

Exanthèmes et éruptions urticariennes: Quel bilan effectuer?

AGeMIG

22 mars 2018

Philip Taramarcaz



Nosologie des éruptions cutanées

- Exanthèmes
 - **exanthèmes roséoliformes** ou rubéoliformes: petites macules rosée, pales bien séparée
 - **exanthèmes morbilliformes**: maculo-papuleux rouge pouvant confluer, intervalles de peau saine
 - **exanthèmes scarlatiniformes**: plaquards rouge sans intervalles de peau saine, desquamation
- Purpura
- Angiomes et télangiectasies
- Urticaires
- Erythèmes vasomoteurs
 - couperose
 - érythème pudique
- Erythèmes de cause externe:
 - piqures insectes
 - photosensibilité
 - brûlures thermiques ou caustiques
- Erythrodermie

Etiologie des érythèmes

- Enfants: viroses +++, toxidermies
- Adultes: toxidermie, viroses, MST, auto-immun

Etiologie des érythèmes

- Les arguments en faveur d'une atteinte virale sont :
 - le contexte épidémique
 - la notion de contagion
 - la fièvre
 - un syndrome grippal
 - un énanthème
 - la présence d'adénopathies
 - l'absence de prurit

- Les arguments en faveur d'une cause médicamenteuse ou toxiques sont :
 - le polymorphisme de l'éruption
 - l'éosinophilie sanguine
 - l'introduction d'un médicament 5 à 14 jours avant l'éruption
 - l'amélioration après l'arrêt du médicament imputé
 - le prurit

Allergies médicamenteuses

- Définition

Nomenclature révisée allergologie
(EAACI 2014)

Manifestations cliniques d'hypersensibilité



Allergiques

IgE-dépendantes

Non allergiques

Non IgE-dépendantes

Mécanisme immunologique prouvé

Ac et/ou lymphos T dirigés contre le médicament ou ses métabolites

La règle des 7

- Une sensibilisation primaire à un médicament prend souvent 7 jours avant que l'exanthème n'apparaisse.
- Une aggravation de l'exanthème peut être vue jusqu'à 7 jours après l'arrêt du médicament incriminé. (NB: ne pas arrêter un nouveau médicament en cas d'aggravation dans les 7 jours après l'arrêt du médicament incriminé).
- Un exanthème peut apparaître jusqu'à 7 jours après l'arrêt du médicament.

Sur diagnostic des allergies médicamenteuses?

⇒ Très souvent sur-diagnostiquées:

- Diagnostic présent sur un dossier....retranscrit
Anamnèse datant de longues années, petite enfance
- Seuls 17,5 % sont prouvés
(Benhamed Arch Intern Med 2005)
- Seuls 1,85% des patients réagissent à la pénicilline si on leur en donne malgré un épisode ou anamnèse positive antérieure....
(Apter JACI 2004)

Sous diagnostic des allergies médicamenteuses?

⇒ Parfois sous-diagnostiquées

- Seuls 10-15% des effets indésirables des patients hospitalisés sont déclarés (*Classen JAMA 1991*)

Imputabilité extrinsèque

imputabilité sémiologique

Notoriété / Probabilité

Aspect clinique	Part des causes médicamenteuses	Délai caractéristique	Risque vital	Médicaments inducteurs
Éruption érythémateuse (maculo-papuleuse)	Enfant : 10–20 % Adulte : 50–70 %	4–15 jours	0	β-lactamines, sulfamides, antituberculeux, anticomitiaux
Urticaire	<10 %	<2 h	0	Pénicillines, produits de contraste iodé, IEC, AINS
Photosensibilité	Majoritaire (?)	Tous délais pour médicament quelques heures à jours après exposition solaire	<1 %	Cyclines, quinolones, phénothiazines, amiodarone, méladinine
Anaphylaxie	30 %	Minutes, heures	5 %	Curarisants, pénicilline
Éruptions pustuleuses (PEAG)	70–90 %	<4 jours	2–5 %	Aminopénicillines, pristinamycine, diltiazem
« Syndrome d'hypersensibilité »	70–90 %	2–6 semaines	5–10 %	Anticomitiaux, sulfamides, IEC, minocycline, allopurinol
Syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell-NET	70–90 %	7–21 jours	20–25 %	Sulfamides AB, anticomitiaux, AINS oxycams, allopurinol, névirapine

