

NUMÉRO THÉMATIQUE

Peau et poumon

Peau, poumon et médicaments

RÉSUMÉ : Dans cet article seront abordées, en première et deuxième parties, des situations dans lesquelles un médicament prescrit pour une affection pneumologique ou dermatologique pourra être responsable d'effets indésirables (EI), pour lesquels les avis respectifs du dermatologue ou du pneumologue pourront être sollicités. La troisième partie de cet article sera consacrée à deux types de réactions médicamenteuses potentiellement sévères, touchant à la fois la peau et l'appareil respiratoire.

L'objectif n'est pas l'exhaustivité mais la sélection de situations fréquemment rencontrées en pratique courante dans les deux spécialités, avec une synthèse actualisée des éléments du diagnostic et de la prise en charge.



→ D. STAUMONT-SALLÉ
Service de Dermatologie,
Hôpital Claude-Huriez, CHRU,
LILLE.

Effets indésirables cutanés des traitements indiqués en pneumologie

1. Thérapies ciblées dans le cancer du poumon

Les thérapies ciblées indiquées dans le cancer du poumon sont principalement les anti-EGFR visant à bloquer l'activation du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR : *epidermal growth factor receptor*). Une sur-expression de l'EGFR est en effet corrélée à une progression tumorale accélérée, à une résistance aux chimiothérapies classiques et à un pronostic défavorable. Parmi les thérapies anti-EGFR, on distingue les petites molécules qui agissent *via* l'inhibition de l'activité tyrosine kinase intracellulaire de l'EGFR (erlotinib et gefitinib) et les anticorps monoclonaux bloquant un site du domaine extracellulaire de l'EGFR (cetuximab). Ce sont l'erlotinib (Tarceva) et le gefitinib (Iressa) qui sont indiqués dans les cancers bronchiques non à petites cellules, localement avancés ou métastatiques, avec mutations activatrices de l'activité tyrosine kinase de l'EGFR.

>>> Les EI dermatologiques induits par les inhibiteurs de tyrosine kinase

(ITK) anti-EGFR sont fréquents, précoces et parfois sévères avec un retentissement important sur la qualité de vie du malade, déjà altérée par le contexte néoplasique. L'intensité de ces réactions cutanées semble assez souvent corrélée à la dose et à une meilleure réponse antitumorale. C'est pourquoi une collaboration entre le pneumologue et/ou l'oncologue et le dermatologue est indispensable pour diagnostiquer et prendre en charge rapidement ces EI afin de permettre au malade de poursuivre son traitement.

>>> L'EI cutané le plus fréquent sous ITK anti-EGFR est la folliculite ou éruption inflammatoire acnéiforme, qui concerne au moins la moitié des malades (entre 40 et 80 %). Cette éruption est très précoce, survenant dès les premiers jours de traitement. Elle est principalement localisée sur le visage (front, joues, nez) (fig. 1), le cuir chevelu et la nuque. Elle peut s'étendre sur le dos et, plus rarement, être diffuse sur l'ensemble du corps. Les lésions sont douloureuses et/ou prurigineuses. Il s'agit de papules et de pustules folliculaires aseptiques, évoluant parfois vers un aspect nécrotique et pouvant confluer en placards chauds et douloureux.

Le diagnostic différentiel avec une acné se fait devant l'absence de comédons

NUMÉRO THÉMATIQUE

Peau et poumon



Fig. 1 : Folliculite inflammatoire du visage induite par l'erlotinib.

et l'absence d'antécédents personnels d'acné sévère. Si le traitement anti-EGFR est poursuivi, l'éruption peut s'aggraver ou se stabiliser. Si le traitement est interrompu, la régression est progressive avec une pigmentation post-inflammatoire. L'atteinte cutanée est classée en trois grades (1 : mineur, touchant moins de 10 % de la surface corporelle ; 2 : intermédiaire, s'étendant sur 10 à 30 % de la surface corporelle et 3 : majeur, l'atteinte dépassant 30 % de la surface corporelle).

