRd a présenté un test positif au bortezomib (IDR).
- Un patient sous DVRd a présenté un test positif à la calciparine (IDR).

- Une patiente sous Isatuximab-lenalidomide-carfilzomib-dexaméthasone a présenté un test positif au bortezomib (IDR).

Au total, suite aux tests cutanés, une toxidermie au bortezomib était confirmée dans 4 cas. A noter que 2 patients ont présenté des tests allergologiques positifs aux traitements prophylactiques (valaciclovir et calciparine).

7.1.2 Exploration allergologique complète

Pour rappel, une exploration allergologique complète comprend les tests cutanés ainsi que le test de réintroduction.

Parmi les 5/12 patients ayant présenté des tests cutanés positifs, un d'entre eux a présenté un test de réintroduction (TDR) positif au lenalidomide. Il s'agissait de la patiente sous Isatuximab-lenalidomide-carfilzomib-dexaméthasone avec tests cutanés positifs au bortezomib et négatifs au lenalidomide. Lors de la réintroduction du lenalidomide, la patiente a présenté de nouveau un exanthème maculopapuleux d'aggravation progressive. Il a ainsi été retenu chez cette patiente une allergie médicamenteuse au bortezomib et au lenalidomide.

Parmi les 7/12 (58,3%) patients avec des tests cutanés négatifs, 2 d'entre eux ont présenté un TDR positif permettant de conclure à une toxidermie. Une allergie au lenalidomide était retenue dans le 1^{er} cas et une suspicion d'allergie au bortezomib et/ou au lenalidomide était retenue dans le 2^{ème} cas.

Au total, parmi les patients testés en allergologie, 7/12 (58,3%) avaient une exploration allergologique positive.

7.2 Facteurs prédictifs de la réalisation d'une exploration allergologique

Tous les patients testés en allergologie avaient bénéficié d'un avis dermatologique préalablement (12/12 soit 100%). Les patients non testés avaient bénéficié d'un avis dermatologique dans 31/46 cas (67,4%). L'avis du dermatologue était associé de manière significative à la réalisation de tests allergologiques (Tableau 5).

Une éosinophilie était retrouvée chez 10/12 (83,3%) des patients testés, et chez 8/44 (18,2%) des patients non testés. La présence d'une éosinophilie était associée significativement à la réalisation d'explorations allergologiques.

Parmi les patients testés, 6/12 (50%) avaient bénéficié d'une biopsie cutanée de leur éruption. Parmi les patients non testés, 15/47 (31,9%) avaient bénéficié d'une biopsie cutanée. Il n'était pas retrouvé d'association significative entre la réalisation d'une biopsie cutanée et la réalisation de tests allergologiques.

	Patients testés (n=12)	Patients non testés (n=49)	P valeur
Avis dermatologique			
Oui	12 (100%)	31 (67,4%)	0.0251
Non	0	15 (32,6%)	
Biopsie cutanée			
Oui	6 (50%)	15 (31,9%)	0.3155
Non	6 (50%)	32 (68,1%)	
Eosinophilie			
Oui	10 (83,3%)	8 (18,2%)	<.0001
Non	2 (16,7%)	36 (81,8%)	

Tableau 5. Facteurs influençant la réalisation des tests

P valeur: Test de Fisher

8 Conséquences de l'éruption

8.1 Arrêt du traitement et survie sans progression

Parmi les 61 patients ayant présenté une éruption cutanée, 8 patients (13%) ont été contraints d'arrêter leur traitement de manière définitive. A propos de ces cas, la médiane de survie sans progression après arrêt du traitement était de 228 jours [75-429]. Un traitement alternatif était repris en cas de progression de la maladie.

8.2 Poursuite du traitement

Concernant les autres patients ayant présenté une éruption, 33/61 (54%) ont poursuivi leur traitement de manière identique (stratégie du « treating through »), 2/61 (3,3%) ont poursuivi leur traitement à posologie diminuée et pour 18/61 (29,5%) patients, le traitement a été suspendu puis repris après résolution de l'éruption cutanée.

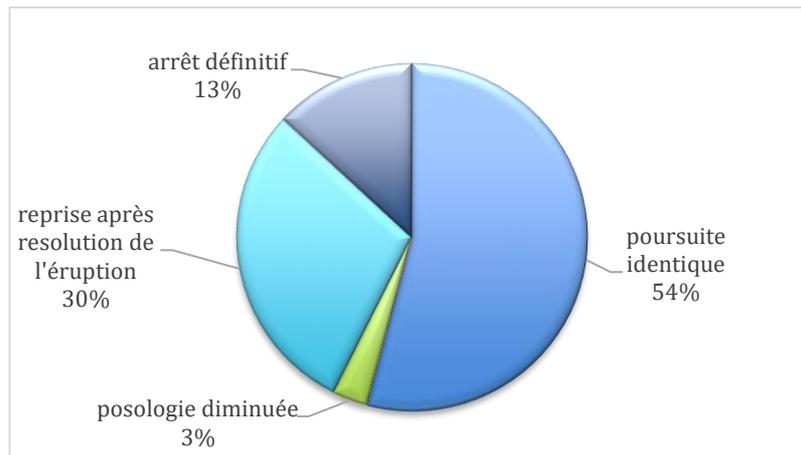


Figure 26. Impact sur le traitement du MM

Aucun patient n'est décédé suite à l'évènement dermatologique. Un patient est décédé d'une cause cardiovasculaire avant la reprise de son traitement.

8.3 Récidive de l'éruption

Quinze patients sur les 53 (28,3%) ayant poursuivi et/ou repris le traitement ont présenté une récurrence de l'éruption cutanée après reprise du traitement.

Parmi les patients testés en allergologie, 3 d'entre eux ont présenté une récurrence d'éruption au sein du service des maladies du sang, soit un TDR positif permettant de conclure à une toxidermie.

8.4 Réactions croisées

Un patient a présenté une réaction croisée. Il était traité en première ligne par VRd pour un MM IgA lambda, et a présenté un DRESS syndrome imputable au bortezomib (tests cutanés positifs). Le bortezomib a donc été contre indiqué de manière formelle. En 3^e ligne, un traitement par carfilzomib, pomalidomide et dexaméthasone a été introduit. Après un cycle de traitement, le patient a présenté un exanthème maculopapuleux sans signe de gravité. Le carfilzomib a été retenu comme la molécule la plus imputable. La reprise du pomalidomide s'est déroulée sans récurrence d'éruption, confirmant la responsabilité de la classe des inhibiteurs du protéasome.

