

Séance du jeudi 16 juin 2011

URTICAIRE – TOXIDERMIE - ALLERGOLOGIE

COMMUNICATIONS

**BULLES HÉMORRAGIQUES APPARUES À DISTANCE DE SITES D'INJECTIONS: SEPT CAS**

M. Dinulescu<sup>1,\*</sup>, F. Le Gall<sup>2</sup>, J. Chevrant-Breton<sup>1</sup> et service de dermatologie, CHU Pontchaillou, Rennes, France

<sup>1</sup>dermatologie, Rennes, CHU Ponchaillou, rennes, <sup>2</sup>anatomopathologie, CHU Rennes, Rennes, France

**Introduction:**

Les effets secondaires de l'héparine : hématomes, nécroses cutanées, urticaire sont rares et ont lieu habituellement au point d'injection. Les nécroses cutanées sont le résultat de thromboses présentes au niveau des vaisseaux dermiques, dues aux anticorps anti-héparine (PF4).

Perrinaud et al. ont signalé récemment une nouvelle entité, la dermatose bulleuse hémorragique après héparinothérapie, dont nous avons observé plusieurs cas depuis 2006. Nous rapportons sept cas de bulles hémorragiques apparues à distance du site d'injection.

**Observations:**

Sept patients, âgés de 55 à 73 ans, hospitalisés dans le service de cardiologie, étaient traités par héparine. Des lésions bulleuses hémorragiques étaient apparues à distance des sites d'injection, entre le 2<sup>ème</sup> et le 11<sup>ème</sup> jours après le début de l'héparine. La biopsie cutanée montrait une bulle intradermique, purement hématique, sans aucun signe de vasculite en profondeur malgré des coupes sériées. L'IFD était négative. La NFS (en particulier les plaquettes), le bilan de coagulation, l'ionogramme, le bilan rénal, le bilan hépatique et le dosage des porphyrines urinaires étaient normaux. La cryoglobulinémie et les anticorps anti-épiderme étaient négatifs. Le test ELISA pour la recherche des anticorps anti-héparine était négatif, six fois sur sept.

Chez six patients, l'héparine a été remplacée par la coumadine; un seul patient a été traité par danaparoid sodique, sans effets secondaires. La guérison des lésions bulleuses hémorragiques était notée de 7 à 10 jours après l'arrêt de l'héparine.

Tous les patients ont présenté une évolution favorable sans récurrence, ni séquelles avec un recul de deux ans.

**Discussion:**

Les lésions bulleuses post médicamenteuses sont associées à des nombreux traitements, notamment le furosémide, le phénylbutazone, l'acide e-aminocaproïque: les mécanismes physiopathologiques sont variés : vascularite, thrombose de capillaires dermiques, à distance de sites d'injections.

Dans tous nos cas, les bulles hémorragiques sont apparues sur peau indemne, à distance de sites d'injections, sur le tronc, les membres supérieurs et inférieurs. Nous avons éliminé par les examens clinique, biologique, histologique et immunologique, les maladies bulleuses y compris l'épidermolyse bulleuse acquise. Le mécanisme reste inconnu, mais une relation causale temporelle entre l'introduction de l'héparine et le début de la maladie semble évidente.

**Conclusion:** L'hypothèse d'une « idiosyncrasie » à l'héparine, rapportée une seule fois en France, était suspectée car il n'y avait pas d'autres médicaments nouveaux introduits

**Mots-clés:** bulles hémorragiques, héparine, idiosyncrasie

**EVITABILITÉ DES TOXIDERMIES SÉVÈRES DE TYPE SJS-NET**

S. Bouvresse<sup>1,\*</sup>, L. Valeyrie-Allanore<sup>1</sup>, N. Ortonne<sup>2</sup>, S. Oro<sup>1</sup>, T.-A. Duong<sup>1</sup>, J.-C. Roujeau<sup>1</sup>, P. Wolkenstein<sup>1</sup>, O. Chosidow<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Service de Dermatologie, <sup>2</sup>Département de Pathologie, HÔPITAL HENRI MONDOR, Créteil, France

**Introduction:**

Le groupe Stevens-Johnson (SJS)- nécrolyse épidermique toxique (NET) associe le SJS, la NET et les formes de chevauchement. Tous centres confondus, la mortalité globale est élevée (20 à 25%). Une grille de validation diagnostique permet d'établir rétrospectivement un diagnostic de SJS-NET, certain, probable, possible ou exclu. L'objectif de ce travail était d'évaluer la fréquence des SJS-NET évitables liés à des prescriptions non conformes aux référentiels existants au moment de la prescription.