La majorité des atteintes est de grade 1 ou 2 ; le grade 3 concerne moins de 15 % des malades sous anti-EGFR. Le malade doit toujours être prévenu de la fréquence de ces EI cutanés avant la mise en route du traitement. Des mesures doivent être conseillées de manière préventive, comme l'utilisation d'un émollient et la photoprotection. La fréquence et la rapidité de survenue des folliculites sous anti-EGFR justifient de manière consensuelle la prescription systématique de doxycycline (200 mg/j) dès le début du traitement. Les grades 1 et 2 seront pris

en charge par des soins d'hygiène adaptés et une corticothérapie locale de classe forte, en plus du maintien des cyclines à la même posologie. Une supplémentation en zinc (2 à 4 g/j *per os* à jeun) peut aussi être bénéfique par son action anti-inflammatoire. Les grades 2 résistants au traitement optimal et les grades 3 pourront faire discuter avec le médecin référent l'indication d'interruption temporaire ou définitive du traitement. L'efficacité des traitements instaurés pour une folliculite doit être réévaluée à 3-4 semaines. Ces traitements peuvent être poursuivis pendant toute la durée de la thérapie ciblée si nécessaire.

>>> Les malades bénéficiant d'un traitement ITK anti-EGFR présentent souvent une xérose diffuse, avec ou sans prurit. Des éruptions eczématiformes, parfois photo-aggravées, et une hyperkératose pulpaire fissuraire peuvent être associées à cette xérose.

>>> Après plusieurs semaines de traitement par ITK anti-EGFR, peut apparaître un périonyxis douloureux touchant un ou plusieurs doigt(s) ou orteil(s) (**fig. 2**). Cette paronychie inflammatoire concerne 10 à 30 % des malades. Elle peut se compliquer d'infections bactériennes ou fongiques ou de granulomes pyogéniques (ou pseudo-botriomycomes) latéro-unguéaux. Les cyclines ont également un intérêt en prévention des paronychies. L'éviction des traumatismes locaux doit être recommandée aux malades. En l'absence de surinfection, les paronychies sont traitées par



Fig. 2 : Périonyxis inflammatoire induit par l'erlotinib.

dermocorticoïdes de classe très forte sous occlusion.

>>> D'autres altérations des phanères peuvent survenir plus rarement et plus tardivement : ralentissement de la croissance des ongles et des cheveux, dystrophie pilaire, alopecie, hypertrichose du visage, trichomégalie. Les muqueuses peuvent également être le siège de la toxicité des ITK anti-EGFR : ulcérations buccales, nasales, génitales, chéilite, glossite, conjonctivite et blépharite.

Un groupe d'experts français (groupe PROCUR : Prise en charge de la tOxicité CUtanée des anti-EGFR) a récemment proposé un algorithme pratique de prise en charge thérapeutique des effets indésirables des thérapies anti-EGFR [1].

2. Antituberculeux

La rifampicine, l'isoniazide, la pyrazinamide, l'éthambutol et la streptomycine sont des traitements efficaces contre la tuberculose, mais ils peuvent tous être responsables d'EI lourds de conséquences en termes de morbidité et de mortalité. Dans la littérature, les réactions d'hypersensibilité (HS) induites par les traitement antituberculeux (anti-BK) – toutes manifestations cliniques confondues – concernent 1 à 5,6 % des malades traités pour une tuberculose pulmonaire ou extrapulmonaire [2]. Or, la survenue d'un tel EI va poser à la fois un problème diagnostique et thérapeutique, dans la mesure où cet accident imposera l'arrêt d'une ou de plusieurs(s) molécule(s) et compromettra ainsi les chances de guérison. Les réactions cutanées figurent parmi les manifestations d'HS les plus fréquentes survenant sous anti-BK.

Dans une étude réalisée conjointement par des pneumologues et des dermatologues hospitaliers en Malaisie, parmi 820 malades traités pour tuberculose active, 47 d'entre eux (5,7 %) développaient une réaction cutanée [3]. Les

réactions d'HS sont imprévisibles et indépendantes de la dose des anti-BK, mais plusieurs cofacteurs potentialisent leur survenue : une immunosuppression en particulier si celle-ci est liée à une infection par le VIH, un alcoolisme chronique, une maladie auto-immune sous-jacente, une insuffisance rénale ou hépatique préexistante, une polymédication et un âge élevé. En outre, la mauvaise observance thérapeutique est responsable d'arrêts intempestifs des anti-BK, ce qui augmente le risque de développer une réaction d'HS lors de la reprise du traitement.