8.5 Devenir des patients non testés en allergologie

Parmi les 61 patients atteints, 49 patients n'ont pas bénéficié d'une exploration allergologique. Quatre patients sur 49 (8%) ont arrêté de manière définitive le traitement du MM. Une poursuite du traitement du MM sans pause thérapeutique a été observée chez 31/49 patients (63%). Deux patients sur 49 (4%) ont poursuivi le traitement à posologie diminuée (1/2 dose) sur consignes des hématologues. Dans les 2 cas le traitement concerné par l'adaptation de dose était le lenalidomide. Dans le 1^{er} cas le traitement a été repris à pleine dose devant l'absence de récurrence de l'éruption. Dans le 2^e cas, une récurrence de l'éruption était observée responsable d'un arrêt de la molécule imputable. Une reprise du traitement après régression complète de l'éruption était observée dans 12/49 cas (24%). Une récurrence de l'éruption était rapportée dans 11/49 cas (22%) nécessitant l'arrêt du traitement de manière définitive dans 2 cas.

Trois patients récidivaient une éruption cutanée sans signe de gravité à chaque cure de lenalidomide. Le traitement était poursuivi sous couvert d'un traitement par antihistaminiques et dermocorticoïdes.

8.6 Statut du MM post-éruption

Chez les patients ayant présenté une éruption cutanée, le statut de leur maladie a été répertorié à la date de point au 1^{er} juin 2023, correspondant à l'arrêt du suivi des patients. Cette date de point était la même pour tous, par conséquent il n'était pas possible de faire une analyse de survie car les durées de suivi étaient différentes. On notait 23% (14/59) de patients en réponse complète, 27% (16/59) en très bonne réponse partielle, 22% (13/59) en réponse partielle, 10% (6/59) en stabilité de leur maladie et 18% (11/59) de patients en rechute.

Chez les patients sans éruption cutanée, au 1^{er} juin 2023, 32% (50/156) étaient en réponse complète, 32% (50/156) étaient en très bonne réponse partielle, 12% (19/156) étaient en réponse partielle et 9% (14/156) étaient en stabilité de leur maladie.

Discussion

L'objectif principal de notre étude était d'étudier en vie réelle la fréquence des éruptions cutanées retardées dans une population de patients traités pour un MM. La fréquence s'élevait dans notre étude à 27,6% des patients ayant bénéficié d'une thérapie combinée pour leur MM, parmi VRd, DVRd, DRd et leurs apparentés. Parmi ces éruptions, on dénombrait 23% de toxidermies, 33% de toxicités médicamenteuses et dans 26% des cas le diagnostic précis n'était pas renseigné. Parmi les patients atteints, 13% ont arrêté définitivement leur traitement, un tiers des patients a bénéficié d'une interruption-reprise du traitement et la moitié des patients a poursuivi de manière identique le traitement sans interruption. Lors du suivi, 28% des patients ayant poursuivi et/ou repris le traitement ont présenté une récurrence de l'éruption cutanée après la reprise du traitement. Parmi les facteurs de risque de développer une éruption cutanée retardée, il semblerait que plus l'âge est élevé en début de traitement, plus le risque de développer une éruption est élevé. Le type de MM, le sexe, les antécédents d'allergie médicamenteuse n'étaient pas des facteurs de risque retrouvés dans notre étude. Les associations de traitements bortezomib-thalidomide-dexaméthasone (VTd) et daratumumab-carfilzomib-dexaméthasone (DKd) apparaissaient moins fréquemment associées à des éruptions cutanées retardées par rapport aux autres combinaisons. Parmi les patients atteints, environ 20% avaient bénéficié d'une exploration allergologique. Plus de la moitié des patients testés (58%) avaient une exploration positive. Le délai médian de réalisation des tests par rapport à la fin de l'éruption était rapide (2 semaines). Le délai médian de reprise du traitement après réalisation des tests allergologiques était de 52 jours. La présence d'une éosinophilie et d'une expertise dermatologique étaient des facteurs prédictifs de la réalisation d'une exploration allergologique, à l'inverse de la réalisation d'une biopsie cutanée.

La fréquence des éruptions cutanées retardées mise en évidence dans notre étude est cohérente avec les données de la littérature. On retrouve dans les différentes séries une fréquence s'échelonnant de 8 à 18% sous bortezomib (14,15) à 56% sous lenalidomide (13). L'incidence globale des éruptions cutanées de tout grade sous lenalidomide était de 27% selon l'étude de Tinsley et al(9), et de 27,2% selon l'étude de Nardone et al(10), de manière similaire à nos résultats. Ainsi, plusieurs études dans

la littérature évaluent l'incidence et les grades des effets indésirables dermatologiques, en particulier sous lenalidomide. Cependant, ces études s'intéressent au lenalidomide en monothérapie dans la majorité des cas, car il est administré seul dans le traitement des syndromes myélodysplasiques ou dans certains types de lymphomes (9,10). Dans le cas du MM, il est le plus souvent prescrit en association pour réaliser des combinaisons de 2 ou 3 molécules. A la différence de celles citées ci-dessus, notre étude s'est intéressée aux associations de traitements comprenant le lenalidomide et non au lenalidomide seul. On ne note donc pas d'augmentation significative de la fréquence des éruptions dans le cadre des associations de traitement par rapport à ce qui est décrit dans les études. Le délai médian de survenue de l'éruption par rapport à l'initiation du traitement était de 38 jours [18-106] soit de 5,4 semaines. Dans la littérature, sous lenalidomide seul, le délai de survenue s'étalait entre 2 et 4 semaines (10).

