

Gare aux cyclines !

Gaëlle Bouvier

DES 19/06/09



CAS CLINIQUE

- Justine 15 ans
- Pas d'ATCD
- Pas d'allergie connue

- Minime acné inflammatoire :
MINOCYNE ® minocycline 100 mg/j

- Après 15 j de ttt : éruption urticarienne , toux, fièvre
- Arrêt ttt , dgc d'allergie à la minocycline
- ttt par Clarityne ® (anti H1)
- Pas d'amélioration , fièvre persistante , angine EP . RP normale
- ttt par Augmentin ® , Solupred ®, paracétamol
- Après 3 j, AEG, troubles digestifs : cs aux urgences

Aux urgences

- Éruption micropustuleuse, prurigineuse diffuse, angine EP
- ADP multiples, pas d'HPSM
- NFS : GB 25,5 G/l avec Sd mononucléosique
- «probable MNI» : arrêt ATB, sérologie EBV

5 jours plus tard

- Extension éruption, fièvre, myalgies
- **Examen :**
 - érythrodermie prurigineuse
 - desquamation tronc et visage
 - aspect purpurique chevilles
 - énanthème : conjonctivite, angine, langue framboisée
 - ADP multiples 1,5 à 2 cm, HPM 2 TD, pas de SPM

- **Biologie :**

GB 45,6 G/l , 12% PNN , 12% Eo, 31% Lympho,
8% lymphoplasmocytes avec lympho hyperstimulés

CRP = 29,5 g/l

Créat = 101 μ mol/l

BU : prot + , PU 1,25 g/24h,

β 2 microglobuline urinaire 3,27 mg/l (N < 0,25)

Hématurie glomérulaire discrète

Hemoc stériles

Gorge : rares *S. aureus*

M. et *C. pneumoniae* : sérologies et cultures négatives

Viro : EBV, adéno, écho, coxsackie, rubéole, grippe A et B, parvo B 19, VRS, VIH, HHV 6 : pré. et séro. négatifs

CMV et rougeole : variation Ig G sans Ig M

Immuno : C3, C4, CH50, anti mb glomérulaire et tubulaire, ANCA, AAN, anti DNA natif : normal

Myélo : hyperplasie myéloïde avec éosinophilie majeure , pas d'hémopathie . Processus inflammatoire ou allergique

RP et écho abdo : RAS

« **Toxidermie dans contexte de virose** »

Évolution cutanée

- Éruption morbilliforme puis scarlatiniforme
 - Atteinte muqueuse
 - Puis érythrodermie, œdème du visage
 - ▲ émollients locaux
- puis corticothérapie orale 1,5 mg/kg/j
- Amélioration puis récurrence lors ➤ des cort.

QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (non compressé)
sont requis pour visionner cette image.

QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (non compressé)
sont requis pour visionner cette image.



QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (non compressé)
sont requis pour visionner cette image.

QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (non compressé)
sont requis pour visionner cette image.

- Évolution vers eczématisation et aspect de toxidermie lichénoïde aux MI (macules rose violine)

Biopsie au niv genou : histo compatible avec toxidermie

▲ dermocorticoïdes , ▼ cort po

- 2^e mois : augmentation des lésions et apparition de furoncles
- 3^e mois : amélioration mais tjs œdème extrémités, kératodermie palmoplantaire psoriasiforme, prurit
 - cort à 1 mg/kg/j
- 4^e mois : alopécie diffuse
 - ▲ Bolus solumédrol bien efficaces, ➤ cort 0,5 mg/kg/j

- Évolution par poussée
- ttt de fond par DC, Cortancyl ®, anti H1 et séances de photothérapie
- 5^e mois : OMI blancs, mous, peau infiltrée suintante
 - ▲ cure d'Endoxan ® IV : nette amélioration
 - ▲ Endoxan ® maintenu pdt 1 mois per os
- 6^e mois : fissures genoux, pieds, hyperkératose palmaire et cuir chevelu
 - ▲ Arrêt Endoxan (toxicité) , poursuite cort po
- 7^e mois : amélioration, zones de peau « neuve »
 - ▲ Diminution très prog. des cort.

