## Revues générales

# Érythème pigmenté fixe : une forme particulière d'hypersensibilité médicamenteuse

## Recommandations du groupe FISARD de la Société française de dermatologie [1]

**RÉSUMÉ : L'érythème pigmenté fixe est une toxidermie médicamenteuse mal connue et dont l'épidémiologie est probablement sous-estimée. Elle nécessite un diagnostic précis qui commence lors de la description lésionnelle spécifique mais qui recquiert le plus souvent des explorations spécifiques, bien décrites par le groupe FISARD de la Société française de dermatologie en 2018.**
**Les principaux médicaments en cause en pédiatrie sont les antibiotiques et les AINS. Il convient d'adresser ces patients dans les centres pouvant les explorer afin de pouvoir préciser la molécule en cause et les précautions ultérieures dans les prescriptions médicamenteuses. L'exclusion est le plus souvent la seule prise en charge.**

**S. WANIN**
Service de Pneumologie et d'Allergologie, Hôpital Robert-Debré, PARIS.

L'érythème pigmenté fixe (EPF) est caractérisé par la présence de lésions uniques ou multiples, arrondies ou ovalaires, à bordure bien délimitée de quelques centimètres de diamètre (***fig. 1 à 3***). Elles sont initialement érythémateuses puis violacées ou brunes [1]. L'EPF peut siéger en n'importe quel endroit du tégument et des muqueuses [2, 3]. L'évolution est spécifique : en cas de réintroduction du médicament, les lésions récidivent au même endroit et cicatrisent en laissant une pigmentation résiduelle. L'EPF reste sous-diagnostiqué.

**Fig. 1 :** Érythème pigmenté fixe solitaire [1].

### Épidémiologie

L'incidence de l'EPF n'est pas connue. Au sein des toxidermies, la fréquence de l'EPF varie d'un continent à l'autre. Dans les pays occidentaux, cette toxidermie est plus rarement rapportée en Europe et en Amérique du Nord [1]. En France, une série rétrospective multicentrique retrouve, auprès de 17 centres hospitaliers français, 59 observations d'EPF sur 3 ans [4]. Ces différences géographiques peuvent s'expliquer possiblement par une prédisposition génétique, encore peu explorée. Tous les âges sont concernés en particulier

# Revues générales

**Fig. 2 :** Érythème pigmenté fixe multiple bulleux et non bulleux des membres inférieurs [1].

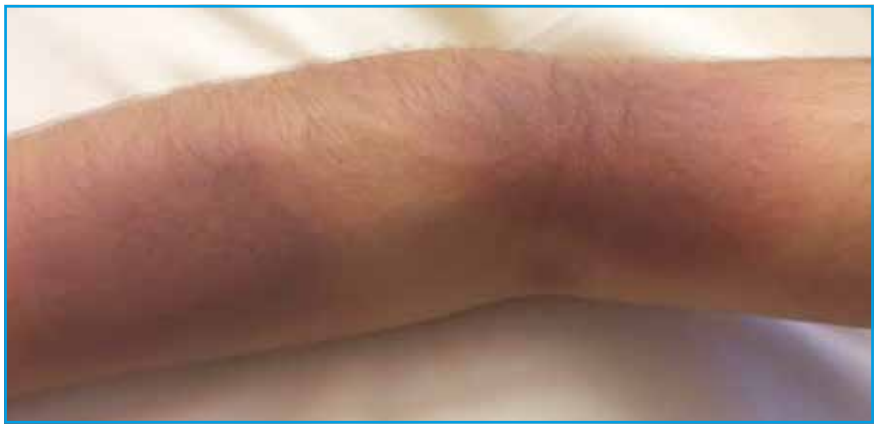

**Fig. 3 :** Macules rondes à ovales brunes à violacées [3].

les enfants, décrits dans une série pédiatrique [5].

## Médicaments en cause

Les médicaments sont nombreux, cela dépend des pays concernés. En France, les principaux médicaments pourvoyeurs d'EPF sont le paracétamol, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les antibiotiques (bêtalactamines, quinolones, sulfamides, cyclines, macrolides). Mais de nombreuses autres familles peuvent être à l'origine d'EPF.

Chez l'enfant, les publications font état d'AINS et d'antibiotiques (bêtalactamines, sulfamides…) [2, 3, 6].