Le pourcentage de toxidermies semble sous-estimé dans la littérature. Celles-ci sont peu rapportées et il s'agit principalement de cas cliniques isolés (17–22). On retrouve un taux élevé de toxidermies dans notre étude (23%), ce qui à notre connaissance n'a jamais été mis en évidence. De plus, parmi les 26% d'éruptions sans diagnostic précis, il est probable que des toxidermies soient présentes. En effet, nous avons tenté de reclasser ces patients selon leurs informations clinico-biologiques. Concernant les 2^e et 3^e groupes, détaillés dans les résultats, les arguments en faveur d'une toxidermie étaient : un exanthème maculopapuleux diffus, un bilan biologique perturbé (en particulier éosinophilie, insuffisance rénale aigue, cholestase et cytolyse hépatiques, perturbation des marqueurs cardiaques), une histologie cutanée compatible avec le diagnostic de toxidermie, un délai d'apparition de l'éruption < 8 semaines). A l'inverse, le diagnostic de toxicité était suspecté par le clinicien principalement sur le caractère récurrent de l'éruption, avec amélioration des lésions lors des périodes de pause du traitement, et récurrence lors de la reprise de celui-ci. Il ne s'y associait pas d'anomalie biologique. Le délai pouvait dépasser 8 semaines. Lors du reclassement de ces patients sans diagnostic précis, nous avons suspecté que 4 éruptions étaient en faveur d'une toxidermie, suggérant un taux plus élevé de toxidermies dans notre étude. Parmi l'ensemble des éruptions cutanées décrites, on retrouvait 25% d'exanthèmes maculopapuleux avec éosinophilie, soit un taux non négligeable. Il s'agit donc d'un évènement fréquent qui classiquement s'intègre dans

les critères de définition d'une toxidermie (DRESS syndrome), même s'il n'est pas obligatoire. Historiquement, la graduation des exanthèmes était fondée sur le pourcentage de surface corporelle atteinte, et impliquait une réaction allergique à une substance incriminée (9). Le mécanisme immunologique n'est pas pris en compte dans la notion de grade. Pour rappel, les critères de graduation des exanthèmes sont actuellement régis par *the National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) (annexe 1). Il est important de ne pas considérer toute éruption comme une réaction de toxicité médicamenteuse. Il faut savoir reconsidérer le diagnostic devant une évolution clinico-biologique défavorable d'une éruption évaluée de grade 1 ou 2 (Figure 22 et Figure 23). La notion de grade développé par le CTCAE apparaît peu adaptée pour le diagnostic de toxidermie.

La fréquence des éruptions de haut grade soit grade ≥ 3 était de 3,6 % dans l'étude de Nardone et al, et entre 1 et 6 % dans l'étude de Tinsley et al.(9,10). Dans notre étude elle était inférieure à 1 %, mais évaluée chez seulement 15% des patients (9/61). En revanche, 39% des patients atteints avaient au moins un signe de gravité clinique et/ou biologique parmi la présence de bulles, purpura, œdème du visage, surface cutanée atteinte > 50%, hyperthermie >38,5°C, atteinte des muqueuses, adénopathies, atteinte viscérale, et éosinophilie. Plus d'un tiers des patients présentaient un ou plusieurs signes de gravité, contrastant de façon majeure avec le taux d'éruption de haut grade rapportée dans la littérature. Cette donnée illustre que la notion de grade utilisée en oncologie ne prend pas en compte les signes de gravité considérés pour le diagnostic de toxidermie par les dermatologues. Le mécanisme immuno-allergique semble sous-estimé au profit d'un classement en grade qui apparaît peu adapté au regard de nos résultats. Un DRESS syndrome débutant peut se manifester comme une éruption de grade 1-2, puis va progressivement s'aggraver si les signes de gravité ne sont pas pris en compte en plus de la surface corporelle atteinte. A noter que le syndrome de Stevens-Johnson qui est une toxidermie sévère pouvant mettre en jeu le pronostic vital, est considéré de fait de grade 1 si uniquement la surface corporelle atteinte est prise en compte, car elle correspond ici à moins de 10% (24). Cela démontre que devant l'apparition d'une éruption cutanée, il est essentiel de rechercher les signes de gravité cliniques (annexe 4) et biologiques orientant vers un mécanisme immunoallergique (éosinophilie, perturbations du bilan rénal, hépatique et cardiologique en particulier). Dans notre étude, la surface cutanée

médiane était de 60% chez les patients atteints. Cette valeur est élevée mais ne reflète pas la réalité devant le taux de 20% de données disponibles pour ce paramètre. Cela peut être expliquée par le fait que cette donnée est relevée chez les patients les plus graves.

Notre étude souligne l'importance du dermatologue dans la prise en charge des éruptions. En effet, des cas d'urticaire aiguë, d'eczéma, de vascularite, de prurigo, de dermatose neutrophilique et de pityriasis lichénoïde ont été rapportés. Une éruption cutanée retardée apparue au cours du suivi peut en effet correspondre à une autre dermatose inflammatoire et ne pas répondre à la question d'une toxicité médicamenteuse ou d'une toxidermie. Le rôle du dermatologue est ainsi prépondérant afin de discuter les diagnostics différentiels potentiels. C'est aussi grâce à l'expertise dermatologique que les patients sont sélectionnés pour bénéficier de tests allergologiques.

La biopsie n'était pas un élément discriminant pour orienter le diagnostic vers une toxicité ou une toxidermie. Dans la majorité des cas, elle était non spécifique. A priori selon notre observation, il n'existe pas d'intérêt majeur à réaliser ce geste en cas d'apparition d'un exanthème maculopapuleux, en dehors de la présence de lésions élémentaires pustuleuses, bulleuses ou purpuriques, pouvant orienter vers un diagnostic différentiel précis. Selon l'étude de Ortonne (40), certaines réactions cutanées médicamenteuses montrent des aspects peu spécifiques. C'est notamment le cas de l'exanthème maculopapuleux, où la biopsie cutanée montre en règle un simple infiltrat lymphocytaire péri-capillaire. Il est presque impossible de faire le diagnostic différentiel entre un exanthème maculopapuleux, un DRESS syndrome et un exanthème viral. L'intérêt de l'histologie est, dans ce cas, d'éliminer certains diagnostics différentiels (40).