Les réactions d'HS cutanées surviennent classiquement au cours des deux premiers mois de traitement. Il peut s'agir de réactions de type HS immédiate (HSI) ou HS retardée (HSR). Les réactions de type HSI sont les plus fréquentes dans la littérature et dans notre pratique. Elles se manifestent par une urticaire superficielle ou profonde (angioedème) ou par des signes systémiques d'anaphylaxie (signes de choc, troubles digestifs, bronchospasme).

Dans la série de Fekih [2] portant sur 30 malades immunocompétents ayant présenté une réaction d'HS parmi 2279 malades traités pour une tuberculose : 22 avaient présenté une urticaire et 3 une réaction anaphylactique avec fièvre, tandis que 2 d'entre eux avaient développé un exanthème maculopapuleux.

Dans notre pratique, il s'agit le plus souvent d'une urticaire superficielle et profonde qui peut être diffuse mais dépourvue d'atteinte mettant en jeu le pronostic vital. Il convient alors de tenter de poursuivre le traitement en lui associant un antihistaminique, et il n'est pas rare d'observer un amendement progressif de l'urticaire. Dans le cas contraire, il sera nécessaire d'arrêter de façon séquentielle les traitements en cours (en ne négligeant pas l'imputabilité potentielle d'autres traitements associés). Même si leur imputabilité a rarement été prouvée

avec certitude, les molécules anti-BK qui semblent le plus souvent responsables d'urticaire sont le pyrazinamide, l'isoniazide, la rifampicine et la streptomycine. En présence de signes d'anaphylaxie pouvant mettre en jeu le pronostic vital, une réaction immuno-allergique vraie doit être suspectée et tout ou partie du traitement anti-BK doit être arrêté. L'imputabilité de la rifampicine est alors souvent considérée comme probable en première intention, et confirmée par la régression rapide des symptômes d'HS après son arrêt. Une réintroduction des autres anti-BK sera ensuite discutée au cas par cas, éventuellement après la réalisation de tests cutanés.

En ce qui concerne les réactions d'HSR, leurs manifestations cliniques peuvent aller du simple exanthème maculopapuleux, relativement fréquent, à la nécrolyse épidermique toxique beaucoup plus rare (syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell, principalement décrits avec la rifampicine et la streptomycine). Sont aussi rapportés des tableaux de DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, principalement avec la rifampicine) et de PEAG (pustulose exanthématique aiguë généralisée). En cas d'exanthème maculopapuleux sans signe de gravité (pas d'atteinte muqueuse, pas de décollement cutané, pas de pseudo-cocarde, pas d'anomalie biologique), il est possible d'arrêter un par un les traitements suspects et de discuter ensuite leur réintroduction ultérieure prudente. En effet, comme c'est le cas avec les antirétroviraux anti-VIH, l'interaction des différentes molécules anti-BK, lorsqu'elles sont instaurées simultanément, peut expliquer la survenue d'une réaction cutanée qui ne se reproduira pas systématiquement lorsque les molécules seront introduites de façon séquentielle (mais rapprochée pour éviter l'induction de résistance). En cas de signe de gravité, l'ensemble des anti-BK devra être arrêté, de même que les autres traitements potentiellement imputables. La réintroduction ultérieure

des molécules jugées les moins imputables sera alors discutée au cas par cas, éventuellement après la réalisation de tests cutanés si l'activité de la tuberculose autorise le délai de réalisation de ces tests.

En cas de tuberculose active avec HS aux traitements anti-BK, la substitution dans les schémas thérapeutiques classiques de l'éthambutol et de l'isoniazide par une fluoroquinolone peut être une solution, dont l'efficacité est cependant encore en cours d'évaluation. Enfin, des protocoles d'induction de tolérance ont été proposés pour l'isoniazide et la rifampicine, mais peu d'équipes les utilisent en pratique [4].

