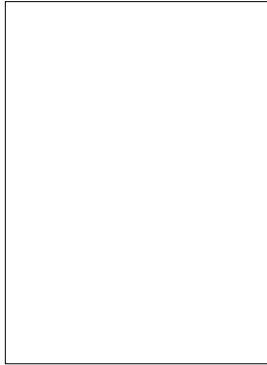


Diagnostic de l'allergie aux médicaments
John Libbey Eurotext, Paris © 2005, pp.



15

Indications et contre-indications des tests cutanés dans les toxidermies

Évelyne COLLET

Service de Dermatologie, CHU de Dijon

Les tests cutanés (prick-tests, intradermoréactions, patch-tests, photopatch-tests) sont de plus en plus utilisés comme outils de diagnostic dans l'exploration des toxidermies de mécanisme immuno-allergique. La diversité sémiologique des accidents cutanés médicamenteux, la connaissance souvent imparfaite de leur physiopathologie et le grand nombre de molécules en cause rendent leur standardisation difficile. Dans certaines circonstances, le bilan allergologique doit être contre-indiqué ou simplement reporté. C'est le cas lorsque les règles de « bonne pratique » des tests ne peuvent être respectées ou quand l'exploration allergologique de la toxidermie s'avère inutile ou dangereuse pour le malade.

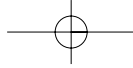
Les contre-indications à la pratique des tests cutanés [1,2]

Le respect des contre-indications des tests cutanés garantit la fiabilité de l'enquête allergologique. Il permet d'éviter un grand nombre de faux négatifs et faux positifs. L'objet de ce chapitre n'est pas de détailler la méthodologie des tests cutanés. Quelques règles méritent toutefois d'être rappelées :

- Les patch-tests ne peuvent être effectués en cas d'application préalable d'une corticothérapie locale, d'immunosuppresseurs locaux (tacrolimus...) ou d'une photothérapie UVA ou UVB (arrêt > 30 jours). Leur fiabilité est discutable si le malade est sous corticothérapie générale (> 20 mg prednisone/jour), ciclosporine (arrêt > 48 h) ou autres immunosuppresseurs.
- Les prick-tests et IDR sont ininterprétables en cas de dermographisme ou chez les patients sous antihistaminiques.
- Aucun test ne doit s'effectuer sur une peau lésée, sauf dans le cas où l'on souhaite tester le patient sur l'ancien site de la toxidermie afin d'augmenter la sensibilité des tests (érythèmes pigmentés fixes).
- Les conditions optimales de réalisation des tests médicamenteux sont entre 6 semaines après la fin de l'éruption et avant 6 mois.
- Il est impossible de tester en IDR un médicament n'existant pas sous forme injectable, stérile et agréée à usage humain (pas de préparation « artisanale »).
- Une lecture codifiée et standardisée des tests est indispensable pour comparer les résultats notamment lors d'études multicentriques (cotation de l'*International Contact Dermatitis Research Group* pour les patch-tests de 0 à +++ , mesure de la papule et de l'érythème pour les prick-tests et les IDR).

Il nous semble également logique de refuser un bilan allergologique dans les cas suivants :

- lorsque la dermatose initiale n'est pas identifiée, n'a pas été constatée par un médecin et que l'on ne dispose d'aucun renseignement sur la chronologie des prises médicamenteuses ;
- lorsque les différentes séquences de lecture des tests, y compris les lectures tardives, ne peuvent être respectées ;
- chez des malades non informés du risque de réactions systémiques lors de la réalisation d'IDR, *a fortiori* de tests de réintroduction ;
- chez les malades refusant d'être hospitalisés alors que l'exploration de la toxidermie semble présenter un risque vital.



Certaines éruptions d'origine médicamenteuse ne nécessitent pas d'explorations allergologiques

Les intolérances à l'aspirine et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens [3-8]

L'apparition ou l'aggravation d'une urticaire après prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (principalement de type anti-cox 1) ou d'aspirine sont fréquentes. Ces accidents surviennent après la prise de différentes classes d'AINS ce qui plaide en faveur d'un mécanisme pharmacologique et non immuno-allergique. Le blocage de la voie COX par les AINS provoque une dérivation vers la voie de la lipoxigénase et la production de leucotriènes (LTC₄, LTD₄, LTE₄) à l'origine des manifestations cutanées et/ou respiratoires. Plusieurs études démontrent la bonne tolérance des anti-inflammatoires de type anti-cox 2 sélectifs chez les malades ayant présenté urticaire et/ou angioedèmes sous AINS [4-7]. La récurrence des symptômes est observée dans environ 10 % des cas après réintroduction du nimésulide ou du méloxicam, beaucoup plus rarement s'il s'agit du rofécoxib ou du célécoxib (0 % à 2 %) [5-7]. Ces molécules représentent donc des alternatives thérapeutiques intéressantes, actuellement limitées par l'arrêt récent de commercialisation du rofécoxib (Vioxx®). Les tests cutanés sont inutiles dans l'exploration de ces accidents médicamenteux.

