



Investigations allergologiques dans les érythèmes pigmentés fixes.

Méthode recommandée par le groupe FISARD de la SFD

Professeur Annick BARBAUD
Service de Dermatologie et Allergologie
Hôpital Tenon, AP-HP

Téléphone : 0156017225

Télécopie : 0156017232

e-mail : annick.barbaud@aphp.fr

Rédigé en Octobre 2017

Cette méthode a été rédigée en analysant les données de la littérature sur les tests dans l'érythème pigmenté fixe (EPF).

Elle a ensuite été rédigée par AB, discutée et corrigée par les membres du Groupe FISARD de la SFD afin d'harmoniser les pratiques. Elle donne des consignes pratiques qui manquent souvent dans la littérature pour la pratique des investigations dans les EPF.

Ces recommandations seront mises en ligne sur le site de la SFD.

Introduction

L'érythème pigmenté fixe (EPF) est une toxidermie bénigne sauf dans sa forme d'EPF bulleux généralisé (1). Cette toxidermie est due tout ou partie à une hypersensibilité cellulaire retardée dans laquelle la mémoire immunitaire médiée par des cellules T DC8+ demeure localisée. Les lésions récidivent toujours sur les mêmes sites, sièges de la mémoire immunitaire. Il faut donc tester ces patients de façon particulière en réalisant les tests cutanés médicamenteux in situ. Selon Alanko et al. (2) les patch tests (tests épicutanés) réalisés in situ sur le site antérieurement atteint par l'EPF sont intéressants pour explorer cette toxidermie. Alanko et al (3) ont rapporté qu'en cas de négativité des patch tests in situ, il peut être intéressant de faire des tests d'applications répétées sur le site antérieurement atteint par l'EPF. Il y a peu d'étude rapportant la sensibilité des patch tests et de ces tests d'applications répétées.

Une étude portugaise a rapporté une sensibilité moyenne des tests in situ qui ne permettait pas d'en évaluer la valeur prédictive négative (4). Les patch tests in situ étaient positifs dans 21/52 cas (40,4%) et ce principalement avec les AINS et dans un cas avec un anti-histaminique. La sensibilité des patch tests in situ pourrait être donc dépendante des médicaments en cause. Cette étude ne permettait pas de préciser la valeur prédictive négative des patch-tests in situ dans les EPF puisque seulement 7 patients avec patch-tests in situ négatifs avaient un test de provocation orale avec résultat positif dans 5/7 cas. D'autres séries ont rapporté une positivité de patch-tests chez plusieurs patients avec le phénazone salicylate et la carbamazépine (5,6).

Il paraît nécessaire d'harmoniser les pratiques des tests in situ et des tests d'applications répétées in situ pour permettre ultérieurement d'évaluer sur un grand nombre de sujet la sensibilité des tests épicutanés médicamenteux dans l'EPF et d'évaluer l'intérêt des patch tests in situ et du test d'applications répétées in situ dans cette toxidermie.

En dehors de l'EPFBG pour lequel deux études donnent des pronostics différents (7), l'EPF est une toxidermie non grave. Le diagnostic peut nécessiter comme dans d'autres toxidermies non graves un test de provocation (8).

Première étape du diagnostic : la présentation clinique

Elle est détaillée dans l'article rédigé par les membres du groupe FISARD de Valeyrie-Allanore et al. (1).

Avec un médicament introduit **dans la semaine** ayant précédé le développement de l'EPF.

Avoir fait au moins 2 poussées sur le site qui sera testé, d'une dermatose après la prise d'un médicament donné ou d'une classe de médicament donné, augmente l'imputabilité intrinsèque.

Selon les critères de Begaud et al. (9) ou Moore et al. (10) adaptés pour les toxidermies, les chronologies évocatrices sont rapportées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Chronologies évocatrices dans les EPF en cas de 1^{ère} administration

Sémiologie	Délai d'apparition après	début de prise du	médicament
	Très suggestif	Compatible	incompatible (après arrêt du médicament)
EPF		J0 à J7	> 2 semaines

METHODES d'investigations dermato-allergologiques:

LES TROIS ETAPES DU DIAGNOSTIC et GUIDE PRATIQUE DES TESTS MEDICAMENTEUX dans l'exploration des ERYTHEMES PIGMENTES FIXES

TESTS ÉPICUTANÉS MÉDICAMENTEUX (PATCH-TESTS MÉDICAMENTEUX)

Le délai entre la survenue de la dernière occurrence d'EPF et le jour du début des tests allergologiques doit être noté

Ces tests sont effectués selon les guides de bonne pratique des tests cutanés médicamenteux dans l'exploration des toxidermies tels qu'ils ont été publiés au nom de l'ESCD (11).