## Physiopathologie

L'érythème pigmenté fixe est une hypersensibilité retardée aux médicaments médiée par les lymphocytes T (LT) CD8. Ces LT CD8 intra-épidermiques ont un phénotype "effecteurs mémoires" [1, 7, 8]. Ils sont détectés dans les lésions d'EPF et sont responsables des lésions tissulaires. Leur phénotype est similaire aux LT CD8 intra-épidermiques persistant au site d'infection virale (comme pour l'herpès) ou de traumatisme ancien, expliquant la survenue des EPF préférentiellement sur ces sites et la récurrence sur les mêmes régions. Ils peuvent persister au site de lésion jusqu'à 4 ans après la réaction immunitaire. Les facteurs responsables de cette persistance dans les sites lésionnels sont mal connus mais sont probablement multifactoriels [1].

Ces LT sont capables de réagir avec de nombreux stimulus comme des molécules du CMH, des médicaments ou encore des cytokines. Ils vont s'activer et acquérir une cytotoxicité en secrétant de l'IFN-gamma ou du TNF. Sous l'effet de l'environnement cytokinique (TNF) et peut-être par un effet direct de certains médicaments (AINS), les mastocytes vont s'activer et augmenter l'activation lymphocytaire en induisant notamment l'expression de molécules d'adhésion au niveau kératinocytaire (ICAM-1) et vont produire du TNF. Les LT CD8 intra-épidermiques activés cytotoxiques vont lyser les kératinocytes. Les LT CD4 et LT CD8 effecteurs vont être ainsi en majorité détruits, mais certains vont persister sous l'effet de cytokines comme l'IL15 et seront responsables des récidives ultérieures de la maladie [8].

## Clinique

Dermatose de cause exclusivement médicamenteuse, l'érythème pigmenté fixe est une éruption d'une ou de plusieurs macules ou plaques arrondies ou ovalaires, infiltrées, rouge-brunâtre sur la peau ou les muqueuses, associées à des sensations de brûlure et de prurit. Parfois peuvent apparaître des vésicules, des bulles ainsi que des érosions [9, 10]. L'érythème pigmenté fixe peut être multiple. La caractéristique pathognomonique est la récidive aux mêmes localisations après réexposition à la même molécule. Après arrêt du médicament causal, une hyperpigmentation résiduelle persiste. Après une première exposition, qui peut dater de plusieurs semaines ou années, la lésion réapparaît en quelques heures lors d'une réexposition. Toutes les muqueuses peuvent être atteintes. L'imputabilité intrinsèque augmente si le patient a eu au moins 2 poussées sur un même site.

En cas de première administration, le délai d'apparition de l'EPF est compatible entre le 1er et le 7e jour après le début de la prise du médicament suspect. Le délai est considéré incompatible si le médicament est interrompu depuis plus de 2 semaines avant l'apparition de l'EPF.

## Histologie [1]

Il existe des signes d'apoptose kératinocytaire avec une dermatite de l'interface caractérisée par une vacuolisation de la couche basale, un clivage sous-épidermique et un œdème dermique. L'infiltrat à cellules mononucléées a une distribution lichénoïde et périvasculaire, il s'y associe des lymphocytes, polynucléaires éosinophiles et parfois neutrophiles de topographie interstitielle. La pigmentation séquellaire est due à la présence de mélanophages (dendrocytophages).

Les immunofluorescences directe et indirecte sont négatives.

## Diagnostics différentiels [1]

Lorsque la lésion est unique, le principal diagnostic différentiel à évoquer est une réaction à une piqûre d'insecte. Dans les formes génitales, la récurrence herpétique peut être discutée.

Lorsque les lésions sont nombreuses et bulleuses, il ne faut pas confondre l'EPF avec un syndrome de Stevens-Johnson. Dans l'EPF, il n'y a pas de lésions maculo-papuleuses entre les médaillons ovalaires bien limités.

Dans les formes bulleuses, la nécrolyse épidermique toxique (NET), l'érythème polymorphe, les dermatoses bulleuses auto-immunes (dermatose IgA linéaire, pemphigus…) sont des diagnostics alternatifs pour lesquels la topographie des lésions et l'immunofluorescence sont essentiels.

## Évolution

L'évolution de l'EPF est rapide (7 jours) et se fait par une cicatrisation dans les suites de l'arrêt de la molécule, laissant une pigmentation résiduelle. La réintroduction de la molécule incriminée entraîne une récidive de l'éruption dans un délai beaucoup plus court. Les lésions récidivent classiquement aux mêmes endroits mais peuvent également être plus nombreuses, voire s'associer à une proportion plus importante de lésions bulleuses. Dans le cas d'EPF bulleux généralisé, le pronostic à l'échelle européenne est de 22 % de mortalité [1].