#### **Matériel et Méthodes:**

Il s'agissait d'une étude rétrospective monocentrique portant sur les patients hospitalisés sur dix années consécutives (2000-2009), ayant un diagnostic de sortie «SJS-NET» et pour lesquels un seul médicament a été retenu comme responsable selon les critères d'imputabilité extrinsèques et intrinsèques. Seuls les dossiers complets et pour lesquels le diagnostic de SJS-NET a pu être confirmé par la grille de validation diagnostique ont été inclus. Les indications pour lesquelles les médicaments responsables ont été prescrits ont été classées en 3 groupes: indication conforme (AMM, précautions d'emploi ou recommandations de bonne pratique), indication non conforme (hors AMM, non justifiée par un consensus professionnel) ou indication douteuse (pas de référentiel disponible).

#### **Résultats:**

82 dossiers ont été analysés sur 175 codés. Les médicaments les plus fréquemment incriminés étaient : AINS [n=12 : oxicams (6), arylcarboxyliques (6)], sulfamides antibactériens [n=10 : triméthopime-sulfaméthoxazole (TMP-SMX) (8), adiazine (2)], anti-convulsivants [n= 13 : lamotrigine (6), carbamazépine (4), phénobarbital (3)], allopurinol (8), névirapine (6), tétrazepam (5), amifostine (4).

Parmi les 82 indications étudiées, 53 (65%) étaient considérées comme conformes, 21 (26%) étaient non conformes et 8 (10%) étaient douteuses. Parmi les indications non conformes, on notait des indications telles que allopurinol prescrit pour des hyperuricémies asymptomatiques (n=6), oxicams proposés en première intention pour des affections douloureuses d'intensité légère à modérée (n=4), TMP-SMX pour une infection respiratoire sans documentation microbiologique (n=1), carbamazépine prescrit pour une suspicion de bouffée délirante aiguë (n=1) ou tétrazepam prescrit dans des affections douloureuses sans contracture musculaire associée (n=2).

#### **Discussion:**

Dans cette étude rétrospective monocentrique, on note que parmi les indications non conformes, 12 (57%) concernaient des médicaments à haut risque de SJS-NET (allopurinol, oxicams, TMP-SMX, carbamazépine). En 2001, une communication orale aux JDP faisait état des résultats d'une étude rétrospective des SJS-NET hospitalisés dans le même service de 1987 à 2000: la majorité (58%) des indications des principaux médicaments inducteurs était considérée comme discutable. Dix ans plus tard, alors que le nombre de SJS-NET reste stable, au moins 26% de ces toxidermies semble évitable car lié à une prescription non conforme aux règles de bonne pratique en vigueur. Ces résultats incitent au strict respect des recommandations de bonne pratique, a fortiori lorsque la prescription concerne un médicament connu pour être potentiellement pourvoyeur de SJS-NET.

#### **Conclusion:**

La diffusion et le respect des référentiels de bon usage des médicaments –en particulier pour les principales molécules inductrices de SJS-NET- permettrait d'éviter un quart des SJS-NET observés dans le centre de référence.

**Mots-clés:** Grille de validation, syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, Toxidermies

## **ANGIOEÈME SURVENANT APRÈS LA PRISE D'UN NOUVEL ANTIDIABÉTIQUE ORAL INHIBITEUR DE LA DPP-IV**

H. Chaussade<sup>1,\*</sup>, A. Maruani<sup>1</sup>, G. Georgesco<sup>1</sup>, H. Cissoko<sup>2</sup>, A.-P. Jonville-Berra<sup>2</sup>, L. Machet<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Service de Dermatologie, <sup>2</sup>Centre Régional de Pharmacovigilance, CHU de Tours, <sup>3</sup>Inserm U930, Université François-Rabelais, Tours, France

#### **Introduction:**

Les angiœdèmes acquis sont le plus souvent d'origine médicamenteuse. Le mécanisme est soit pharmacologique après la prise d' IEC ou de sartans avec l'élévation de la bradykinine, soit plus rarement allergiques. Une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux, les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-IV (DDP-IV) est commercialisée depuis peu sous le nom de sitagliptine (Januvia®) et vildagliptine (Galvus®). Le blocage de la DDP-4 inhibe la dégradation des incrélines, favorisant la libération d'insuline. Ce blocage diminue aussi la dégradation d'autres peptides dont la substance P, expliquant la survenue d' angiœdèmes dans les premiers mois de traitement par anti- DDP-IV, parfois

dès le premier jour. Nous rapportons un cas d'angioedème survenant 24h après le début d'un traitement par Galvus®.