Effets indésirables pulmonaires des traitements indiqués en dermatologie

1. Méthotrexate

La principale complication pulmonaire du méthotrexate (MTX) est la pneumopathie d'hypersensibilité (HS). Même si cette complication n'est pas spécifique de l'indication dermatologique du MTX, elle doit être connue du dermatologue qui a fréquemment recours à cet immunosuppresseur pour traiter le psoriasis et d'autres dermatoses inflammatoires. L'incidence de la pneumopathie d'HS est estimée entre 1 et 3,9 % patients traités par an [5]. Le risque de survenue est indépendant de la dose et de la durée du traitement par MTX, et la majorité des cas surviennent dans la première année de traitement. Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés : l'âge élevé, le diabète, l'hypoalbuminémie, une fonction pulmonaire altérée avant mise en route du MTX et des antécédents de pneumopathie d'HS lors d'un traitement antérieur par MTX.

Le diagnostic de pneumopathie d'HS repose sur un faisceau d'arguments qui sont, outre la prise médicamenteuse :

NUMÉRO THÉMATIQUE

Peau et poumon

- l'installation rapide d'une dyspnée avec une tachypnée et une toux sèche (avec une possibilité d'aggravation brutale vers un tableau de détresse respiratoire aiguë);
- une fièvre supérieure à 38 °C;
- un infiltrat interstitiel ou alvéolaire à l'imagerie;
- une absence de germe dans les expectorations et les hémocultures;
- une PaO₂ inférieure à 50 mmHg aux gaz du sang;
- une diminution de la DLCO et un syndrome restrictif lors des explorations fonctionnelles respiratoires;
- un lavage broncho-alvéolaire majoritairement lymphocytaire, pouvant contenir également des neutrophiles et/ou des éosinophiles;
- un aspect de pneumopathie interstitielle sans infection si une biopsie est réalisée (non indispensable pour le diagnostic).

Ce tableau de pneumopathie d'HS impose l'arrêt du MTX et la mise en route d'un traitement symptomatique comprenant une corticothérapie systémique et, si nécessaire, une ventilation mécanique. Après arrêt du MTX, le pronostic est favorable dans plus de 80 % des cas, l'évolution vers une fibrose pulmonaire étant rare. La pneumopathie d'HS peut toutefois être fatale dans 10 à 16 % des cas [6]. La réintroduction ultérieure du MTX doit être contre-indiquée.

La réalisation d'une radiographie de thorax est nécessaire avant la mise en route d'un traitement par MTX. Cette radiographie peut être complétée par des explorations fonctionnelles respiratoires avec mesure de la DLCO chez les malades ayant des antécédents de pathologie respiratoire. En cas d'anomalies radiographiques, un scanner pulmonaire sera nécessaire. Le MTX peut être prescrit en cas d'anomalies interstitielles minimes, mais avec une surveillance rapprochée et une éducation du malade vis-à-vis des premiers signes de pneumopathie d'HS (toux, fièvre). Chez un malade sous

MTX, la surveillance de la radiographie de thorax sera annuelle en l'absence de signe clinique d'appel. Chez les malades "à risque" ayant bénéficié d'explorations fonctionnelles, celles-ci pourront être répétées tous les 2 à 3 ans.

>>> Les autres complications pulmonaires du MTX sont moins classiquement observées : œdème pulmonaire lésionnel, BOOP (*bronchiolitis obliterans organizing pneumonia*), fibrose pulmonaire, hémorragies alvéolaires...

>>> Le MTX peut être responsable de manifestations anaphylactiques potentiellement sévères, pouvant se traduire par des manifestations cutanéo-muqueuses (urticaire et angioedème) et respiratoires (bronchospasme).

>>> Comme tout immunosuppresseur, le MTX peut augmenter la fréquence et la sévérité d'infections communes, ce qui justifie la vaccination antigrippale systématique des malades sous MTX.

>>> Le MTX peut aussi favoriser la survenue d'infections respiratoires par des germes opportunistes (pneumocystose, cryptococcose, aspergillose, histoplasmosse, candidose, infection à CMV).

L'interrogatoire, l'examen clinique et la radiographie de thorax sont jugés suffisants pour éliminer une tuberculose avant la mise en route du MTX. L'IDR à la tuberculine n'est pas recommandée de manière systématique.