Les angioedèmes (urticaires profondes) sous inhibiteurs de l'enzymes de conversion et sous antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans)

Les angioedèmes touchent environ 0,1% à 0,5% des malades sous enzymes de conversion (IEC). Ils apparaissent surtout dans la région céphalique et s'associent parfois à des asthmes ou des détresses respiratoires graves. Le diagnostic peut être tardif dans les formes mineures souvent trompeuses ou lorsque le médicament a été introduit plusieurs années avant le début des signes cliniques. La fréquence et la sévérité des angioedèmes sous IEC sont indépendantes de l'indication, du sexe, de l'âge ou de la posologie. Ils sont plus fréquents chez les sujets noirs. Leur mécanisme est pharmacologique et non immuno-allergique, faisant intervenir une baisse de la dégradation de la bradykinine, normalement assurée par l'enzyme de conversion

de l'angiotensine, donc une augmentation de son taux sérique. Certains sujets génétiquement prédisposés ont une sensibilité accrue des récepteurs à la bradykinine. Par ailleurs, une voie mineure de catabolisme de la bradykinine est assurée une enzyme : la carboxypeptidase N responsable de la formation des Arg-bradykinines aux effets biologiques comparables à la bradykinine. Près de la moitié des malades présentant des angioedèmes sous IEC ont un déficit enzymatique du catabolisme des Arg-bradykinines [9].

Des manifestations d'angioedèmes identiques, mais moins fréquentes, sont décrites avec les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (ARA II ou sartans) [10,11]. Leur mécanisme n'est pas encore élucidé puisqu'ils n'entraîneraient pas d'accumulation des bradykinines. Il était jusqu'à présent déconseillé de substituer les IEC par les ARA II en cas d'angioedèmes, la récurrence étant observée dans près d'un tiers des cas. Récemment, certaines études ont montré que la persistance des symptômes après remplacement des IEC par les ARA II était très rare et que la réintroduction des sartans pouvait être proposée sous surveillance [14,15].

Quelles soient induites par les IEC, les ARA II, ou d'autres médicaments à visée cardio-vasculaire (fibrinolytiques), ces urticaires profondes ne peuvent être explorées par des tests cutanés.

Les urticaires induites par le bupropion (Zyban®) [16-19]

Antidépresseur analogue d'amphétamine le bupropion est utilisé dans le sevrage tabagique. Ce médicament est inducteur de maladies sériques avec fièvre, arthralgies, myalgies et exanthème maculo-papuleux [19]. Urticaires et d'angioedèmes ont été plus récemment décrits [16-18]. Ces manifestations paraissent liées à la libération d'histamine et de neuromédiateurs et non à un mécanisme IgE dépendant. Feys et coll. ont récemment montré que les tests cutanés retardés et immédiats étaient inopérants dans l'exploration de ces accidents médicamenteux [16].

Autres éruptions d'origine médicamenteuse

Les tests cutanés n'ont également aucune place dans la prise en charge des dermatoses non immuno-allergiques ou des dermatoses auto-immunes induites par les médicaments (lupus, dermatoses bulleuses auto-immunes...). Leur intérêt dans l'exploration des vascularités semble très restreint. Ils sont inutiles dans le bilan d'un prurit généralisé sans lésion dermatologique suspecté d'origine médicamenteuse [19].

Les tests cutanés médicamenteux prédictifs sont inutiles, voire dangereux [20]

Les tests cutanés ne doivent pas être proposés si le médicament n'a jamais été pris par le malade. Ces tests prédictifs exposent au risque d'induction d'une sensibilisation active. Ils sont inutiles si le patient n'a jamais été en contact avec la molécule en cause. Leur négativité peut faussement rassurer le prescripteur. Ils ne sont pas justifiés par l'existence d'un terrain atopique qui n'est pas un facteur de risque d'allergie médicamenteuse. Les tests prédictifs aux produits de contraste iodés ou gadolinés n'ont aucun intérêt pour dépister les allergies immédiates chez des sujets n'ayant jamais fait d'accident lors d'examens avec injection, les patients signalant des antécédents de dermite de contact à la polyvinylpyrrolidone ou réputés allergiques aux poissons ou crustacés. En revanche, l'exploration allergologique doit être systématique chez les sujets ayant présenté des accidents lors d'examens avec injection de PCI (étude CIRTACI proposée par la Société française de Radiologie).