#### **Observations:**

Une femme âgée de 64 ans a été hospitalisée en urgence pour dyspnée, raucité de la voix, œdème de la langue, des paupières et éruption cutanée prurigineuse. Elle a un diabète de type 2, une obésité (IMC=35), une hypertension artérielle et a eu un accident vasculaire cérébral ischémique. Elle est traitée depuis plus de 2 ans par irbésartan (Cozaar®), clopidogrel (Plavix®), gliclazide (Diamicon®). En janvier 2010 on ajoute un nouvel antidiabétique oral la sitagliptine (Januvia®). Le 29 avril ce médicament est arrêté et remplacé par la vildagliptine (Galvus®) pour mauvais équilibre du diabète, en même temps que la Pyostacine® (pristinamycine) est débutée pour une infection cutanée. Le lendemain matin, la patiente consulte pour une éruption. Le médecin prescrit un anti-histaminique H1 oral. Le soir, surviennent l'œdème du visage et la dyspnée. Un bêta 2 mimétique intraveineux (Salbutamol®), un bolus de 120 mg de Solumédrol® et de la Polaramine® sont prescrits et l'évolution est rapidement favorable. Les 2 médicaments débutés depuis moins de 24 heures (Pyostacine® et Galvus®) sont arrêtés L'éruption disparaît au 5<sup>ème</sup> jour.

#### **Discussion:**

L'association d'un œdème laryngé à un bronchospasme et une urticaire faisait suspecter le rôle du Galvus® et la Pyostacine® introduits 24h avant. La patiente avait déjà pris de la Pyostacine® pendant une semaine sans problème, ce qui n'exclut pas son rôle, des cas d'hypersensibilité immédiate IgE dépendant étant rapportés avec la Pyostacine®. Le rôle du Galvus® est à discuter. Il s'agissait de la première prise, il ne peut donc s'agir d'une hypersensibilité immédiate, mais un angioedème de mécanisme pharmacologique peut être évoqué, en raison de l'augmentation de la substance P. Cet effet pharmacologique est commun à tous les anti-DPP-IV (dont la sitagliptine). Une méta-analyse publiée en 2009 a montré que l'association de la vildagliptine à un inhibiteur de l'angiotensine convertase (IEC) multiplie par 5 (dose de 50 mg/j) à 10 (dose de 100 mg/j) le risque de survenue d'un angioedème par rapport à la prise de vildagliptine seule. En effet, le blocage des 2 enzymes (DDP-IV et angiotensine convertase) augmente les taux sériques de bradykinine et de substance P. Le risque lorsque l'anti DDP-IV est associé à un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (sartan) est plus faible (multiplié par 1,9) et non significatif dans cette étude (IC 95% 0,3-11).

#### **Conclusion:**

Dans le cas rapporté, la Pyostacine® et le Galvus® ont la même imputabilité. Mais les anti-DDP-IV, nouvelle classe d'antidiabétiques oraux de plus en plus prescrite, peuvent créer des angioedèmes par un mécanisme pharmacologique commun à cette classe pharmacologique. Ce risque est augmenté (x 5 à 10) en cas d'association de l'anti-DDP-IV à un IEC, et dans une moindre mesure (x 1,9) lorsqu'il est associé à un sartan, ceci doit être connu des dermatologues.

**Mots-clés:** angioedème, gliptines, inhibiteurs de la dpp-IV, substance P

## **ULCÉRATIONS DES MEMBRES INFÉRIEURS SECONDAIRES AU SUNITINIB (SUTENT®)**

N. Kluger<sup>1,\*</sup>, A. Chapelle<sup>2</sup>, W. Jacot<sup>2</sup>, B. Guillot<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Service de Dermatologie, Université Montpellier I, Hôpital Saint-Eloi, CHU de Montpellier, <sup>2</sup>Service d'Oncologie Médicale, CRLC Val d'Aurelle, Montpellier, France

#### **Introduction:**

Le sunitinib (Sutent®), un nouvel inhibiteur de tyrosine kinase à action intracellulaire "multicible" anti-angiogénique, est indiqué dans le cancer rénal métastatique et dans les tumeurs stromales gastrointestinales après la progression de la maladie ou si intolérance à l'imatinib mésylate. Des effets secondaires cutanés sont rapportés dans plus de 80% des cas. Nous rapportons un cas sévère de syndrome main-pied (SMP) associé à des ulcérations cutanées chroniques sous sunitinib.