2. Biomédicaments indiqués dans le psoriasis

● Pneumopathies d'HS

Une pneumopathie d'HS doit être évoquée devant toute toux ou dyspnée fébrile apparaissant chez un malade traité par anti-TNF, compte tenu de l'évolution potentiellement fatale de cet EI en l'absence d'arrêt du traitement. Tous les anti-TNF indiqués dans

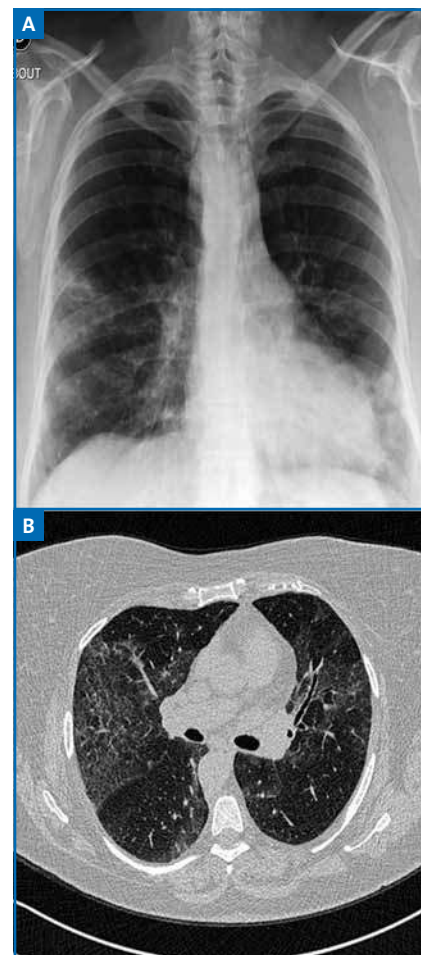


FIG. 3 : Pneumopathie d'hypersensibilité induite par l'infliximab. **A :** syndrome interstitiel sur la radiographie de thorax; **B :** condensation lobaire inférieure gauche et infiltrats en verre dépoli à l'examen tomodensitométrique.

le psoriasis sont concernés, à savoir les anticorps monoclonaux : infliximab (**fig. 3A et 3B**) et adalimumab, ainsi que le récepteur soluble, étanercept.

>>> Dans la littérature, 117 cas de pneumopathie interstitielle sous anti-TNF ont été rapportés (56 sous infliximab, 58 sous étanercept, 3 sous adalimumab) [7]. Le délai moyen d'apparition de cet EI est de 26 semaines (1 semaine à 4 ans) [8]. Même si les cas rapportés concernent principalement des malades atteints de polyarthrite rhumatoïde, cet EI peut aussi toucher le malade atteint

de psoriasis. La sévérité potentielle de ces pneumopathies d'HS impose l'interruption immédiate du traitement et, si nécessaire, la mise en route d'une corticothérapie systémique.

>>> Parmi les observations rapportées dans la littérature, sur 53 malades suivis après le diagnostic de pneumopathie d'HS à un anti-TNF, l'évolution était marquée par une résolution complète des symptômes pour 21 d'entre eux, une régression partielle pour 13, la persistance d'une altération de la fonction respiratoire pour 18 et une évolution fatale en l'absence d'arrêt du traitement pour 1 cas.

Les facteurs de mauvais pronostic des pneumopathies interstitielles induites par les anti-TNF induites sont : l'âge supérieur à 65 ans, une pathologie pulmonaire préexistante (en particulier fibrose liée à une polyarthrite rhumatoïde), une pathologie auto-immune associée, le tabac et l'association de l'anti-TNF à un immunosuppresseur (en particulier le méthotrexate). Le risque potentiel de réactions croisées justifie la contre-indication de l'ensemble des anti-TNF chez un malade ayant présenté une pneumopathie d'HS avec un anti-TNF. L'ustekinumab peut alors être proposé en alternative thérapeutique pour le psoriasis. Un seul cas de pneumopathie à éosinophiles imputable à l'ustekinumab a été décrit chez un malade porteur d'un psoriasis cutané [9].

● Insuffisance cardiaque

L'apparition d'une dyspnée sous anti-TNF doit aussi faire évoquer une insuffisance cardiaque induite ou aggravée par l'anti-TNF (tableau de poumon "cardiaque").

● Auto-immunité

Les lupus médicamenteux, induits principalement par les anticorps monoclonaux anti-TNF, sont très rarement

symptomatiques. Ils sont ainsi exceptionnellement responsables de douleurs thoraciques liées à un épanchement pleural ou péricardique.