- 1) Les tests seront réalisés avec **tous les médicaments reçus dans la semaine qui précède** l'apparition de la toxidermie puisqu'il s'agit des délais compatibles avec l'EPF.
- 2) Lorsqu'il s'agit de produits commercialisés il faut réaliser les tests en respectant les conditions qui suivent :
 - **A J0** il faut poser les patch tests
 - Lorsque les médicaments purs dilués dans la vaseline sont disponibles commercialement, grâce aux seringues pour tests épicutanés préparées et vendues par le laboratoire Chemotechnique (Vellinge, Suède), il faut tester avec la molécule pure entrant dans la composition d'un des médicaments suspects.
 - Pour les produits pulvérisables (comprimés par exemple) ou les contenus de gélule : avec le produit sous sa forme commercialisée, préalablement dilué à **30% dans la vaseline**. Selon les recommandations de Brajon et al. (12), la concentration en principe actif médicamenteux devra être calculée et notée dans le dossier.
 - Pour les lyophilisats avec la molécule pure (lyophilisat pour préparation injectable) : diluer à 10% dans la vaseline (11).
 - Pour les produits liquides : tels quels
 - Sur un des sites antérieurement siège de l'EPF **ET** sur le dos, sur un site étant toujours demeuré indemne de lésion d'EPF.

La réaction des tests épicutanés est lue à **48 et 96 heures**. Pour des raisons pratiques si une seule lecture peut être réalisée, celle-ci est réalisée à 72 heures. Pour des raisons pratiques deux lectures à 48h et 120h peuvent être faites. Dans la mesure du possible si les tests épicutanés sont négatifs sur la lecture à 96 heures, une lecture tardive à une semaine doit être effectuée. Elle est obligatoire en cas de tests aux corticoïdes.

Les résultats des tests épicutanés sont rapportés selon les critères utilisés habituellement pour la lecture de ces tests dans l'exploration des eczémas de contact selon la norme internationale de l'International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG).

- Erythème simple, test douteux : + ?
- Erythème et papule : +
- Papule, érythème et vésicules : ++
- Papule, érythème, vésicules confluentes ou bulle : +++

TESTS D'APPLICATIONS REPETEES *in situ*

En cas de négativité des patch tests *in situ*, si cela est possible, un test d'applications répétées est proposé avec le médicament.

En pratique lorsqu'on dispose du médicament sous **une forme commercialisée** :

- 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 test a été fait avec un produit commercialisé par exemple comme ceux du laboratoire Chemotechnique : il

faut essayer de trouver une forme liquide ou topique commercialisée contenant le médicament à tester (formes pédiatriques, gels anti-inflammatoires par exemple).

- Pour les médicaments existant sous forme liquide (sirop comme par exemple les bêta-lactamines, collyre par exemple pour les quinolones) : 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, acyclovir, érythromycine, acide fusidique ...), il faut utiliser le topique en précisant la concentration en principe actif.

Si plusieurs patch tests 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.

Modalités d'application du produit *in situ* par le patient

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 par le médecin afin de s'assurer de la répétitivité des applications sur le même site.

Il est proposé de dessiner un carré sur un site antérieurement atteint par l'EPF de 2 cms x 2 cms.

Il est demandé au patient d'appliquer la quantité nécessaire pour recouvrir en massage doux toute la surface de la zone cutanée carrée à tester.

En cas de négativité le patient signalera la fin de son test par téléphone.

Les applications seront interrompues en cas d'érythème.

En cas de positivité le patient sera examiné par le dermatologue. A défaut il sera demandé au patient de consulter dans le service ou à défaut de consulter son médecin référent ou à défaut de faire une photographie des lésions et de les envoyer aussitôt au médecin du centre de dermato-allergologie. Le week-end il est conseillé au patient de téléphoner au médecin d'astreinte. En l'absence d'astreinte, le patient interrompra les applications et contactera le médecin. Dans les centres sans astreinte de week-end, il est conseillé de demander au patient de débiter ses applications répétées un samedi afin d'avoir moins de risque de réactions sur le site d'application lors d'un week-end.

Une fiche (voir fiche jointe en Annexe 1), sera remise au patient pour l'aider à faire son test d'applications répétées.

Si plusieurs tests d'applications répétées sur un même site sont nécessaires il faut attendre au moins 7 jours après la fin du premier test négatif avant de faire le second.