#### **Observations:**

Un homme de 55 ans, suivi pour un cancer du rein métastatique, était adressé en Octobre 2009 pour des ulcérations douloureuses des membres inférieurs. Il avait comme antécédent une néphrectomie gauche en 1989 pour cancer du rein et un diabète non insulino-dépendant. Un traitement par sunitinib (Sutent®), 50 mg/jour par cycle de 28 jours, venait d'être instauré il y a 3 semaines. Sept jours après le début du traitement, étaient apparues brutalement des lésions érosives, suintantes, parfois fibrineuses des deux membres inférieurs associés à un décollement bulleux plantaire, un érythème palmo-plantaire, une hyperkératose périunguéal et des hémorragies en flammèches. Les muqueuses buccale et génitale étaient indemnes. Le diagnostic posé était celui d'un SMP avec des ulcérations des membres inférieurs. Un traitement local par sulfadiazine argentique puis

corticothérapie locale était appliqué. Le traitement par sunitinib était interrompu. A 15 jours, les lésions étaient moins inflammatoires, mais les ulcères fibrineux persistaient. Une reprise du traitement à mi-dose (25 mg/j), après 1 mois et demi d'arrêt du traitement, s'accompagnait au bout de 72 heures d'un érythème péri-lésionnel autour des ulcérations restantes confirmant l'imputabilité du sunitinib. Son arrêt définitif entraînait une régression de l'inflammation sans cicatrisation des ulcères. Le patient décédait plusieurs mois après de l'évolution de la maladie.

#### **Discussion:**

Le sunitinib (Sutent®) est un agent anti-angiogénique inhibant le VEGFR2, cKIT, FLT3, et PDGFRβ. Il est responsable dans près de 80% des cas de manifestations cutanées. La diversité de ces dernières est plus importante, comparée au sorafenib (Nexavar®), une autre thérapie multicible anti-angiogénique. Selon une étude récente rétrospective sur 119 patients sous sunitinib, les deux effets secondaires cutanés les plus fréquents étaient le SMP et une stomatite (36% des cas chacun), les symptômes apparaissant dans le 1<sup>er</sup> mois de traitement. Les autres effets secondaires comprenaient : un œdème facial, notamment des paupières (24%), une décoloration jaune/grisâtre du visage et/ou des cheveux (30%), des hémorragies sous-unguéales (10%). Diverses autres complications étaient rapportées : éruption acnéiforme, œdèmes des membres inférieurs, alopecie, dysesthésie du scalp... Il n'a pas été démontré de lien entre la sévérité du SMP et une réponse au traitement. Notre patient a développé une réaction cutanée sévère et précoce au sunitinib associant un SMP et des ulcérations douloureuses des membres inférieurs. Le SMP au sunitinib survient en moyenne après 1 mois de traitement (5-81 jours). La récurrence rapide des symptômes à mi-dose est un argument fort d'imputabilité. Cette complication cutanée n'a pas été rapportée dans la littérature jusqu'à présent et le mécanisme de cette toxicité n'est pas claire.

#### **Conclusion:**

Les ulcérations des membres inférieurs pourraient être ajoutées à la liste des effets secondaires liés au sunitinib, si cela est confirmé par d'autres cas similaires.

### **PSORIASIS CUTANÉ INDUIT PAR LE TOCILIZUMAB**

S. Laurent<sup>1,\*</sup>, T. Clérici<sup>1</sup>, M.-A. D'Agostino<sup>2</sup>, U. Zimmermann<sup>1</sup>, M. Bréban<sup>2</sup>, J.-M. Le Parc<sup>2</sup>, E. Mahé<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Anatomopathologie, Hôpital Ambroise paré, <sup>2</sup>Rhumatologie, Hôpital Ambroise Paré, <sup>3</sup>Dermatologie, Hôpital Ambroise paré, Boulogne-Billancourt, France

#### **Introduction:**

Le tocilizumab (RoActemra®) est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie au récepteur de l'interleukine 6. Il a obtenu l'AMM en 2009 en France pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Il serait aussi efficace dans la maladie de Castelman, la maladie de Still de l'adulte, la maladie de Crohn et l'arthrite chronique juvénile. La toxicité cutanée est dominée par des exanthèmes non spécifiques, souvent transitoires. Un cas d'érythrodermie induite par le tocilizumab a été publié. Nous rapportons 2 patients présentant un psoriasis induit ou aggravé par cette nouvelle biothérapie.