Des tests médicamenteux précédant l'introduction d'un médicament peuvent s'envisager si la molécule introduite est susceptible de donner des réactions croisées avec un médicament auquel est déjà sensibilisé le malade. C'est par exemple le cas des anaphylaxies aux curarisants. Tout accident survenant au cours d'une anesthésie générale (AG) doit bénéficier d'un bilan allergologique comportant des IDR à tous les curarisants. Des allergies croisées entre ces molécules sont notées dans environ 70 % des cas. Le choix du curarisant lors d'une AG ultérieure sera fait en fonction des résultats des IDR.

Chaque indication de tests cutanés médicamenteux doit être discutée [21-23]

Certains tests comme les IDR ou les tests de provocation sont potentiellement dangereux et réalisables en milieu hospitalier seulement. Ils doivent donc être proposés après une enquête minutieuse et après avoir répondu aux interrogations suivantes :

- le médicament est-il réellement indispensable ?
- le médicament peut-il facilement être remplacé ?
- l'éviction simple ne serait-elle pas suffisante ?

Les tests cutanés doivent être interrompus dès qu'apparaît une réaction positive ce qui diminue le risque de réactivation de l'éruption initiale (il est par exemple déconseillé de confirmer en IDR un résultat de prick-test positif).

Certaines toxidermies graves doivent être explorées avec prudence. Les prick-tests au cours des réactions anaphylactiques sévères sont débutés avec des médicaments très dilués (10^{-3}). Pour A. Barbaud et coll., les IDR ne doivent pas être proposées dans l'exploration des syndromes de Stevens Johnson ou de Lyell et des vascularités s'accompagnant d'une leucocytoclasie histologique.

Certains médicaments sont à l'origine de faux positifs en tests épicutanés ou en IDR liés à leurs propriétés irritantes (pH) ou directement histaminolibératrices. C'est le cas par exemple de certains curarisants lorsqu'ils sont testés à des concentrations supérieures à 10^{-2} en IDR (Tracrium®, Mivacron®), à la spiramycine ou à l'odensétron injectable. En patch-tests, les médicaments contenant lauryl sulfate de sodium, le misoprostol, la colchicine donnent également des faux positifs. La publication de recommandations cliniques pour la pratique des tests cutanés médicamenteux basées sur des groupes de témoins négatifs permet d'éviter ces faux positifs.

Quelles sont les indications des tests dans les toxidermies ?

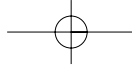
Il serait assez tentant de proposer des tests cutanés dans l'exploration de toute toxidermie en excluant les situations que nous venons d'évoquer. La sensibilité de l'exploration varie en fonction de la sémiologie de l'accident médicamenteux et du médicament exploré. Il est inutile de rappeler l'importance des prick-tests et IDR dans les accidents d'hypersensibilité immédiate, notamment aux bêta-lactamines. Les patch-tests sont particulièrement intéressants dans l'exploration de certaines toxidermies comme les exanthèmes maculo-papuleux (EMP), les eczémas généralisés par réactivation systémique, les érythrodermies, la PEAG, le DRESS, l'érythème pigmenté fixe (surtout si les tests sont faits sur le site de la toxidermie), les photosensibilités en effectuant des photopatch-tests. Au cours des syndromes de Lyell et de Stevens Johnson, des vascularités, des urticaires, les tests épicutanés semblent moins rentables.