- 10^e mois : peau reste sèche et prurigineuse ,
jambes infiltrées, calvitie et perte cils et
sourcils
- Arrêt définitif du Cortancyl ® au 12^e mois
- 13^e mois : alopécie complète
- Récupération très progressive, normalisation
totale de l'état cutané et des phanères au 22^e
mois !

Evolution rénale

- Dès 1er mois, IRA
- Créat max 253 $\mu\text{mol/l}$, CI créat 32 , PU 2+ , diurèse conservée
- Écho rénale : Nle
- PBR : néphrite tubulo interstitielle subaiguë, LT8 cytotoxiques, dépôts C3 pérítubulaires, fibrose interstitielle diffuse , pas de lésion glomérulaire
- ▲ Néphrite interstitielle immuno-allergique
- Normalisation créat après 1 mois de cort.
- Pas de rechute rénale

Evolution cardio-vasculaire

- Plusieurs épisodes d' HTA : Amlor ®
- Echo cœur : petite IA , lame d'épanchement péricardique
- Évolution écho après autres poussées d'HTA avec HVG modérée
- Amlor ® et Lasilix ® 10j
- Puis TA normale sans ttt
- Surveillance écho , prévention EI

Evolution hépatique

- HPM initiale, homogène et modérée à l'écho, bilan bio normal.
- Régression rapide de l'HPM
- Après Endoxan ® : hépatite biologique avec cytolyse ASAT 3N , ALAT 10N, cholestase γ GT 5N , anémie et thrombopénie (origine centrale)
- Normalisation 1 mois après arrêt du ttt
- Hépatite médicamenteuse au cyclophosphamide

Evolution pancréatique

- Pancréatite à l'Endoxan ®
- Persistance après arrêt du ttt : 5 mois après
amylase 287 UI/l et lipase > 2000 UI/l
- Stéatorrhée et hyperlipasémie normalisée
progressivement avec régime pauvre en
graisses

Evolution endocrino

- Après 1 an de cort. : Sd PUPD , HbA1C 7%
Auto Ac négatifs
IRM cholangiopancréatique : pancréas et voies biliaires IH et EH normaux
 - ▲ Diabète cortico-induit : insulinothérapie
- Aménorrhée secondaire pendant 14 mois
- Lors 17^e mois : hyperthyroïdie clinique sans signe ophtalmo
Ac anti TPO et anti TG positifs : thyroidite
Néomercazole ® et Lévothyrox ®
- Carence en vitamine A D E K C : supplémentation pdt 7 mois

Evolution pneumologique

- Au 12^e mois, toux sèche
- Examen normal, Sat 98%
- RP et TDM thorax normaux
- EFR : VEMS 70% , DEM 25-75 57%
- ttt salbutamol et corticoïdes inhalés

Evolution psychologique..

- Syndrome dépressif, troubles du sommeil, anxiété
- ttt anxiolytique
- Amélioration parallèle à l'amélioration clinique..

S. H. M.

Syndrome d'Hypersensibilité Médicamenteuse

- Décrit dans les années 1940
- Pas de définition consensuelle standardisée
- 1996 : DRESS Sd : Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms
- 1998 : DIDMOHS : Drug Induced Delayed Multiorgan Hypersensitivity Syndrome
- Dgc sur faisceau d'arguments
- Hypersensibilité : réponse immune exagérée
- Risque mortalité 6 à 10%

Clinique

- Triade : réaction cutanée, anomalies hématologiques (HÉo,Hly), atteinte(s) viscérale(s) (foie, rein..)
- Délai moyen 2 à 6 semaines, < 2 mois , plus rapide si 2ème prise
- Fièvre : difficulté dgc différentiel
- Signes dermatologiques sévères, généralisés et polymorphes
- Visage et extrémités sup , puis extrémités inf
- Œdème du visage, surtout périorbitaire
 - ▲ très évocateur (50%)
- Atteinte muqueuse rare et svt discrète

- Polyadénopathie bilatérale et symétrique
- Atteinte hépatique très fréquente (80%) : cytolyse (ALAT), cholestase, surveillance TP (nécrose hépatocytes)
- Néphrite tubulo-interstitielle caractéristique , IRA dans 30% des cas (parfois EER), guérison fréquente
- Pneumopathie interstitielle à éosinophiles
- Atteinte cardiaque rare : péricardite, myocardite à éo
- Autres : CIVD, myosite, hypothyroïdie transitoire, neuropathie périph, méningoencéphalite ...