Imputabilité intrinsèque

Imputabilité chronologique: délais, réintroduction, évolution

Aspect clinique	Part des causes médicamenteuses	Délai caractéristique	Risque vital	Médicaments inducteurs
Éruption érythémateuse (maculo-papuleuse)	Enfant : 10–20 % Adulte : 50–70 %	4–15 jours	0	β-lactamines, sulfamides, antituberculeux, anticomitiaux
Urticaire	<10 %	<2 h	0	Pénicillines, produits de contraste iodé, IEC, AINS
Photosensibilité	Majoritaire (?)	Tous délais pour médicament quelques heures à jours après exposition solaire	<1 %	Cyclines, quinolones, phénothiazines, amiodarone, méladinine
Anaphylaxie	30 %	Minutes, heures	5 %	Curarisants, pénicilline
Éruptions pustuleuses (PEAG)	70–90 %	<4 jours	2–5 %	Aminopénicillines, pristinamycine, diltiazem
« Syndrome d'hypersensibilité »	70–90 %	2–6 semaines	5–10 %	Anticomitiaux, sulfamides, IEC, minocycline, allopurinol
Syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell-NET	70–90 %	7–21 jours	20–25 %	Sulfamides AB, anticomitiaux, AINS oxicams, allopurinol, névirapine

Sévérité des allergies médicamenteuses

Formes peu sévères

- Urticaires angioedèmes
- Exanthèmes maculo-papuleux
- Erythèmes pigmentés fixes
- Réactions de photosensibilité

Formes sévères

- Choc anaphylactique, œdème laryngé
- DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) DIHS
- AGEP (Acute generalized exanthematous pustulosis)
- Syndrome de Lyell, Stevens-Johnson, TEN (toxic epidermal necrolysis)
- Vascularites

Urticaire-Angioedème

Urticaire :

- Eruption maculo-papulaire prurigineuse, plaques, mobiles et fugace. Pas d'atteinte épidermique.
- Si présence de lésions urticariennes fixes et non prurigineuses penser à une vascularite (Mc Duffy p.ex)
- Angioedème: œdème du derme et de l'hypoderme

Physiopathologie :

- Allergie IgE médiée (type I)
- Maladie sérique (type III)
- Histamino-libération non spécifique (alimentaire, médicamenteuse)
- Inhibition enzymatique (COX-1/AcA) et AINS
- Inhibition de la kinase II (IEC)

Urticaire



Angioedème



Angioedème isolé

Penser au déficit en C1 inhibiteur
Dosage du complément (C4)

Syndrome	Dosage			
	CI-INH (concentration sérique)	CI-INH (fonction)	C4	C1q
Angioedème héréditaire type I	Diminuée	Diminuée	Diminué	Normal
Angioedème héréditaire type II	Normale ou augmentée	Diminuée	Diminué	Normal
Angioedème héréditaire type III	Normale	Normale	Normal	Normal
Angioedème sur déficit acquis en CI-INH	Normale ou diminuée	Diminuée	Diminué	Diminué ou rarement normal

Bilan et ttt durant la crise d'urticaire

- **Aucun bilan paraclinique dans l'urticaire aigue**

- **Anti-H1 à haute dose po pendant 72 h**

Levoceterizine (Xyzal®) 5 mg 2/j P.O. pendant 3-5 j

Desloratadine (Aerius®) 5 mg 2/j P.O. pendant 3-5 j

Bilastine (Bilaxten®) 20 mg 3/j P.O. pendant 3-5 j

- pas d'intérêt d'associer différents anti-H1
- pas d'utilité d'associer des corticostéroïdes

Bilan si urticaire chronique (> 6 sem)

Stratégie de confirmation: bilan de base

- Urticaire chronique spontanée (UCS) ou urticaire chronique inducible (UCIND)?
- Bilan minimal: tryptase
 - TSH, T4, anticorps antityroïdiens
 - FSC, VS, CRP
 - FAN
- Tests cutanés physiques (dermographisme, froid, chaud, vibration, effort)

Bilan si urticaire chronique (> 6 sem)