## Les explorations diagnostiques [11]

### 1. Biopsie cutanée (cf. histologie)

### 2. Tests cutanés [11, 12]

Les tests épicutanés (*patch tests*) peuvent être intéressants pour explorer les EPF s'ils sont réalisés sur les sites pigmentés séquellaires, sur le dos et sur un site étant toujours demeuré indemne de lésion d'EPF (témoin). La réaction des tests épicutanés est lue à 48 et 96 h. Si seule une lecture peut être réalisée, celle-ci se fera à 72 h. Si les tests épicutanés sont négatifs lors de la lecture à 96 h, une lecture tardive à une semaine doit être effectuée. Elle est obligatoire en cas de tests aux corticoïdes.

En cas de négativité des *patch tests*, il peut être fait des tests d'applications répétées sur le site antérieurement atteint par l'EPF. Peu d'études rapportent la sensibilité des *patch tests* et de ces tests d'applications répétées. Le groupe FISARD (groupe de la Société française de dermatologie) a publié les recommandations pour l'exploration épicutanée des éruptions médicamenteuses [11].

Lorsqu'on dispose du médicament sous une forme commercialisée, les tests seront réalisés avec tous les médicaments reçus dans la semaine qui précède l'apparition de la toxidermie. Si le produit a été préparé dilué dans la vaseline pour le *patch test*, il faut donner au patient la préparation (comprimé ou poudre diluée à 30 % dans la vaseline ou lyophilisat à 10 % vaseline). Si le médicament existe sous forme liquide (sirop comme par exemple les bêtalactamines, collyre par exemple pour les quinolones), il faut utiliser le produit tel quel, en précisant la concentration en principe actif. Pour les principes actifs également commercialisés sous forme topique (par exemple corticoïdes, crèmes et gels anti-inflammatoires, aciclovir, érythromycine, acide fusidique…), il faut utiliser le topique en précisant la concentration en principe actif. Si plusieurs *patch tests* sur un même site sont nécessaires, il faut attendre au moins 7 jours après la dernière lecture du premier test négatif avant d'appliquer le second.

En l'absence de découverte d'un médicament responsable, il faut que le malade note toutes les prises médicamenteuses ayant précédé dans les 48 h une nouvelle éruption.

Pour la lecture des tests épicutanés, les critères utilisés sont ceux de la norme internationale de l'International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG) :
– érythème simple, test douteux : + ? ;
– érythème et papule : + ;
– papule, érythème et vésicules : ++ ;
– papule, érythème, vésicules confluentes ou bulle : +++.

### 3. Tests d'applications répétés *in situ*

Il faut donner au patient la préparation (comprimé ou poudre diluée à 30 % dans la vaseline ou lyophilisat à 10 % vaseline) utilisée pour les tests épicutanés. Si plusieurs tests d'application *in situ* sur un même site sont nécessaires, il faut attendre au moins 7 jours après la dernière lecture du premier test négatif avant d'appliquer le second.

# Revues générales

## POINTS **FORTS**

- La toxidermie médicamenteuse est rare en pédiatrie.
- L'EPF se caractérise par une lésion spécifique dont l'imputabilité médicamenteuse augmente lorsque plusieurs récidives sont retrouvées dans l'anamnèse.
- Topographie : tégument et muqueuses, lésions cicatricielles pigmentées.
- Les explorations sont bien décrites par le groupe FISARD par épidermotests et tests d'applications répétées.
- Le traitement est principalement l'exclusion du médicament.

Sur un site de l'EPF, la préparation sera appliquée une fois par jour durant 7 jours consécutifs, sans occlusion. Le site d'application sera cerné au stylo afin d'assurer la répétitivité des applications sur le même site. Les applications seront interrompues en cas d'érythème. En cas de positivité, le patient sera examiné par le dermatologue ou l'allergologue. À défaut, il sera demandé au patient de faire une photographie des lésions et de les envoyer aussitôt au médecin du centre de dermato-allergologie.

#### 4. Test de provocation oral

Si le patient a eu plusieurs poussées avec le même médicament, le test de provocation orale (TPO) est inutile.

Un TPO est proposé :
– si le patient n'a eu qu'une poussée ou des poussées sans qu'on ait de certitude sur le médicament inducteur ;
– si les *patch tests in situ* et le test d'applications répétées sont négatifs ;
– si l'EPF n'est pas de type bulleux généralisé.