Biologie

- Éosinophilie majeure, pas constante
- Sd mononucléosique avec lymphocytes activés basophiles +/- monocytose
- Souvent ▼ CPK et LDH
- Histologie cutanée non spéc. : infiltrat inflammatoire lymphocytaire et +/- éosino, nécrose kératinocytes, œdème dermique
IF directe négative

Physiopathologie

- Susceptibilité individuelle :

Enzymes de détoxification des métabolites réactifs

Réponse immunitaire inadaptée à ces métabolites

- Intéraction virus - mdc :

- primo - infection ou réactivation ,VIH, **HHV 6**, CMV, EBV

- stimulation ou dysrégulation de l'immunité lors infection virale

- Atteinte viscérale : action toxique des éosinophiles sur les tissus

Tests diagnostiques

- Patch test
- Test de transformation lymphoblastique

Principaux médicaments responsables de SHM

- ANTICONVULSIVANTS : **carbamazépine**, hydantoïne, phénobarbital, lamotrigine ...
- AINS : **salazosulfapyridine**, piroxicam, naproxène, diclofénac, phénylbutazone...
- ATB : **cotrimoxazole**, **minocycline**, pénicillines, spiramycine...
- ANTIDEPRESSEURS : désipramine, fluoxétine
- ANXIOLYTIQUES : clorazébate
- ATS : carbimazole, benzylthio-uracile
- IEC : captopril, enalapril
- BETA - BLOQUANTS : aténolol, céliprolol
- ANTIRETROVIRAUX : abacavir, efavirenz
- AUTRES : allopurinol, dobutamine, azathioprine, urate oxydase, sels d'or...

Diagnostics différentiels

- **Sepsis grave**
- **Toxidermies :** maculopapuleuse
érythrodermie
pustulose exanthématique aiguë généralisée
Sd de Sweet
érythème pigmenté fixe
Sd Stevens Johnson et Lyell
Réaction de photosensibilisation
Pseudo maladie sérique
- **Erythrodermies :** médicamenteuses
hémopathies
infectieuse (gale norvégienne)
paranéoplasique
idiopathique
- **Dermatoses virales :** rougeole , rubéole, roséole
MNI, entérovirus, hépatites virales A, B, C
mégalérythème épidémique
primo-infection à VIH
- **Infections bactériennes :** scarlatine, staph, strepto, méningo, rickettsiose, brucellose
- **Infections parasitaires :** toxoplasmose , hydatidose
- **Maladie de Kawasaki**
- Pseudo-lymphome médicamenteux, Lymphadénopathie angioimmunoblastique, Sd hyperéosinophilique idiopathique

Evolution et Traitement

- Gravité = atteinte viscérale (foie ++)
- Pas de thérapeutique spécifique
- Arrêt immédiat du mdc suspecté : **le plus sv**
guérison spontanée en 15 j, mais complications peuvent être différées
- Dermocorticoïdes
- Corticoïdes per os pour atteinte systémique: pas d'étude, mais largement utilisés
- Décroissance progressive (rechutes graves)
- Risque de corticodépendance
- Immunoglobulines IV
- Suivi prolongé

En pratique..

- **Y penser !**
- Chez l'enfant, mime souvent infection banale..
- Interrogatoire minutieux : chronologie des symptômes, molécule, posologie, durée ttt
- Arrêt immédiat du ttt
- Données connues sur ce médicament
- Recherche signes de gravité : RP, GDS, ECG, BHC, coag, créat, PU 24h, NFP
- Exclusion à vie du mdc inducteur
- Déclaration pharmacovigilance

Cyclines et acné

- doxycycline : la plus utilisée
- Indiquée dans l'acné inflammatoire moyenne et sévère , et acné mixte
- Pas curatif mais suspensif rapide
- Plusieurs effets secondaires rares mais graves, plus fréquents avec la minocycline
- Information des patients
- Pas en 1ère intention !
- Ttt locaux +++

Conclusion

- **Bénéfice / risque**
- **Primum non nocere ...**

Merci de votre attention !