Les tests allergologiques ont été réalisés chez 20% des patients. Ces patients ont été sélectionnés par les cliniciens devant la présence de signe(s) de gravité, et sur avis dermatologique. Dans notre étude, la présence d'une éosinophilie et d'une expertise dermatologique était associée significativement à la réalisation d'explorations allergologiques. Plus de la moitié des tests sont revenus positifs, ce qui témoigne de leur rentabilité lorsque les patients sont sélectionnés. Les tests allergologiques se discutent au cas par cas et ne doivent en aucune façon être généralisés à l'ensemble des patients présentant une éruption cutanée. Nous insistons

sur la réintroduction qui est indispensable et fait partie de l'exploration allergologique à part entière. En effet, 3/12 soit $\frac{1}{4}$ des patients testés avaient un TDR positif ayant permis de conclure à une toxidermie. Chez les patients ayant bénéficié d'une exploration allergologique, le délai médian de réalisation des tests cutanés était de 2 semaines dans notre étude. Actuellement, il est recommandé de réaliser des tests cutanés au plus tôt 4 à 6 semaines après la résolution de l'éruption, et de préférence dans l'année qui suit (36). Dans l'étude de Choi et al, on retrouvait également un délai de 2 semaines pour la réalisation de patch-tests dans le cadre d'une suspicion d'un SJS au bortezomib. Les PT étaient revenus positifs dans cette étude (17). Ce délai raccourci pouvait être relié à la nécessité de traiter sans tarder le MM sous-jacent. Cependant, il peut être source d'erreurs dans l'exploration allergologique avec apparition de faux négatifs ou faux positifs. Si un DRESS syndrome est suspecté, le délai pour la réalisation des tests cutanés est allongé à 6 mois (36). A noter que dans notre étude, il n'était pas éthique pour le patient de suspendre le traitement pendant 6 mois, devant le risque majeur de progression de la maladie. Par ailleurs, avant la réalisation des tests, le patient doit normalement être naïf de corticostéroïdes depuis minimum 1 mois pour la fiabilité des tests cutanés (41). Les patients atteints de MM bénéficient tous d'un traitement par corticostéroïdes, et celui-ci apparaît dans la majorité des cas le moins imputable par rapport aux autres molécules (inhibiteur de protéasome, « imids », anticorps anti-CD38). Selon Barbaud et al, le traitement immunomodulateur et/ou immunosuppresseur doit être arrêté 1 mois avant, de façon similaire aux corticostéroïdes. En pratique, certains patients poursuivaient parfois une des molécules, soit parce qu'elle n'avait pas été suspendue initialement car faiblement imputable, soit parce qu'elle avait été réintroduite prudemment par le clinicien ou fortuitement par le patient, sans récurrence d'éruption. Cependant, il a été montré que les tests allergologiques, et plus précisément les patch-tests étaient valides sous immunosuppresseurs (42,43). Des tests positifs sont possibles dans les situations où le traitement immunosuppresseur et/ou immunomodulateur ne pourrait être interrompu, comme cela était le cas dans notre étude (44). La problématique de la réalisation de tests cutanés est le délai de réalisation des ceux-ci. Les cliniciens n'ont parfois pas connaissance de l'intérêt des tests, et le traitement doit être suspendu malgré une maladie active. Cette période avec absence de traitement est source d'inquiétude pour le patient et son entourage, d'autant plus que le risque de retard à la prise en charge n'est pas négligeable. Ce délai peut notamment retarder une

autogreffe de CSH. Concernant la sécurité des tests, la réalisation de tests allergologiques ne semble pas être à l'origine d'effet indésirable grave. Il n'a pas été relevé de complications suite à la réalisation de ces tests.

Il est important de prendre en compte dans l'analyse des médicaments imputables aux éruptions cutanées, les traitements introduits à visée prophylactique. Le triméthoprime-sulfaméthoxazole et le valaciclovir sont les molécules les plus fréquemment prescrites. Ils peuvent être responsables de toxicité cutanée et de toxidermie et ne doivent pas être négligés dans l'enquête médicamenteuse. Dans notre étude, grâce aux tests allergologiques, nous avons prouvé l'imputabilité du valaciclovir dans un cas de toxidermie et celle de la calciparine dans un autre cas. A noter que les tests allergologiques négatifs sont aussi importants que les tests positifs car ils permettent de réautoriser l'administration des médicaments et ne pas contre indiquer à tort une molécule, en particulier ces traitements à visée prophylactique (antibiotiques, anticoagulants etc.). En outre, le triméthoprime-sulfaméthoxazole était à l'origine de nombreuses toxicités cutanées (10% de l'ensemble des éruptions cutanées).

Nous avons mis en évidence un cas de réaction allergique croisée dans la catégorie des inhibiteurs du protéasome. Le patient avait présenté une toxidermie au bortezomib puis au carfilzomib, contre indiquant cette classe médicamenteuse. A notre connaissance, il n'existe pas dans la littérature de données sur les réactions croisées de cette classe médicamenteuse. Cette observation souligne l'importance de réaliser des tests allergologiques à plus grande échelle. Lorsqu'une toxidermie est suspectée, il paraît essentiel de tester au moins une autre molécule des classes thérapeutiques concernées, afin de détecter précocement un profil de réactions croisées et d'adopter une stratégie thérapeutique personnalisée.

La définition du terme rash n'est pas bien précisée dans la littérature. Dans l'étude de Facon et al, le terme « rash » comprend toutes les manifestations cutanées diverses, et inclue notamment la notion de prurit seul, de purpura, ou d'urticaire superficielle sans caractériser précisément le mécanisme. Cette notion explique la fréquence élevée d'évènements indésirables cutanés sous lenalidomide parfois retrouvée (56%) (13). Dans notre étude, par exemple, la notion de prurit sans autre lésion élémentaire n'était pas prise en compte dans le recueil des patients. A la différence de l'ensemble des études de la littérature, nous avons catégorisé de

manière précise les différentes éruptions cutanées avec une analyse sémiologique détaillée.

En dehors de l'âge à l'initiation du traitement, plus avancé chez les patients atteints, il n'y avait pas de différence entre les patients développant une éruption ou non. La polymédication et la présence de modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sont responsables d'un plus grand nombre d'effets indésirables chez les personnes âgées (45). Il faut ainsi redoubler de prudence chez les patients âgés de plus de 65 ans. L'antécédent d'allergie médicamenteuse n'était pas en lien avec l'apparition d'une éruption selon notre analyse statistique. Cela peut s'expliquer par le fait que chez la majorité des patients, la notion d'allergie médicamenteuse correspondait à une forte suspicion d'allergie, mais non confirmée par une exploration allergologique. Au total, il n'était pas retrouvé de profil particulier de patient à risque de développer une éruption cutanée retardée selon le type de MM, les antécédents d'allergie médicamenteuse, et les différentes combinaisons de traitement du MM. En effet, lorsque le test statistique était réalisable, il n'était pas mis en évidence de différence significative parmi les différentes combinaisons thérapeutiques. Ainsi, il n'existait pas un risque plus élevé de présenter une éruption cutanée, que le patient soit traité par VRd, DVRd ou DRd.