#### **Observations:**

Cas 1. Une femme de 37 ans était traitée par tocilizumab 8 mg/kg + prednisone 30 mg/j pour une maladie de Still avec polyarthrite destructrice, vascularite cérébrale et fièvre récurrente évoluant depuis 25 ans. Dix jours après la première perfusion, des lésions bien limitées, squameuses et fissuraires périnéales et de la racine des cuisses se développaient. Le diagnostic de psoriasis était confirmé par une biopsie cutanée. Progressivement les lésions s'étendaient aux coudes. Devant ce psoriasis déclenché après la première injection de tocilizumab, le traitement était arrêté et les lésions traitées efficacement par dermocorticoïdes. La maladie de Still s'aggravait malgré de fortes doses de corticoïdes (1,5 mg/kg/j), le tocilizumab était réintroduit. Cette réintroduction s'accompagnait d'une rechute du psoriasis avec localisations palmo-plantaire, pubienne et linguale. Le maintien du tocilizumab, très efficace sur le rhumatisme, ne voyait pas le psoriasis cutanéomuqueux s'aggraver et pouvait être maintenu.

Cas 2. Une femme de 52 ans était suivie depuis 2 ans pour un rhumatisme psoriasique axial et périphérique. Les lésions cutanées étaient initialement très localisées (cuir chevelu, coudes, genoux). Devant l'inefficacité des immunosuppresseurs et des anti-TNF alpha, le tocilizumab était débuté (8 mg/kg). Rapidement après la première injection la patiente voyait se développer un psoriasis en petites plaques diffus avec atteintes des zones bastions. Devant l'efficacité très modérée de la première injection et l'exacerbation du psoriasis cutané, le traitement était arrêté et une autre biothérapie débutée permettant un contrôle tant du rhumatisme que de l'atteinte cutanée.

#### **Discussion:**

Depuis plusieurs années, des psoriasis paradoxaux induits par des biothérapies ont été décrits que ce soit avec les anti-TNF alpha, les anti-CD20, les anti-CD 11a ou les inhibiteurs du récepteur à l'IL 1. A notre connaissance aucun cas déclenché ou exacerbé n'avait été rapporté après introduction d'anti-IL6r. Des différences cliniques ont été rapportées par rapport au psoriasis en plaques, notamment la prédominance des formes palmo-plantaires, ce qui est observé dans notre première observation.

Ces psoriasis seraient liés aux modifications des balances cytokiniques induites par les biothérapies. L'IL6 est impliqué dans la pathogenèse du psoriasis (Goodman WA, et al. IL-6 signaling in psoriasis prevents immune suppression by regulatory T cells. J Immunol 2009;183:3170-6) et l'inhibition de son récepteur devrait permettre de contrôler le psoriasis. Aussi, ces poussées de psoriasis, comme avec les autres biothérapies, paraissent paradoxales.

#### **Conclusion:**

Le tocilizumab peut induire ou exacerber un psoriasis cutané.

**Mots-clés:** psoriasis, tocilizumab, toxidermie

## **PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE SUBAIGUË APRÈS TRAITEMENT D'UN PSORIASIS PAR INFLIXIMAB.**

S. LEGER<sup>1,\*</sup>, M. ETIENNE<sup>2</sup>, A.-B. DUVAL-MODESTE<sup>1</sup>, S. DOMINIQUE<sup>3</sup>, F. CARON<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinique dermatologique, <sup>2</sup>Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, <sup>3</sup>Service de Pneumologie, Hôpital Charles Nicolle, Rouen, France

#### **Introduction:**

Les anti-tumor necrosis factor (TNF) alpha sont utilisés de plus en plus fréquemment dans le traitement du psoriasis sévère. La pneumopathie d'hypersensibilité est une complication rare, peu connue des dermatologues, souvent mortelle.

#### **Observations:**

Une femme de 68 ans, obèse, asthmatique et hypertendue, était suivie pour un psoriasis sans atteinte articulaire. Après une PUVA thérapie, puis un traitement par méthotrexate, arrêté en raison d'une hépatite médicamenteuse, l'infliximab était débuté en août 2009 dans les suites d'une érythrodermie psoriasique. Trois mois après le début du traitement, alors que le psoriasis était blanchi, apparaissait progressivement une dyspnée au moindre effort associée à des douleurs basithoraciques, une toux sèche sans expectoration, une asthénie et une fièvre à 38.3°C.

L'auscultation pulmonaire retrouvait des râles crépitants aux deux bases. Il existait un syndrome inflammatoire biologique (CRP = 243mg/L) et une hypoxémie (PO<sub>2</sub> = 7.25 kPa). La radiographie thoracique montrait des infiltrats alvéolo-interstitiels bilatéraux et des épanchements pleuraux bilatéraux. Des troubles ventilatoires bi-basaux et des foyers de condensation parenchymateuse non spécifiques en regard des épanchements pleuraux étaient décrits à la tomographie. L'analyse du lavage broncho-alvéolaire ne permettait d'isoler aucun agent bactérien, fongique ou viral par culture ou par biologie moléculaire et une hyperlymphocytose (64%) était notée à prédominance T-CD8+ relative. Les autres investigations bactériologiques s'avéraient négatives (IDR à la tuberculine, quantiféron, sérologies des germes intra-cellulaires). Un traitement probabiliste par Augmentin® et Rovamycine® de 14 jours s'avérait inefficace. Dans l'hypothèse d'une pneumopathie interstitielle à l'infliximab, une corticothérapie orale à 0,5mg/kg était débutée permettant en 3 mois une amélioration de la dyspnée, des échanges gazeux, des images radiologiques, et la régression du syndrome inflammatoire.