Stratégie de confirmation: bilan orienté

- Bilan sanguin: IgE spécifiques (amoxicilline, pénicilline G et V, cephaclor, MO),
IgE spécifiques alimentaires
IgE spécifiques respiratoires
Parasites dans les selles et ou dans le sang et autres infections
C1 inh, CH50, C3, C4, cryoglobiline.
- Tests de provocations médicamenteux rarement utiles
- Tests cutanés rarement utiles et souvent ininterprétables si dermatographe
- Biopsie cutanée, si suspicion de vasculite urticarienne

CAVE: 75% des urticaires chroniques sont idiopathiques

Exanthèmes maculo-papuleux

Clinique

- Très polymorphe,
- Règle des 7
- Visage souvent épargné pas d'atteinte des muqueuses

Rechercher les signes de gravité

- Extension > 60%, fièvre, œdème du visage, ADP, atteinte organes, rein, foie)
- Eosinophilie: DRESS
- Si atteinte muqueuse ou décollement: syndrome de Lyell

Exanthèmes

Définition: éruption cutanée d'apparition brutale et transitoire

3 Types:

1. les **exanthèmes roséoliformes ou rubéoliformes** formés de petites macules rosées, pâles, bien séparées les unes des autres.
2. les **exanthèmes morbilliformes** maculo-papuleux rouges, pouvant confluer en plaques séparées par des espaces de peau saine avec une surface douce, veloutée à la palpation
3. les **exanthèmes scarlatiniformes** en plaques diffuses rouge vif, légèrement granités à la palpation, sans intervalle de peau saine, chauds ou cuisants, s'intensifiant dans les plis, pouvant évoluer vers une desquamation secondaire en larges lambeaux

Exanthèmes maculo-papuleux



Bilan pour un exanthème maculo-papuleux

Stratégie de confirmation:

- Déterminer l'imputabilité intrinsèque et extrinsèque
- En l'absence de signes de gravité: FSC, VS, CRP, transaminases, PA, SU
- Tests cutanés (SPPT et IDR) souvent négatifs et non validés
- Test de provocation oral pour confirmer le médicament causal (confirmation)
- Test de provocation oral pour démontrer la tolérance d'une autre molécule (alternative)

Erythème pigmenté fixe

- Plaques ovalaires erythémato-violacées ou brunes, oedémateuses souvent douloureuses, parfois vésiculeuses ou bulleuses.
- Topographie préférentielle: péri-orificielles, visage, périnée.
- Réintroduction médicament -> rechute des lésions au même endroit, séquelles pigmentées.
- Paracetamol, AINS, antibiotiques (sulfamidés et tous), carbocytéine, antiépileptiques, benzodiazépines, IPP, anti-H1.

Erythème pigmenté fixe



Bilan pour un érythème pigmenté fixe

Stratégie de confirmation:

- Patch test médicamenteux sur la zone lésionnelle
- Biopsie cutanée

Anaphylaxie

- Forme la plus sévère d'hypersensibilité immédiate
- Souvent IgE dépendante
- Médicament imputés: pénicillines, AINS, curares, PCI
- Parfois anaphylactoïde (dégranulation mastocytaire non IgE dépendante)

Médicaments -> histamino-libération non-spécifique -> urticaire

- Cliniquement défini en 4 stades (Mueller U.)

Urticaire

Angioedème

Atteinte des voies respiratoires et/ou digestif

Chute de la TA, troubles du rythme

Stades d'anaphylaxie (HL Mueller)

Stade I

urticaire généralisée,
malaise, anxiété

Stade III

Stade II & ≥ 2 symptômes:
dyspnée, dysphagie,
dysphonie, confusion,
angoisse de mort



Stade II

stade I & ≥ 2 symptômes:
angioedème,
oppression thoracique,
douleurs abdominales,
nausée, diarrhées, vertiges

Stade IV

stade III & ≥ 2
symptômes:
cyanose, hypotension,
collapsus, syncope

Bilan durant l'anaphylaxie

Utilité de la Tryptase

- **Cinétique du dosage de la tryptase**
 - Dans les 2-3 h00 et au minimum 24h00 après résolution des symptômes
- **Interprétation:**
 - élévation de la tryptase durant l'épisode aigu en comparatif de la tryptase basale, signe une dégranulation mastocytaire, habituellement d'origine allergique.
 - Une tryptase normale durant un épisode aigu ne permet pas de l'exclure: **seul 61.8% des anaphylaxies ont une tryptase élevée.**
 - La persistance d'une tryptasémie élevée après une anaphylaxie doit faire suspecter une mastocytose.