La stratégie du « treating through » correspond à la poursuite du traitement jugé imputable malgré la présence d'une éruption cutanée installée. Dans notre étude, elle a été réalisée chez plus de la moitié des patients. Selon la littérature, cette stratégie est réservée aux éruptions dites « non sévères », définies par un exanthème maculopapuleux sans signes de gravité (atteinte muqueuse, lésions bulleuses, atteinte sévère du visage, pustules extensives, douleur cutanée, asthénie sévère, lésions atypiques) (46). Elle est de plus en plus utilisée dans l'idée d'une écologie médicamenteuse, en particulier dans la classe des antibiotiques, afin de limiter les résistances causées par des changements fréquents d'antibiothérapies (47). Cette stratégie vise à être utilisée dans la gestion des toxicités de grade 1, cependant elle n'est pas adaptée aux toxidermies avec un risque réel d'aggravation de l'éruption.

Il s'agit de la première étude en vie réelle étudiant les effets indésirables dermatologiques dans une population de patients traités pour un MM. Notre étude s'est concentrée sur une pathologie précise, le MM, et s'est intéressée à de multiples associations de traitements et non à une molécule précise, ce qui diffère des

précédentes études et témoigne de son originalité. Une des forces de cette étude est l'effectif élevé de patients. Nous avons présenté une cohorte homogène de patients suivis pour un MM, dans un centre unique, traduisant une similarité de l'ensemble des protocoles thérapeutiques utilisés. Ainsi l'algorithme thérapeutique était identique pour chaque patient. Par ailleurs, un suivi exhaustif et standardisé des dossiers des patients a été réalisé. Les informations ont été recueillies de manière prospective. Ainsi, toutes les éruptions cutanées ont été répertoriées grâce à cette méthodologie. La réalisation des tests allergologiques était conforme aux recommandations, et la méthodologie était robuste bien que pour certaines molécules nous avons peu de recul sur les tests allergologiques.

Cette étude présente cependant des faiblesses. Les diagnostics de toxidermies et de leurs formes cliniques, ainsi que la liste des traitements imputables sont laissés à l'appréciation des praticiens ayant pris en charge les patients, en l'absence de critères standardisés de certitude pour le diagnostic de toxidermie ou de toxicité au moment de l'évènement. Concernant la méthode, l'effectif total de patients était élevé, cependant, le nombre de patients atteints ayant présenté des signes de gravité d'éruption était trop faible pour réaliser une analyse statistique. On ne peut pas affirmer que la présence de signes de gravité était prédictive d'une exploration allergologique. De plus, certaines combinaisons de traitements n'ont pas pu être incluses dans l'analyse des facteurs de risque d'apparition d'un exanthème, en raison de l'effectif réduit de patients sous ces traitements. Par ailleurs, étant donné son caractère rétrospectif, cette étude a été confrontée à des données manquantes (caractéristiques cliniques précises des éruptions pour tous les patients et hypothèses diagnostiques). Enfin, le suivi des patients était hétérogène, et les patients bénéficiaient chacun de traitements différents, ne permettant pas la réalisation d'une étude de survie dans ce contexte.

Conclusion

Notre étude a confirmé la fréquence élevée des effets indésirables cutanés sous VRd et apparentés et a mis en évidence un taux non négligeable de suspicion de toxidermies. En raison du nombre croissant de prescriptions de VRd et apparentés pour le traitement du MM, la capacité de ces traitements à induire des effets indésirables cutanés sévères doit être prise en considération. Il n'a pas été mis en évidence un profil de patient ou une présentation clinique particulière pouvant prédire le type d'effet indésirable dermatologique et sa sévérité. Les tests allergologiques apparaissent comme utiles au diagnostic du mécanisme immunoallergique et doivent être discutés au cas par cas chez des patients sélectionnés, mais ne doivent cependant pas retarder la poursuite du traitement du MM. Enfin, Il faut rester vigilant face à l'interprétation et à la classification des éruptions selon les grades de sévérité de la CTCAE. Des études complémentaires avec une approche prospective sont nécessaires afin de mieux appréhender les éruptions cutanées sous VRd et apparentés et d'aider le clinicien à réaliser une prise en charge standardisée.

Liste des tableaux

Tableau 1. Cas de toxidermies sévères (MM sous traitement).....	13
Tableau 2. Caractéristiques des patients atteints et non atteints.....	35
Tableau 3. Caractéristiques des éruptions	40
Tableau 4. Caractéristiques des éruptions cutanées sans diagnostic précis.....	44
Tableau 5. Facteurs influençant la réalisation des tests	49

Liste des figures

Figure 1. Molécules thérapeutiques utilisées dans le traitement du MM	8
Figure 2. Combinaisons thérapeutiques actuelles dans le traitement du MM.....	8
Figure 3. Protocole de traitement intensif du MM	9
Figure 4. Protocole de traitement continu du MM	10
Figure 5. Toxicité médicamenteuse et toxidermie	11
Figure 6. Hypersensibilité immédiate et retardée	14
Figure 7. EMP (Service de Dermatologie – CHU Lille)	16
Figure 8. DRESS syndrome (Service de Dermatologie – CHU Lille).....	18
Figure 9. Pustules lors d'une PEAG (Service de Dermatologie – CHU Lille).....	19
Figure 10. EPF (Service de Dermatologie – CHU Lille).....	20
Figure 11. Syndrome de Lyell (Service de Dermatologie – CHU Lille)	21
Figure 12. Exploration allergologique selon le mécanisme d'hypersensibilité	26
Figure 13. Patch-tests (Service de Dermatologie - CHU Lille).....	27
Figure 14. Prick tests positifs au produit n°2 (Service de Dermatologie - CHU Lille)	27
Figure 15. IDR positive produit n°1, dilution D1 et D2 (Service de Dermatologie - CHU Lille).....	28
Figure 16. Diagramme de flux	30
Figure 17. Répartition des types de myélome chez les patients atteints	32
Figure 18. Répartition des types de myélome chez les patients non atteints	32
Figure 19. Caractéristiques des éruptions cutanées.....	36
Figure 20. Éruption maculopapuleuse (Service de dermatologie - CHU Lille).....	37
Figure 21. Diagnostics des éruptions	41
Figure 22. EMP avec hyperéosinophilie (toxidermie au lenalidomide)	42
Figure 23. Toxicité médicamenteuse sous DRd	42
Figure 24. Description anatomo-pathologique des biopsies cutanées (n=21/61)	46
Figure 25. Patterns histologiques prédominants.....	47
Figure 26. Impact sur le traitement du MM	50