Le TPO est réalisé par l'absorption en une prise unique du médicament suspecté à dose thérapeutique. S'il existe plusieurs voies possibles d'administration du médicament, la voie orale sera privilégiée. En l'absence de réaction à J7 du TPO, celui-ci est considéré négatif et la contre-indication au médicament ainsi testé est levée. Si plusieurs TPO sont nécessaires avec des médicaments différents et que le premier TPO est négatif, il faut attendre au moins 7 jours entre deux TPO.

## Traitement [1]

Il n'y a pas de traitement spécifique de la maladie en dehors de l'exclusion du médicament en cause. La réintroduction du médicament est possible mais elle doit être faite à posologie progressive et les risques de récidive sont élevés.

Une fois le médicament identifié, un certificat devrait être remis au patient indiquant l'existence d'un érythème pigmenté fixe et la responsabilité du médicament imputé, ainsi que les arguments du diagnostic étiologique. En l'absence de découverte d'un médicament responsable, il faut prévenir le malade de la nécessité de noter toutes les prises médicamenteuses ayant précédé dans les 48 h une nouvelle éruption.

La prise en charge spécifique repose sur les symptômes cutanés et/ou muqueux : en présence de lésions bulleuses ou érosives, les dermocorticoïdes de classe forte à très forte sont recommandés, selon l'intensité et l'extension des lésions. Sur les lésions inflammatoires pré- ou non bulleuses, le recours aux dermocorticoïdes est légitime, permettant de faire régresser l'inflammation et les sensations de brûlures. Cependant, dans les formes très extensives, l'application seule d'un émollient est privilégiée afin de limiter le risque de surinfection. Les formes étendues bulleuses généralisées doivent être prises en charge avec les mêmes soins de support (soins intensifs) qu'une nécrolyse épidermique toxique.

Par ailleurs, les séquelles pigmentées ne sont pas accessibles aux traitements.

## Conclusion

L'EPF est une forme particulière d'hypersensibilité aux médicaments qui nécessite un diagnostic précis afin d'assurer l'éviction de la molécule en cause. Les formes pédiatriques sont rares et sont principalement décrites pour des antibiotiques. Il convient donc d'adresser ces patients aux dermatologues ou allergologues qui pourront réaliser les explorations adéquates afin de déterminer la molécule en cause.

### BIBLIOGRAPHIE


1. Valeyrie-Allanore L. Érythème pigmenté fixe : épidémiologie, physiopathologie, clinique, diagnostic différentiel et modalités de prise en charge. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2015;142:701-706.
2. Keli-Bhija Z, de Blic J, Ponvert C. An unusual case of penile non-pigmenting fixed drug eruption in a child. *Pediatr Allergy Immunol*, 2015;26:294-296.
3. Ben Mansour A, Bellon N, Frassati-Biaggi A *et al*. Multifocal fixed drug eruption to ceftazidime in a child with cystic fibrosis. *Pediatr Allergy Immunol*, 2017;29:115-117.
4. Brahimi N, Routier E, Raison-Peyron N *et al*. A three-year-analysis of fixed drug eruptions in hospital settings in France. *Eur J Dermatol*, 2010;20:461-464.

5. Morelli JG, Tay YK, Rogers M *et al*. Fixed drug eruptions in children. *J Pediatr*, 1999;134:365-367.
6. Labrosse R, Grahan F, Bégin P *et al*. A pediatric case of selective fixed drug eruption to amoxicillin. *Pediatr Allergy Immunol*, 2017;28:848-850.
7. Mizukawa Y, Shiohara T. Fixed drug eruption: a prototypic disorder mediated by effector memory T cells. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2009;9:71-77.
8. Shiohara T. Fixed drug eruption: pathogenesis and diagnostic tests. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2009;9:316-321.
9. Mizukawa Y, Shiohara T. Nonpigmenting fixed drug eruption as a possible abortive variant of toxic epidermal necrolysis: immunohistochemical and serum cytokine analyses. *Clin Exp Dermatol*, 2010;35:493-497.
10. Ponvert C. An unusual case of non-pigmenting fixed drug eruptions in a child. *Pediatr Allergy Immunol*, 2013;24:715-716.
11. Barbaud A. Investigations allergologiques dans les érythèmes pigmentés fixes. Méthode recommandée par le groupe FISARD de la SFD. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2018;145:210-213.
12. Ohtoshi S. Utility of patch testing for patients with drug eruption. *Clin Exp Dermatol*, 2014;39:279-283.

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