Diagnostic à postériori, 30 j post anaphylaxie médic.

Stratégie de confirmation

- Anamnèse complète et vérification clinique (photos)
- Test cutanés (SPPT/IDR/Patch) pénicillines, céphalosporines, curares, PCI...
- Labo: IgE spécifiques (amoxicilline, pénicilline G et V, cephaclor, MO),
2^{ème} tryptase : indispensable
- Test de provocation (TPO): rarement bien que se soit le Gold standard diagnostic:
Ne pas exposer le patient à des risques inutiles

Mais...

- Histoire clinique rarement fiable
- Test cutanés pas validés pour tous les médicaments
- Les tests de laboratoire sont rarement validés voire non disponibles
- Tests de provocations sont parfois dangereux

-> diagnostic est souvent difficile

Risque d'anaphylaxie en cas de réexposition

- Un médicament peut provoquer toutes les formes de réactions immunitaires.
- Cependant, un patient montrera typiquement le même type de réaction immunologique contre le même médicament s'il est réexposé.
- Réaction de type immédiate contre la pénicilline lors de la première fois,
si réexposition: nouvelle réaction de type immédiate contre la pénicilline.
- Risque d'anaphylaxie est > 10 x si ATCD de réaction identique chez un patient
(*Apter JACI 2004*)
- Réaction de type retardée contre un Sulfonamide lors de la première fois,
si réexposition: nouvelle réaction de type retardée contre un Sulfonamide

Stevens-Johnson, Nécrolyse épidermique toxique (TEN) = sy. de Lyell

- Rare 2 cas par million, mais sévère.
- Hospitalisation. Mortalité élevée 20-25%
- Atteinte cutanée, érythème, bulles, et muqueuse plurifocale
- Histologie: nécrose sous cornée
- Médicaments dans 70%

TEN, Lyell



Syndrrome de Steven Jonhson



Prise en charge pour SJS/syndrome de Lyell

- Prise en charge dans une unité spécialisée
- Gazométrie (attention à l'hypoxie et l'hypocapnie)
- Biopsie cutanée
- Remplissage
- Antisepsie cutanée

- Immunosuppresseurs controversés
- Corticoïdes controversés
- IVIG controversés

- Il s'agit d'attendre dans les meilleurs circonstances la cicatrisation naturelle

DRESS

Drug reaction with Eosinophilia and Systemic symptoms

- Se voit parfois en ambulatoire.
- Début brusque après 1-6 semaines de traitement. Eruption maculopapulaire étendue et œdème du visage et cou. Pustules ou coécailles possibles.
- AEG. Fièvre, lymphocytose, éosinophilie.
- Atteinte d'organes constante, ADP.
- Mortalité 10%
- Médicaments à 100% +/- co-facteurs (infection virale: HHV-6, EBV, CMV)
- FSC, bilan hépatique, rénal
- Hospitalisation: évolution longue avec récurrences à l'arrêt des CSO
- Traitement: occasionnellement IVIG, acyclovir

DRESS

Drug reaction with Eosinophilia and Systemic symptoms



BILAN DANS LE DRESS

- Hospitalisation: évolution longue avec récurrences
- FSC, VS, CRP, bilan hépatique, rénal
- HHV-6, EBV, CMV
- Jamais de test de provocation oraux: contre-indication absolue
- Traitements: CSO, occasionnellement IVIG, acyclovir

Conclusion: approche générale

- Evoquer rapidement la possibilité d'une allergie
- Préciser le type de lésions (photos+++)
- AEG, état fébrile
- Rechercher et chiffrer les atteintes d'organe -> bilan sanguin
- Préciser la chronologie: immédiate, tardive (règle des 7)
- Médicament co-prescrits (imputabilité in/extrinsèque)
- Eliminer un diagnostic différentiel
- Demander un avis spécialisé immédiatement si sévère
- Demander un avis spécialisé à distance si bénin