Références

1. Cowan AJ, Green DJ, Kwok M, Lee S, Coffey DG, Holmberg LA, et al. Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review. *JAMA*. 1 févr 2022;327(5):464-77.
2. Arnulf B. [Multiple bone myeloma]. *Rev Prat*. janv 2013;63(1):101-8.
3. Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, Rawla P, Vakiti A, Kolhe R, et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Med Sci Basel Switz*. 20 janv 2021;9(1):3.
4. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. nov 2014;15(12):e538-548.
5. Moreau P, Kumar SK, San Miguel J, Davies F, Zamagni E, Bahlis N, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol*. mars 2021;22(3):e105-18.
6. Joseph NS, Kaufman JL, Dhodapkar MV, Hofmeister CC, Almaula DK, Heffner LT, et al. Long-Term Follow-Up Results of Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone Induction Therapy and Risk-Adapted Maintenance Approach in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 juin 2020;38(17):1928-37.
7. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *HemaSphere*. févr 2021;5(2):e528.
8. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mai 2005;23(15):3412-20.
9. Tinsley SM, Kurtin SE, Ridgeway JA. Practical Management of Lenalidomide-Related Rash. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. juin 2015;15 Suppl:S64-69.
10. Nardone B, Wu S, Garden BC, West DP, Reich LM, Lacouture ME. Risk of rash associated with lenalidomide in cancer patients: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. août 2013;13(4):424-9.
11. Paner A, Okwuosa TM, Richardson KJ, Libby EN. Triplet therapies - the new standard of care for multiple myeloma: how to manage common toxicities. *Expert Rev Hematol*. déc 2018;11(12):957-73.

12. Imbesi S, Allegra A, Calapai G, Musolino C, Gangemi S. Cutaneous adverse reactions to lenalidomide. *Allergol Immunopathol (Madr)*. févr 2015;43(1):88-91.
13. Facon T, Venner CP, Bahlis NJ, Offner F, White DJ, Karlin L, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 1 juill 2021;137(26):3616-28.
14. Kane RC, Farrell AT, Sridhara R, Pazdur R. United States Food and Drug Administration approval summary: bortezomib for the treatment of progressive multiple myeloma after one prior therapy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 mai 2006;12(10):2955-60.
15. Villarrubia B, Betlloch I, Mataix J, Lucas A, Botella C. Bortezomib-associated rash: a new recognizable and avoidable side-effect. *Br J Dermatol*. avr 2007;156(4):784-5.
16. Weiss L, Gary D, Swern AS, Freeman J, Sugrue MM. Real-world analysis of the Celgene Global Drug Safety database: early discontinuation of lenalidomide in patients with myelodysplastic syndromes due to non-serious rash. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:1355-60.
17. Choi GS, Lee HS, Kim HK. A case of bortezomib (Velcade)-induced Stevens-Johnson syndrome confirmed by patch test. *Asia Pac Allergy*. avr 2021;11(2):e17.
18. Osada SI, Sato T. Drug-induced Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms Caused by Lenalidomide: Case Report and Review of the Literature. *Acta Derm Venereol*. 28 mai 2021;101(5):adv00468.
19. Shanbhag A, Pritchard ER, Chatterjee K, Hammond DA. Highly Probable Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms Syndrome Associated With Lenalidomide. *Hosp Pharm*. juin 2017;52(6):408-11.
20. Allegra A, Alonci A, Penna G, Russo S, Gerace D, Greve B, et al. Stevens-Johnson syndrome after lenalidomide therapy for multiple myeloma: a case report and a review of treatment options: SJS and lenalidomide. *Hematol Oncol*. mars 2012;30(1):41-5.
21. Fang B, Song Y, Ma J, Zhao RC. Severe Epidermal Necrolysis after Bortezomib Treatment for Multiple Myeloma. *Acta Haematol*. 2007;118(2):65-7.
22. Eo WK, Kim SH, Cheon SH, Lee SH, Jeong JS, Kim YS, et al. Toxic epidermal necrolysis following thalidomide and dexamethasone treatment for multiple myeloma: a case report. *Ann Hematol*. avr 2010;89(4):421-2.
23. Dispenza MC. Classification of hypersensitivity reactions. *Allergy Asthma Proc*. 1 nov 2019;40(6):470-3.
24. Ahmed AM, Pritchard S, Reichenberg J. A review of cutaneous drug eruptions. *Clin Geriatr Med*. mai 2013;29(2):527-45.
25. Machoń N, Lewandowska J, Zdanowska N, Placek W, Owczarczyk-Saczonek A. Cutaneous Adverse Drug Reactions (CADRs)-Statistical Analysis of the Causal

Relationship between the Drug, Comorbidities, Cofactors, and the Cutaneous Reaction-A Single-Centered Study. *Int J Environ Res Public Health*. 29 juin 2022;19(13):7982.

26. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol*. mars 2007;156(3):609-11.
27. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol*. mai 2013;68(5):693.e1-14; quiz 706-8.
28. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol*. mai 2013;68(5):709.e1-9; quiz 718-20.
29. Lee JW, Lee SR, Kim MJ, Cho S, Youn SW, Yang MS, et al. Skin manifestations and clinical features of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective multicentre study of 125 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. sept 2022;36(9):1584-92.
30. Mesli F, Dumont M, Soria A, Groh M, Turpin M, Voiriot G, et al. Benralizumab: A potential tailored treatment for life-threatening DRESS in the COVID-19 era. *J Allergy Clin Immunol Pract*. sept 2021;9(9):3529-3531.e1.
31. Gottlieb M, Figlewicz MR, Rabah W, Buddan D, Long B. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: An emergency medicine focused review. *Am J Emerg Med*. juin 2022;56:1-6.
32. Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Chosidow O. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *Lancet Lond Engl*. 28 oct 2017;390(10106):1996-2011.
33. Lebrun-Vignes B. [The organization of pharmacovigilance in France, in Europe and worldwide - From label to delivery of an innovative treatment: what a journey! (3)]. *Med Sci MS*. mars 2019;35 Hors série n° 1:37-9.
34. Michael. Méthode française d'imputabilité médicamenteuse, dite méthode Bégaud [Internet]. Centre Régional de Pharmacovigilance du Nord-Pas-de-Calais. 2014 [cité 13 juill 2023]. Disponible sur: <https://pharmacovigilance-npdc.fr/enseignement-formation-pharmacologie/imputabilite-medicamenteuse-begaud/>
35. Haynes D, Ortega-Loayza AG. Adverse cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs. *Clin Dermatol*. 2020;38(6):712-28.
36. Barbaud A, Castagna J, Soria A. Skin tests in the work-up of cutaneous adverse drug reactions: A review and update. *Contact Dermatitis*. mai 2022;86(5):344-56.
37. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Bircher A, Bruze M, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. *Contact Dermatitis*. oct 2015;73(4):195-221.