#### **Discussion:**

L'alvéolite allergique ou pneumopathie d'hypersensibilité est une complication pulmonaire potentielle des anti-TNF alpha, fréquemment mortelle. Ces pneumopathies ont été initialement décrites dans la littérature au cours de traitements associant l'infliximab au méthotrexate ou à d'autres immunosuppresseurs, pour des affections rhumatologiques et gastro-entérologiques. Ce n'est que récemment que l'infliximab a été incriminé dans leur survenue. Nous rapportons le premier cas de pneumopathie interstitielle secondaire à un traitement par infliximab instauré pour un psoriasis sévère d'évolution favorable en l'absence d'autre médicament pneumotoxique imputable.

Le tableau clinique est d'installation aiguë ou sub-aiguë, associant une toux sèche, une dyspnée, et une fébricule. Le diagnostic d'alvéolite allergique n'est retenu qu'après élimination des autres causes de pneumopathies interstitielles pulmonaires : infectieuse virale, fongique ou bactérienne, et cardiaque notamment. Des atteintes pulmonaires psoriasiques ont été rapportées au cours des formes érythrodermiques ou pustuleuses (SDRA, pneumopathies organisées), mais de façon contemporaine d'une aggravation cutanée, ce qui n'était pas le cas chez notre patiente. La recherche

d'autres médicaments pneumotoxiques doit être systématique. L'évolution après arrêt de l'anti-TNF et sous corticothérapie générale n'est favorable que dans moins de 2/3 des cas rapportés et la présence d'une pneumopathie interstitielle préexistante semble être un facteur pronostique péjoratif.

#### **Conclusion:**

La pneumopathie d'hypersensibilité est un effet secondaire rare des anti-TNF mais parfois mortel qui rappelle l'importance d'une vigilance accrue sous ce type de traitement.

### **ERYTHÈME POLYMORPHE DE CONTACT À L'HUILE DE NIGELLE**

C. Bara Passot<sup>1,\*</sup>, N. Beneton<sup>1</sup>, M. Fenot<sup>1</sup>, H. Maillard<sup>1</sup>, P. Celerier<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dermatologie, CH Le Mans, Le Mans, France

#### **Observations:**

Mme I., 53 ans, originaire du Madagascar ayant comme antécédents un syndrome de Turner (caryotype 45X) et une ostéoporose était hospitalisée pour une dermite du visage. Les manifestations cliniques étaient apparues une semaine après application d'huile de nigelle achetée sur le marché, que le vendeur se procurait par Internet. A l'arrivée, on notait une éruption érythématopapuleuse et bulleuse avec décollement cutané estimé à 10% (photo). Le diagnostic d'érythème polymorphe/Steven Johnson était confirmé par la biopsie cutanée qui retrouvait une nécrose du toit épidermique. Le bilan biologique normal initialement mettait en évidence une cytolyse hépatique à 2N et une hypereosinophilie à 1200/mm<sup>3</sup>. Une déclaration de cosmétovigilance était réalisée. Trois mois plus tard la cicatrisation cutanée était obtenue au prix d'une hypochromie. Le bilan hépatique et la NFS étaient normalisés. Le patch test avec le cosmétique pur était bulleux, mais aussi les patch avec le produit dilué à 1/10 et en semi-ouvert, alors que la batterie européenne standard élargie et la batterie parfums restaient négatives.(photo) Un nouveau test avec une autre huile de nigelle achetée dans un magasin de produit bio confirmait les mêmes résultats (photo)

#### **Discussion:**

L'huile de graines de nigelle (*Nigella sativa*, black seed ou cumin noir) est une médecine traditionnelle utilisée dans la médecine arabe, africaine ou asiatique comme remède contre des nombreuses maladies y compris les allergies (1). Dans la littérature très peu d'articles se réfèrent à cet allergène (2,3). Il est rapporté des irritations ou des eczémas de contact. Dans notre cas, il s'y agit d'une réaction cutanée sévère avec des signes systémiques. Elle peut être classée dans notre cas comme érythème polymorphe. Le mécanisme est probablement de contact car les sites touchés initialement étaient ceux de l'application de l'huile. Toutefois, la prise orale n'exclut pas une hypersensibilité par voie systémique La déclaration à la cosmétovigilance doit être systématique pour ce type de réaction même si la réglementation reste très permissive concernant les cosmétiques achetés par Internet