● Infections

Le risque de développer une infection sévère est significativement plus élevé chez les malades sous anti-TNF, avec un *odds ratio* cumulé de 2 (IC 95 % : 1,3-3,1) dans la méta-analyse réalisée par Bongartz *et al.* en 2006, compilant plusieurs essais contrôlés contre placebo pour l'infliximab, l'étanercept et l'adalimumab [10]. Les études de suivi à plus long terme ont montré un risque infectieux similaire pour les anti-TNF et l'ustekinumab : 1,20 pour 100 patients à 3 ans pour l'étanercept, 1,65 pour l'adalimumab, 1,82 pour l'infliximab et 1,10 pour l'ustekinumab [11].

Le principal risque infectieux à prévenir avant la mise en route d'un traitement par anti-TNF est la réactivation d'une tuberculose latente. Il s'agit alors d'une tuberculose dont la sévérité est comparable à la tuberculose des immunodéprimés, avec une fréquence accrue d'atteintes extrapulmonaires et de formes disséminées. Les résultats des registres montrent que le risque de réactivation de tuberculose est plus élevé avec les anticorps monoclonaux (infliximab et adalimumab) qu'avec le récepteur soluble (étanercept) et l'ustekinumab.

>>> Des recommandations officielles pour une stratégie de prévention de la tuberculose avant la mise en route d'un traitement par anti-TNF ont été établies en France en 2002 et mises à jour en 2005 par le Groupe recherche anti-TNF et infections opportunistes et par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) [12].

>>> Le CRI (Club Rhumatismes et Inflammation) met à disposition sur son site Internet des fiches pratiques compilant ces recommandations offi-

cielles, ainsi que les avis d'experts et les données scientifiques les plus récentes [13]. Le bilan préthérapeutique réalisé avant anti-TNF doit permettre de dépister les malades à risque de tuberculose latente ou active par un interrogatoire détaillé, un examen clinique complet, une radiographie pulmonaire (complétée si images évocatrices par un avis pneumologique qui permettra de discuter l'indication d'un scanner thoracique, voire d'une fibroscopie bronchique) et une IDR à la tuberculine 5 UI avec lecture de la zone indurée à la 72^e heure (seuil de positivité de 5 mm).

>>> La Haute autorité de santé (HAS) a proposé depuis 2006 de dépister la tuberculose latente par des tests sanguins spécifiques permettant de détecter des lymphocytes T spécifiques du BK sécrétant de l'IFN (QuantIFERON-TB Gold et T-Spot-TB) en remplacement de l>IDR ; mais la sensibilité et la spécificité de ces tests, dans cette population précise de malades, est encore en cours d'évaluation [14]. En cas de tuberculose latente (sujet ayant eu une primo-infection non traitée, sujets à fort risque de réactivation tuberculeuse : sujets ayant fait une tuberculose dans le passé mais ayant été traités avant 1970 ou n'ayant pas eu de traitement d'au moins 6 mois comprenant au moins 2 mois de bithérapie, sujet qui a été en contact proche avec un sujet ayant développé une tuberculose pulmonaire, image thoracique anormale, IDR > 5 mm ou phlycténulaire), un traitement prophylactique comprenant rifampicine et isoniazide (en pratique Rifinah 2 cp/j) sera débuté 3 semaines avant la mise en route de l'anti-TNF, pour une durée de 3 mois.

Les mêmes recommandations sont requises avant la mise en route d'un traitement par ustekinumab.

Des infections opportunistes peuvent survenir chez des malades traités par anti-TNF. Des cas d'histoplasmoses et de coccidioïdomycoses ont été rapportés

NUMÉRO THÉMATIQUE

Peau et poumon

aux États-Unis car il s'agit de mycoses endémiques sur le continent américain. Des infections granulomateuses ont été rarement décrites, en particulier des aspergilloses pulmonaires invasives et des listérioses.

3. Thérapies ciblées dans le mélanome

L'ipilimumab (anticorps monoclonal bloquant la molécule de costimulation CTLA-4) et des anticorps monoclonaux bloquant PD-1 (récepteur inhibiteur exprimé par les lymphocytes T activés) et son ligand PD-L1 sont des thérapies ciblées agissant via une stimulation de la réponse immune antitumorale. L'ipilimumab a reçu l'AMM en 2011 dans le traitement du mélanome métastatique. Le développement des molécules anti-PD-1 et anti-PD-L1 est en cours de phase 3 dans le mélanome, mais aussi en cours d'étude dans d'autres cancers tels que le cancer du poumon non à petites cellules.