Certains médicaments sont « bons répondeurs » lors des tests cutanés. C'est le cas des bêta-lactamines et céphalosporines, de la pristinamycine, de la carbamazépine, du tétrazépan, de la pseudo-éphédrine, des héparines fractionnées ou non fraction-

née, des corticoïdes ou du diltiazem. Dans ces situations, la réalisation des tests permet d'étayer l'imputabilité d'une molécule

Références

1. Collet E, Didier AF. Ce qu'il ne faut pas faire en dermato-allergologie. *Cours du GERDA*. Paris : John Libbey Eurotext, 2003.
2. Barbaud A, Béné MC, Faure G, Schmutz JL. Tests cutanés dans l'exploration des toxidermies supposées de mécanisme immuno-allergique. *Bull Acad Natle Med* 2000; 184:47-63.
3. Cousin F, Phillips K, Larbre JP, Catelain A, Favier B, Nicolas JF. Urticaires médicamenteuses. *Ann Dermatol Vénérool* 2001; 128:1166-73.
4. Valero A, Baltasar M, Enrique E, Pau L, Dordal MT, Cistero A, Marti E, Picado C. NSAID-sensitive patients tolerate rofecoxib. *Allergy* 2002; 57:1214-6.
5. Senna G, Bilo MB, Antonicelli L, Schiappoli M, Crivellaro MA, Bonadonna P, Dama AR. Tolerability of three selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, meloxicam, celecoxib and rofecoxib in NSAID-sensitive patients. *Allerg Immunol* 2004; 36: 215-8.
6. Perrone MR, Artesani MC, Viola M, Gaeta F, Caringi M, Quarantino D, Romano A. Tolerability of rofecoxib in patients with adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a study of 216 patients and literature review. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;132:82-6.
7. Bavbek S, Celik G, Ozer F, Mungan D, Misirligil Z. Safety of selective COX-2 inhibitors in aspirin/nonsteroidal anti-inflammatory drug-intolerant patients: comparison of nimesulide, meloxicam, and rofecoxib. *J Asthma* 2004; 41: 67-75.
8. Sanchez-Borges M, Caballero Fonseca F, Capriles-Hulett A. Tolerance of nonsteroidal anti-inflammatory drug-sensitive patients to the highly specific cyclooxygenase 2 inhibitors rofecoxib and valdecoxib. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94:34-8.
9. Ducroix JP, Outurquin S, Benabes-Jezraoui B, Gras V, Chaby G, Strunski V, et al. Angioedema and angiotensin converting enzyme inhibitors: a report of 19 cases. *Rev Med Intern* 2004; 25:501-6.
10. Dykewicz MS. Cough and angioedema from angiotensin-converting enzyme inhibitors: new insights into mechanisms and management. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4:267-70.
11. Agostoni A, Cicardi M. Drug-induced angioedema without urticaria. *Drug Saf* 2001; 24:599-606.
12. Sondhi D, Lippmann M, Murali G. Airway compromise due to angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: clinical experience at a large community teaching hospital. *Chest* 2004; 126:400-4.
13. Warriar MR, Copilevitz CA, Dykewicz MS, Slavin RG. Fresh frozen plasma in the treatment of resistant angiotensin-converting enzyme inhibitor angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92:573-5.
14. Cicardi M, Zingale LC, Bergamaschini L, Agostoni A. Angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor use: outcome after switching to a different treatment. *Arch Intern Med* 2004; 164:910-3.
15. Gavras I, Gavras H. Are patients who develop angioedema with ACE inhibition at risk of the same problem with AT1 receptor blockers? *Arch Intern Med* 2003; 163:240-1.
16. Fays S, Trechot P, Schmutz JL, Cuny JF, Truchetet F, Barbaud A. Bupropion and generalized acute urticaria: eight cases. *Br J Dermatol* 2003; 148:177-8.
17. Chiaverini C, Baldin B, Chichmanian RM, Ortonne JP, Lacour JP. Bupropion (Zyban®) induced urticaria: 2 cases. *Ann Dermatol Vénérool* 2003; 130:208-9.
18. Loo WJ, Alexandroff A, Flanagan N. Bupropion and generalized acute urticaria: a further case. *Br J Dermatol* 2003; 149:660.
19. Yolles J.C., Armenta W.A., Alao A.O., Serum sickness induced by bupropion. *Ann Pharmacother* 1999; 33:931-3.



20. Dewachter P, Trechot P, Mouton-Faivre C. Allergie à l'iode: le point sur la question. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005; 24:40-52.
21. Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel M, Bircher A. European Society of Contact Dermatitis. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001, 45;321-8
22. Barbaud A. Les tests cutanés dans l'investigation des toxidermies: de la physiopathologie aux résultats des investigations. *Thérapie* 2002, 57; 258-262.
23. Ponvert C. Les réactions d'hypersensibilité immédiates aux bêtalactamines. *Séminaire d'immunologie clinique et d'allergologie. Antibiotiques : intolérance ou allergie*. Paris: John Libbey Eurotext, 2002:88-94.