#### **Conclusion:**

Il s'agit à notre connaissance du premier cas d'érythème polymorphe de contact à l'huile de nigelle. Cette manifestation grave à type de nécrose épidermique toxique mérite d'être connue car de plus en plus de cosmétiques « bio » arrivent sur le marché. Une législation européenne concernant l'achat des cosmétiques par Internet sera nécessaire.

### **ERYTHRODYSESTHÉSIE PALMOPLANTAIRE SOUS TARCEVA®**

A.-L. Breton<sup>1,\*</sup>, C. Droitcourt<sup>1</sup>, T. Vial<sup>2</sup>, R. Riou<sup>3</sup>, F. Skowron<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dermatologie, Centre Hospitalier de Valence, Valence, <sup>2</sup>Centre de Pharmacovigilance, Centre Hospitalier Universitaire de Lyon, Lyon, <sup>3</sup>pneumologie, Centre Hospitalier de Valence, Valence, France

#### **Introduction:**

L'erlotinib (Tarceva®) est un agent inhibiteur de l'EGFR (epidermal growth receptor factor) par blocage de la phosphorylation intracellulaire de l'EGFR. Il est indiqué dans les stades avancés de tumeurs exprimant le récepteur de l'EGF tels que le cancer bronchique non à petites cellules en 2<sup>e</sup> ligne et le cancer du pancréas métastatique. De nombreux effets secondaires cutanés ont déjà été décrits. Nous rapportons un cas d'érythrodysesthésie palmo-plantaire de grade 3 sous Tarceva qui n'est pas habituel sous ce type de chimiothérapie (un cas similaire publié dans la littérature).

#### **Observations:**

Il s'agit d'un homme de 74 ans pour lequel un diagnostic d'adénocarcinome bronchique primitif du lobe supérieur droit a été posé dans un contexte d'exposition à l'amiante. Le bilan d'extension ne retrouve pas d'autre lésion suspecte en dehors d'un aspect d'hyperplasie adénomateuse multifocale pulmonaire. Un traitement par Tarceva® à la dose de 150mg par jour a été initié dans le cadre d'un

essai thérapeutique (étude randomisée ouverte évaluant l'efficacité du Tarceva® contre le Carbotaxol en 1<sup>ère</sup> ligne). Un érythème vif acral associé à des dysesthésies palmoplantaires invalidantes à type de brûlures sont apparus après cinq mois de traitement. Des dermocorticoïdes de classe très forte ont été prescrits, entraînant une amélioration modérée des lésions et des signes fonctionnels. Le Tarceva® a été maintenu à la même dose et les bilans d'évaluation concluent à une stabilité des lésions pulmonaires. Il présente par ailleurs pour antécédent une hypertension artérielle essentielle traitée.

#### **Discussion:**

Le Tarceva® est un inhibiteur de l'EGFR dans son espace intracellulaire ce qui lui permet de bloquer les activités catalytiques tyrosine-kinase du récepteur. Les effets secondaires cutanés sont assez spécifiques et observés chez environ 75% des patients. L'acronyme PRIDE les résume : papulo-pustule ou paronychie, anomalie de régulation des poils, prurit (*itching*), sécheresse (*dryness*) dus aux inhibiteurs de l'EGFR. Ils seraient liés au blocage de l'EGFR et à la désorganisation des kératinocytes épidermiques ou des phanères. Ils sont liés à un effet dose-dépendant.

L'érythrodysesthésie palmoplantaire n'est pas un effet secondaire habituel de cette chimiothérapie. Il est plus communément rencontré avec les molécules cytotoxiques (5-FU, Cytarabine, Doxorubicine, Docetaxel) et plus récemment avec les molécules de thérapie biologique ciblée (inhibiteurs multikinase à action antiangiogénique: Sunitinib, sorafenid). Un seul cas similaire est décrit dans la littérature. Il s'agit d'un cas de syndrome mains-pieds sous erlotinib survenu après un mois de traitement et dont l'évolution a été favorable après l'arrêt du Tarceva® au bout de deux semaines. Cette entité est en générale bénigne mais peut être sévère et altérer fortement la qualité de vie. Il s'agit là aussi d'un effet dose dépendant et les manifestations cliniques ne disparaissent qu'en cas d'arrêt du traitement suspecté. Chez notre patient, le traitement a été poursuivi et une amélioration modérée des lésions et des dysesthésies a été obtenue sous dermocorticoïdes et émoullissants.