De ce mécanisme d'action induisant une stimulation accrue de la réponse immune découlent des effets indésirables fréquents et potentiellement sévères : colite, hépatite, hypophysite, thyroïdite et pneumopathie d'HS. Le risque de pneumopathie d'HS semble particulièrement élevé avec les thérapies anti-PD-1 et anti-PD-L1. En effet, dans un essai de phase 1 mené avec un anticorps anti-PD-1 (BMS-936558), 9 malades sur 296 (3 %) ont développé une pneumopathie, qui était de grade 3-4 pour 3 des 9 malades, et qui fut létale dans 3 cas au total [15].

Effets indésirables des médicaments avec atteinte conjointe cutanée et pulmonaire

1. Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS

Il s'agit d'un tableau peu fréquent, pouvant mettre en jeu le pronostic vital (dans



Fig. 4 : DRESS induit par le proguanil. **A :** atteinte cutanée; **B :** syndrome interstitiel sur la radiographie de thorax; **C :** et à l'examen tomomodensitométrique.

10 % des cas), qui est défini par les critères diagnostiques suivants [16] : début tardif (classiquement 3 à 6 semaines après le début du traitement), hyperthermie, éruption diffuse présente dans plus de la moitié des cas (**fig. 4A**) avec œdème infiltré du visage et des extrémités caractéristique, adénopathies, atteinte viscérale associée (foie, rein, poumon, cœur) pouvant évoluer vers un tableau de défaillance multiviscérale, signes biologiques d'activation lymphocytaire : lymphocytose, grands lymphocytes basophiles circulants et éosinophilie. Les atteintes viscérales, en particulier celles qui concernent le foie, le rein et le poumon (**fig. 4B et 4C**), conditionnent la gravité du DRESS, d'autant plus que leur diagnostic peut être retardé si les manifestations dermatologiques sont mineures ou fugaces.

Les principaux médicaments inducteurs de DRESS sont les mêmes que ceux qui

peuvent être responsables d'une nécrolyse épidermique toxique : allopurinol, anticonvulsivants (carbamazépine, lamotrigine, phénytoïne, phénobarbital), les antirétroviraux (névirapine), le cotrimoxazole, la sulfasalazine, les AINS (en particulier les oxicams), la dapsone, la minocycline et la vancomycine. Un cofacteur viral est souvent associé à la prise médicamenteuse dans la physiopathologie du DRESS. La présence d'une réactivation virale (HHV6, EBV, CMV) peut expliquer le caractère prolongé de certains DRESS et les fréquentes rechutes évolutives, cutanées et viscérales, survenant même à distance de l'arrêt du médicament inducteur. L'arrêt précoce du et parfois des médicament(s) imputable(s) est impératif.

La corticothérapie générale est indiquée en cas d'atteinte viscérale menaçante. Les atteintes pulmonaires et rénales répondent en général mieux à la cortico-

thérapie systémique que l'atteinte hépatique. Les autres traitements ne sont pas codifiés et ne doivent pas être prescrits en première intention (immunoglobulines polyvalentes, antiviraux comme le ganciclovir). La décroissance de la corticothérapie doit être très progressive et la surveillance prolongée pendant au moins 3 mois après la disparition des derniers signes cliniques en raison des phénomènes de rebonds fréquents.

2. Réactions d'hypersensibilité immédiate à l'aspirine et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Cette situation est commune dans la pratique courante du dermato- et du pneumo-allergologue. Les réactions d'hypersensibilité immédiate (HSI) non allergiques sont de loin les plus fréquentes. Leur mécanisme est lié à une inhibition par l'aspirine et les AINS (principalement de type 1) des cyclo-oxygénases, ce qui favorise la synthèse accrue de leucotriènes responsables de manifestations à type d'urticaire superficielle, d'angioedème, d'asthme et de rhinosinusite. Le syndrome de Widal associe cette notion d'intolérance à l'aspirine et aux AINS à un asthme et à une polyposse naso-sinusienne. Ces réactions non allergiques dites d'intolérance peuvent survenir de manière identique avec des AINS appartenant à des familles différentes et avec les salicylés qui sont des composés chimiquement semblables. Des polymorphismes des gènes codant pour des enzymes de la cascade arachidonique sont des marqueurs communs de ce type de réactions d'HSI et de l'atopie.