TEST DE PROVOCATION

Si le patient a eu plusieurs poussées avec le même médicament en dci : 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,

* et si les patch tests in situ et le test d'applications répétées sont négatifs,

* et 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, si le premier TPO est négatif, il faut attendre au moins 7 jours entre 2 TPO.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- Valeyrie-Allanore L, Lebrun-Vignes B, Bensaid B, Sassolas B, Barbaud A; sous l'égide du groupe toxidermie de la Société française de dermatologie (FISARD). Érythème pigmenté fixe : épidémiologie, physiopathologie, clinique, diagnostic différentiel et modalités de prise en charge. *Ann Dermatol Venereol*. 2015;142:701-6.
- 2- Alanko K. Topical provocation of fixed drug eruption. A study of 30 patients. *Contact Dermatitis*. 1994;31:25-7.
- 3- Alanko K, Stubb S, Reitamo S. Topical provocation of fixed drug eruption. *Br J Dermatol*. 1989;120:583.
- 4- Andrade P, Brinca A, Gonçalo M. Patch testing in fixed drug eruptions--a 20-year review. *Contact Dermatitis*. 2011;65:195-201.
- 5- Mahboob A, Haroon TS, Iqbal Z, Iqbal F, Saleemi MA, Munir A. Fixed drug eruption: topical provocation and subsequent phenomena. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2006;16:747-50.
- 6- Mahboob A, Haroon TS, Iqbal Z, Saleemi MA, Munir A. Fixed drug eruption and intradermal provocation tests. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2008;18:736-9.
- 7- Lipowicz S, Sekula P, Ingen-Housz-Oro S, Liss Y, Sassolas B, Dunant A, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Prognosis of generalized bullous fixed drug eruption: comparison with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol*. 2013;168:726-32.
- 8- Padial A, Antunez C, Blanca-Lopez N, Fernandez TD, Cornejo-Garcia JA, Mayorga C, Torres MJ, Blanca M. Non-immediate reactions to beta-lactams: diagnostic value of skin testing and drug provocation test. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:822-8.
- 9-Bégaud B, Evreux J.C, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie.*, 1985, 40, 111-8.
- 10- Moore N, Paux G, Bégaud B, Biour M, Loupi E, Boismare F, Royer RJ. Adverse drug reaction monitoring : doing it the french way. *Lancet* 1985;ii:1056-8.
- 11- Barbaud A, Goncalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001;45:321-8.
- 12- Brajon D, Menetre S, Waton J, Poreaux C, Barbaud A. Non-irritant concentrations and amounts of active ingredient in drug patch tests. *Contact Dermatitis*. 2014;71:170-5.



Fiche d'explication et recommandation au patient pour réaliser un test d'applications répétées pour explorer la cause d'un érythème pigmenté fixe.

Madame, Monsieur,

Votre médecin fait actuellement avec vous le bilan pour rechercher la cause d'un accident médicamenteux appelée érythème pigmenté fixe.

Les patch tests qui ont été appliqués sur le site de votre érythème pigmenté fixe étaient négatifs.

L'étape suivante pour le diagnostic est de faire un test d'applications répétées, que vous ferez seul à votre domicile et pour lequel nous allons vous donner des explications pour bien le réaliser.

Comme l'érythème pigmenté fixe récidive toujours au même endroit, nous allons vous demander d'appliquer une préparation contenant un des médicaments suspect, sur un site ou auparavant vous avez eu une plaque d'érythème pigmenté fixe.

Le médecin a dessiné sur le site où vous avez eu un érythème pigmenté fixe, un carré d'environ 2 cms sur 2 cms. Sur ce carré **1 fois par jour, 7 jours de suite**, vous appliquerez la préparation qui contient le médicament suspecté. Il suffit de mettre un peu de produit sur la peau pour pouvoir, grâce à un massage doux recouvrir toute la surface à tester. Le massage doux pour appliquer le produit ne durera que quelques secondes.

Après avoir appliqué le médicament sur la peau, vous le laisserez sécher ou pénétrer. Vous ne mettez pas de pansement dessus.

Vous vous laverez les mains après avoir appliqué le médicament sur la peau.

Avec un stylo, vous marquerez le site à tester tous les jours pour que les marques ne disparaissent pas et que vous soyez sûr d'appliquer le médicament toujours au même endroit.

Vous arrêterez immédiatement les applications si vous voyez apparaître une rougeur, des plaques rouges, des petits boutons, une démangeaison sur le site d'application et contactez le médecin.

Vous pouvez si cela est possible prendre une photo de la réaction que vous observez.

Si par contre au bout d'une semaine, vous n'avez noté aucune rougeur ou bouton sur le site d'applications répétées, vous contacterez le médecin pour lui signaler la négativité de votre test.

Dr

Téléphone :

Ou adresse de courriel :@