La physiopathologie du syndrome mains-pieds reste mal connue. Les hypothèses avancées sont la toxicité sur les kératinocytes de renouvellement cellulaire rapide ?, toxicité sur les glandes eccrines palmoplantaires du fait d'un renouvellement cellulaire rapide aux extrémités et d'une accumulation locale du traitement ?, extravasation capillaire du produit aux zones d'appui palmoplantaires ?

#### **Conclusion:**

Les inhibiteurs de l'EGFR sont connus pour leur effets secondaires cutanés dose dépendant. L'érythrodysesthésie palmoplantaire est rare sous erlotinib et doit être connu afin d'en faire le diagnostic précoce et mettre en route un traitement adapté.

**Mots-clés:** anti-EGFR, érythrodysesthésie palmoplantaire, tarceva

### **ÉRYTHÈME PIGMENTÉ FIXE BULLEUX GÉNÉRALISÉ SECONDAIRE À L'HYDROXYZINE**

S. Azib<sup>1,\*</sup>, C. Lavogiez<sup>1</sup>, F. Delesalle<sup>2</sup>, E. Delaporte<sup>1</sup>, D. Staumont-Sallé<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinique de Dermatologie, Hôpital Huriez-CHRU, Lille, <sup>2</sup>Dermatologie, Centre Hospitalier, Valenciennes, France

#### **Introduction:**

L'hydroxyzine est un anti-histaminique largement prescrit, réputé pour sa sécurité d'emploi. Nous rapportons un cas d'érythème pigmenté fixe bulleux généralisé lié à sa prescription.

#### **Observations:**

Une femme de 76 ans était admise pour une éruption bulleuse généralisée. Elle conservait un bon état général et était apyrétique. L'examen révélait des macules érythémato-violacées arrondies du cou, du tronc, des membres et des érosions post-bulleuses circonscrites. Le signe de Nikolski était absent, les muqueuses saines et les aires ganglionnaires périphériques libres. Le diagnostic d'érythème pigmenté fixe bulleux généralisé était retenu et l'examen histopathologique était compatible avec ce diagnostic. L'anamnèse révélait la prise d'hydroxyzine 24h avant le début des symptômes en l'absence de toute autre prise médicamenteuse. Ce traitement avait été prescrit en préparation à un scanner avec injection qui n'avait pu être réalisé compte-tenu de la survenue de l'éruption. A l'interrogatoire, on apprenait que la patiente avait présenté 9 ans plus tôt une éruption bulleuse de morphologie et de topographie strictement superposable après prise d'hydroxyzine. A l'époque, le diagnostic d'érythème pigmenté fixe bulleux généralisé avait également été posé. Les patch-tests à l'hydroxyzine sur peau saine et pigmentée étaient négatifs. L'hydroxyzine avait été contre-indiquée à vie mais cette information n'avait pas été mentionnée au radiologue. A l'arrêt du médicament, l'évolution était favorable en quelques jours pour les 2 épisodes avec persistance de séquelles pigmentées.

#### **Discussion:**

L'érythème pigmenté fixe se présente rarement sous une forme bulleuse et généralisée. Il peut alors poser un problème de diagnostic différentiel avec une nécrolyse épidermique toxique dont le pronostic et la prise en charge sont différents. Ce type de toxidermie répond à un mécanisme d'hypersensibilité retardée caractérisé par un délai d'apparition court de 24 à 48h. Les principaux médicaments inducteurs sont les AINS, les analgésiques pyrazolés, les sulfamides, les cyclines et la carbamazépine. Dans la littérature, 5 cas d'érythème pigmenté fixe secondaires à l'hydroxyzine ont été décrits. A notre connaissance, aucun cas de forme bulleuse généralisée n'a encore été rapporté. Les patch- test, en particulier lorsqu'ils sont posés sur peau pigmentée séquellaire, sont réputés utiles dans l'exploration allergologique des érythèmes pigmentés fixes. Leur positivité est inconstante dans notre expérience. Dans notre observation, l'imputabilité de l'hydroxyzine a été confirmée par un test de provocation orale accidentel. L'existence d'un noyau commun, la pipérazine, entre hydroxyzine, cétirizine et lévocétirizine explique la possibilité de réactions croisées entre ces anti-histaminiques.

**Conclusion:**

L'intérêt de cette observation est d'illustrer une forme rare de toxidermie, induite par une molécule davantage connue pour ses propriétés « anti-allergiques ».