Il est important de faire la distinction avec une allergie vraie à l'aspirine ou aux AINS. Cette seconde situation est beaucoup plus rare, mais doit être évoquée si la réaction est très rapide après la prise

médicamenteuse et si celle-ci ne survient qu'avec l'aspirine ou avec un seul AINS ou une seule classe d'AINS. Il s'agit alors de réactions IgE-dépendantes, même si ces IgE ne sont pas dosées en routine. C'est donc surtout l'anamnèse qui permet de prédire le caractère allergique ou non d'une réaction survenue lors de la prise d'aspirine ou d'AINS.

Les tests cutanés à lecture immédiate (*prick test* et IDR) ne sont informatifs que dans les rares cas de réactions allergiques vraies ; ils ne sont pas contributifs en cas de réactions par intolérance. Aucun test biologique n'a encore été validé. Si la prescription d'un AINS ou d'aspirine est jugée indispensable pour un malade, il faut réaliser un test de provocation orale, bronchique ou nasale sous stricte surveillance hospitalière, conformément aux recommandations publiées [17]. Des protocoles d'induction de tolérance peuvent être utilisés le cas échéant.

Bibliographie

1. BACHMEYER C, REGUIAI Z, PEUVRE L *et al.* Effets indésirables cutanés des inhibiteurs d'EGFR (epidermal growth factor receptor): algorithme thérapeutique du groupe français PROCUR. *Bull Cancer*, 2013;100:417-426.
2. FEKIH L, FENNICHE S, BOUSSOFFARA L *et al.* Réactions d'hypersensibilité aux traitements anti-tuberculeux. *Rev Mal Respir*, 2010;27:673-678.
3. TAN WC, ONG CK, KANG SC *et al.* Two years review of cutaneous adverse drug reaction from first line anti-tuberculous drugs. *Med J Malaysia*, 2007;62:143-146.
4. HOLLAND CL, MALASKY C, OGUNKOYA A *et al.* Rapid oral desensitization to isoniazid and rifampin. *Chest*, 1990;98:1518-1519.
5. BONNIAUD P, NUNES H. Complications pulmonaires des traitements de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Mal Resp*, 2006;23:129-133.
6. KREMER JM, ALLARCON GS, WEINBLATT ME *et al.* Clinical, laboratory, radiographics, and histopathologic features of methotrexate-associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter study with literature review. *Arthritis Rheum*, 1997;40:1829-1837.
7. PEREZ-ALVAREZ R, PEREZ-DE-LIS M, DIAZ-LAGARES C *et al.* Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies: analysis of 122 cases. *Semin Arthritis Rheum*, 2011;41:256-264.
8. OSTOR AJ, CHILVERS ER, SOMERVILLE MF *et al.* Pulmonary complications of therapy in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2006;33:622-628.
9. YASHIRO M, MAEJIMA H, TANIGUCHI T *et al.* Psoriasis vulgaris complicated by eosinophilic pneumonia during ustekinumab treatment. *Eur J Dermatol*, 2013;23:396-397.
10. BONGARTZ T, SUTTON AJ, SWEETING MJ *et al.* Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*, 2006;295:2275-2285.
11. KUMAR N, NARANG K, CRESSEY BD *et al.* Long-term safety of ustekinumab for psoriasis. *Expert Opin Drug Saf*, 2013;12:757-765.
12. <http://afssaps.sante.gouv.fr/htm/10/tnf/indtnf.htm> pour le lien direct pour les "Recommandations nationales: prévention et prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF" (juillet 2005).
13. <http://cri-net.com> pour le lien direct pour "Les fiches pratiques du CRI".
14. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese-detection-de-linterferon-gamma.pdf>
15. TOPALIAN SL, HODI FS, BRAHMER JR *et al.* Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*, 2012;366:2443-2454.
16. KARDAUN SH, SEKULA P, VALEYRIE-ALLANORE L *et al.* Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol*, 2013 Jul 16. Doi:10.1111/bjd.12501.
17. NIZANKOWSKA-MOGILNICKA E, BOCHENEK G, MASTARLERZ L. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy*, 2007;62:1111-1118.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.