38. Bourrain JL. [Methodology for rapid readout tests]. *Ann Dermatol Venereol*. 2009;136(8-9):661-7.
39. Aberer W, Kränke B. Provocation tests in drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am*. août 2009;29(3):567-84.
40. Ortonne N. Histopathologie des réactions cutanées médicamenteuses. *Ann Pathol*. févr 2018;38(1):7-19.
41. Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A, European Society of Contact Dermatitis. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis*. déc 2001;45(6):321-8.
42. Wee JS, White JML, McFadden JP, White IR. Patch testing in patients treated with systemic immunosuppression and cytokine inhibitors. *Contact Dermatitis*. mars 2010;62(3):165-9.
43. Rosmarin D, Gottlieb AB, Asarch A, Scheinman PL. Patch-testing while on systemic immunosuppressants. *Dermat Contact Atopic Occup Drug*. 2009;20(5):265-70.
44. Dezoteux F, El Mesbahi S, Tedbirt B, Grosjean J, Gautier S, Lannoy D, et al. Immunomodulatory and/or immunosuppressive drugs should not be stopped prior to skin tests for the assessment of drug allergy. *Br J Dermatol*. avr 2022;186(4):742-4.
45. Carroll C, Hassanin A. Polypharmacy in the Elderly-When Good Drugs Lead to Bad Outcomes: A Teachable Moment. *JAMA Intern Med*. 1 juin 2017;177(6):871.
46. Trubiano JA, Soria A, Torres MJ, Trautmann A. Treating Through Drug-Associated Exanthems in Drug Allergy Management: Current Evidence and Clinical Aspects. *J Allergy Clin Immunol Pract*. août 2021;9(8):2984-93.
47. Trautmann A, Benoit S, Goebeler M, Stoevesandt J. « Treating Through » Decision and Follow-up in Antibiotic Therapy-Associated Exanthemas. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(6):1650-6.

Annexe

Annexe 1 : Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Grade	Example	Description (CTCAE) ^a	LEN Label Recommendations ^{1,27}	Published Recommendations	
1		<10% of BSA		No action recommended	Treat with topical corticosteroids and oral antihistamines until resolves ^{6,8,25}
2		10% to 30% of BSA		Consider interruption or discontinuation	Treat with topical corticosteroids and oral antihistamines until resolves or Grade ≤1; consider dose interruption for intolerable Grade 2 rash ^{6,8,25}
3		>30% of BSA		Consider interruption or discontinuation	Treat with oral antihistamines or oral corticosteroids until resolves or Grade ≤1; consider dose interruption ^{8,25}
4	Photo not available	Might have life-threatening consequences that require urgent intervention		Permanent discontinuation	No additional published recommendations
Stevens-Johnson Syndrome		<10% of BSA; separation of dermis		Permanent discontinuation	No additional published recommendations
Toxic Epidermal Necrolysis		>30% of BSA; separation of dermis		Permanent discontinuation	No additional published recommendations

Abbreviations: BSA = body surface area; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; LEN = lenalidomide.

^aBecause several distinct types of rash are designated within the CTCAE version 4, these descriptions have been generalized according to Grade.

Annexe 2 : Score RegiSCAR de validation rétrospective de DRESS syndrome



Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS)



Score de validation rétrospective de DRESS

	NON	OUI	INCONNU
Fièvre ≥ 38,5°C	-1	0	-1
Adénopathies < 1 cm, sur au moins 2 sites	0	1	0
Hyperéosinophilie , si leucocytes < 4000/mm ³ : 700-1499/μL 10-19,9% ≥ 1500/μL ≥ 20%		1 2	
Lymphocytes atypiques	0	1	0
Eruption débutant < 21 jours avant l'hospitalisation	Exclusion		Exclusion
Eruption > 50% de la surface corporelle	0	1	0
Eruption évocatrice de DRESS c'est-à-dire présence d'au moins 2 critères parmi les suivants : - Présence d'un purpura - Œdème du visage ou des extrémités - Desquamation épaisse, psoriasiforme - Infiltration cutanée	-1	1	0
Histologie évocatrice de DRESS	-1	0	0
Atteinte systémique : - Foie : ALAT > 2 N ou phosphates alcalines > 1,5 N sur deux prélèvements consécutifs à ≥ 48 heures d'intervalle, sans autre étiologie évidente. - Rein : Créatininémie > 1,5 N ou protéinurie > 1g/24 heures sur deux prélèvements consécutifs à ≥ 48 heures d'intervalle, sans autre étiologie évidente. - Poumons : Radiographie, gazométrie artérielle, fibroscopie bronchique ou lavage broncho-alvéolaire anormal, sans autre étiologie évidente. - Cœur, muscles, pancréas - Autre : par exemple système nerveux central, splénomégalie, ...		1 point si 1 organe 2 points si > 1 organe	
Résolution en ≥ 15 jours	-1	0	-1
PCR et/ou sérologies : - Hépatites A, B et C - EBV, CMV - Mycoplasme, chlamydia - Facteurs anti-nucléaires - Hémocultures (réalisées dans les 3 premiers jours d'hospitalisation)	0 0 0 0 0	-1 -1 -1 -1 -1	0 0 0 0 0
> 4 examens parmi les précédents réalisés et négatifs	0	1	0

Interprétation

Score < 2 : DRESS exclu
Score 2-3 : DRESS possible
Score 4-5 : DRESS probable
Score > 5 : DRESS certain

Annexe 3 : Méthode française d'imputabilité médicamenteuse, dite méthode Bégaud

Tableau 1 : Critères définissant l'imputabilité chronologique d'un médicament

Critères chronologiques	
Délai de survenue de l'effet indésirable par rapport à la prise médicamenteuse	Très suggestif (<i>choc anaphylactique</i>)
	Incompatible (<i>délai insuffisant, effet avant la prise de médicament</i>)
	Compatible (<i>tous les autres cas</i>)
Evolution de l'effet indésirable à l'arrêt du médicament (<i>dechallenge</i>)	Suggestive (<i>régression à l'arrêt</i>)
	Non concluante (<i>régression retardée, favorisée par un traitement, recul insuffisant, évolution inconnue, médicament poursuivi, lésions irréversibles ou décès</i>)
	Non suggestive (<i>absence de régression d'un événement réversible, régression malgré la poursuite du médicament</i>)
Nouvelle administration du médicament (<i>rechallenge</i>)	Positive (<i>récidive de l'événement à la réintroduction</i>)
	Non faite
	Négative (<i>absence de récurrence de l'événement à la réintroduction</i>)

Tableau 2 : Définition du score d'imputabilité chronologique en fonction des 3 critères

	Délai de survenue	Très suggestif			Compatible			Incompatible
		R+	R0	R-	R+	R0	R-	
Evolution	Suggestive	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
	Non concluante	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
	Non suggestive	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

Tableau 3 : Critères définissant l'imputabilité sémiologique d'un médicament

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

Tableau 4 : Définition du score d'imputabilité sémiologique en fonction des 4 critères

		Explication pharmacodynamique ou facteur favorisant			Autres situations		
Test spécifique		L+	L0	L-	L+	L0	L-
Diagnostics	Non	S3	S3	S1	S3	S2	S1
différentiels	Oui	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

Tableau 5 : Association des critères chronologiques C et sémiologiques S en score d'imputabilité I

		Sémiologie		
		S1	S2	S3
Chronologie	C0	I0	I0	I0
	C1	I1	I1	I2
	C2	I1	I2	I3
	C3	I3	I3	I4

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

Tableau 6 : Définition du score d'imputabilité extrinsèque

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 sémiologie 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

Tableau 7 : Définition des scores d'imputabilité intrinsèque et extrinsèque selon la méthode Bégaud

Imputabilité chronologique	Imputabilité sémiologique	Imputabilité intrinsèque (d'après C et S)	Imputabilité bibliographique (extrinsèque)
C0 : Incompatible		I0 : Incompatible	B0 : non décrit (recherche exhaustive)
C1 : Douteuse	S1 : Douteuse	I1 : Douteuse	B1 : non décrit
C2 : Plausible	S2 : Plausible	I2 : Plausible	B2 : non notoire
C3 : Vraisemblable	S3 : Vraisemblable	I3 : Vraisemblable	B3 : notoire
		I4 : Très vraisemblable	

C : Chronologique, S : Sémiologique

Annexe 4 : Signes de gravité cliniques d'une éruption cutanée

Signes de gravité cliniques
Extension rapide de l'éruption/ extension > 50% de la surface cutanée
Hyperthermie > 38,5°C
Douleurs intenses
Bulles / décollements cutanés / signe de Nikolsky
Lésions muqueuses (buccales, génitales, conjonctivales)
Œdème ferme du visage/ extrémités
Purpura
Adénopathies/ hépatosplénomégalie

AUTEUR : CHAVERON-CAULLET Marie

Date de Soutenance : 17/10/2023

Titre de la Thèse : Etude de fréquence et caractérisation des éruptions cutanées retardées chez les patients traités pour un myélome multiple par thérapie combinée

Thèse - Médecine - Lille 2023

Cadre de classement : Dermatologie et vénéréologie

Mots-clés : myélome multiple, éruption cutanée, toxidermie, tests allergologiques

Contexte : *Les traitements du myélome multiple (MM) se sont considérablement améliorés avec l'apparition de nouvelles molécules. Dans les essais, les éruptions cutanées retardées sont fréquentes et mal décrites. Ces événements peuvent être à l'origine d'ajustements thérapeutiques pouvant conduire à l'arrêt des traitements, et donc conditionner le pronostic. La question du profil et du mécanisme de ces éruptions est régulièrement posée. L'objectif principal était l'étude de la fréquence et de la caractérisation des éruptions cutanées retardées chez les patients traités pour un MM en vie réelle. Les objectifs secondaires étaient l'étude des facteurs de risque d'apparition d'une éruption cutanée, l'intérêt d'une exploration allergologique et les conséquences sur le projet thérapeutique du patient.*

Matériel et Méthodes : *Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective, menée au sein du CHU de Lille, centre universitaire référent pour la prise en charge du MM, permettant l'étude d'une population homogène de patients traités par bortezomib (Velcade®) -lenalidomide (Revlimid®) -dexaméthasone (VRd), daratumumab-VRd (DVRd) ou DRd. Les patients étaient identifiés à l'aide d'un registre pharmaco-clinique exhaustif regroupant les dispensations de traitements à dotation hospitalière entre juillet 2018 et avril 2023. Une analyse descriptive de la population d'étude a été réalisée afin d'étudier la fréquence des éruptions cutanées, leurs caractéristiques cliniques et l'intérêt des tests allergologiques en particulier.*

Résultats : *276 patients avaient reçu une dispensation de traitement à dotation hospitalière parmi VRd, DVRd et DRd. Parmi ces 276 patients, 221 patients étaient inclus dans notre étude. Parmi eux, 61 patients (27,6%) ont présenté une éruption cutanée retardée au cours de leur suivi. On dénombrait 23% de toxidermies, 33% de toxicités médicamenteuses et dans 26% des cas le diagnostic précis n'était pas renseigné. Les tests allergologiques ont été réalisés chez 20% des patients et étaient positifs dans 58% des cas. Il n'était pas retrouvé de profil particulier de patient à risque de développer une éruption cutanée retardée selon le type de MM, les antécédents d'allergie médicamenteuse, et les différentes combinaisons de traitement du MM.*

Conclusion : *Notre étude a confirmé la fréquence élevée des effets indésirables cutanés sous VRd et apparentés et a mis en évidence un taux non négligeable de suspicions de toxidermies. Les tests allergologiques apparaissent comme utiles au diagnostic du mécanisme immunoallergique et doivent être discutés au cas par cas chez des patients sélectionnés, mais ne doivent cependant pas retarder la poursuite du traitement du myélome multiple. Enfin, Il faut rester vigilant face à l'interprétation et à la classification des éruptions selon les grades de sévérité. Des études complémentaires avec une approche prospective sont nécessaires afin de mieux appréhender les éruptions cutanées sous VRd et apparentés.*

Composition du Jury :

Président : Madame le Professeur Delphine STAUMONT-SALLE

Assesseurs : Monsieur le Professeur Salomon MANIER

Madame le Docteur Morgane NUDEL

Monsieur le Docteur Damien LANNON

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Frédéric DEZOTEUX