

RÉACTION MÉDICAMENTEUSE IMMUNO-ALLERGIQUE SUR CARBAMAZÉPINE ASSOCIÉE À UNE RÉACTIVATION DU CYTOMÉGALOVIRUS : RÔLE DES VIRUS DANS L'APPARITION DU RASH MÉDICAMENTEUX

P. RICHEZ,
L.MAROT,
J-M LACHAPELLE

Mots clefs : rash médicamenteux, carbamazépine, réactivation virale

Correspondance :
Dr.P.Richez
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Dermatologie
10, Avenue Hippocrate
B-1200 Bruxelles (Belgique)
E-mail : pauline_richez@hotmail.com

OBSERVATION CLINIQUE

Une patiente âgée de quarante-deux ans, se présente aux urgences des Cliniques universitaires Saint-Luc en raison d'une éruption généralisée prurigineuse d'extension progressive depuis une semaine.

L'éruption a débuté au tronc associée à un syndrome grippal. Le médecin traitant a prescrit de la méthylprednisolone (Medrol®) à la dose de 64 mg/jour.

Quand elle se présente aux urgences, la patiente est en mauvais état général : elle souffre de dysphagie suite à une pharyngite, d'une candidose buccale vraisemblablement favorisée par la prise de Medrol® et d'une otite externe droite. Elle ne présente ni hyperthermie ni adénopathies.

L'éruption est microvésiculeuse, généralisée et symétrique, prenant par endroits un aspect purpurique (Figures 1 à 3). La patiente

Figure 1 –
Éruption généralisée
symétrique,
microvésiculeuse.



Figure 2 – Eruption microvésiculeuse, purpurique en certains endroits.



Figure 3 – Vue rapprochée : microvésicules sur fond érythémateux.



présente une chéilite et un érythème vulvaire. On note cependant l'absence de lésions bulleuses. Il n'y a aucun décollement cutané.

Dans les antécédents, on peut relever un éthy-lisme sévère pour lequel la patiente est en sevrage depuis 3 mois, une polyneuropathie sensitivo-mo-trice éthylique et une thyroïdectomie subtotale.

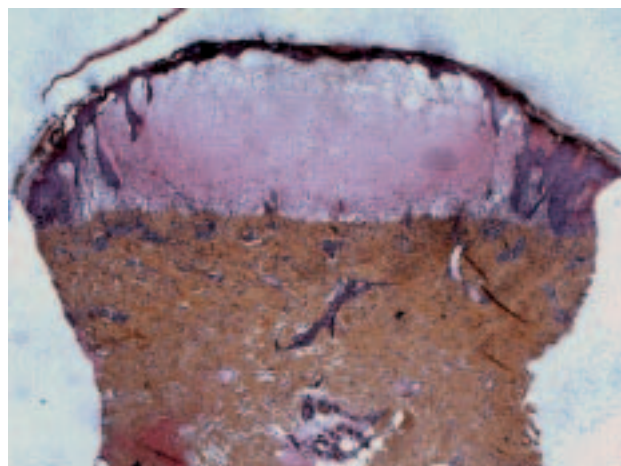
La biologie sanguine permet de mettre en évi-dence les paramètres suivants : CRP à 1.7mg/dl, une hyperleucocytose de prédominance lympho-cytaire avec présence de lymphocytes réactionnels (16%). Les tests hépatiques sont perturbés (GOT : 39UI/l, GPT : 29 UI/l, γ GT : 99UI/l) et la fonction rénale est normale.

Les sérologies suivantes : hépatites B et C, *Mycoplasma pneumoniae*, Epstein- Barr, HIV, par-vovirus B19 sont négatives. Les ASLO, le FAN, les ASCA et les ANCA sont négatifs. Les Ig G pour le cytomégalovirus (CMV) sont nettement positives (>250) et les Ig M sont également positives, ce qui plaide pour une réactivation du virus. Associée à celle-ci, on note la présence d'agglutinines froides (IT : 1/64, IT : 1/128).

Devant ce tableau clinique, deux hypothè-ses diagnostiques sont évoquées : une éruption virale liée à la réactivation du CMV ou une réaction immuno-allergique liée à la prise d'un médicament. Parmi les nombreux médicaments pris par la patiente, ceux dont les délais d'intro-duction peuvent correspondre avec l'apparition du rash cutané sont les suivants: le disulfirame (Antabuse[®], la carbamazépine (Tegretol[®]) et l'ibu-profène (Ibuprofen[®]).

La biopsie cutanée effectuée sur une vésicule objective un décollement bulleux sous-épider-mique avec une cavité remplie de sérosités, de dépôts fibrinoïdes et de cellules inflammatoires de type lymphohistiocytaire (Figure 4). On note également une spongiose de l'épiderme avec une exocytose d'éléments inflammatoires essentielle-ment de type lymphohistiocytaire. On note éga-lement quelques nécroses kératinocytaires isolées avec une altération cavitaire de l'assise basale. Le derme sous-jacent est oedématié et présente un infiltrat péri-capillaire dense constitué de cellules mononucléées s'étendant jusqu'au derme moyen. Il n'y a pas d'éosinophiles. On ne remarque pas de signe de vasculite. L'immunofluorescence est négative. Cette image histologique plaide donc

Figure 4 – Image histopathologique d'une vésicule. On note un décollement sous-épidermique majeur, formant une cavité remplie de sérosités et de dépôts fibrinoïdes. L'infiltrat est de type lymphohistiocytaire.



en faveur d'un eczéma suraigu, vésiculobulleux par endroits, compatible avec une origine médicamenteuse. Les trois médicaments sont interrompus.

En cours d'hospitalisation, la dermatose s'améliore sous Medrol® à doses dégressives, traitement combiné à des soins locaux à base de dermocorticoïdes puissants.

Des tests épicutanés sont effectués un mois plus tard. Tous les tests de la batterie européenne standard s'avèrent négatifs. Par ailleurs, les trois médicaments sont testés à une concentration de 30% dans la vaseline (selon les recommandations internationales en la matière). Les tests au disulfirame et à l'ibuprofène sont négatifs, lors des lectures à la 48^e heure et à la 96^e heure. À l'opposé, le test à la carbamazépine est nettement positif (réaction de type eczémateux: érythémateuse, oedémateuse et vésiculeuse). Ces résultats permettent d'affirmer qu'il s'agit d'une éruption médicamenteuse immuno-allergique à la carbamazépine, concomitante à une réactivation du CMV. Cette observation clinique permet de poser la question du rôle des infections virales dans la survenue de l'éruption médicamenteuse.

IMPLICATION DES VIRUS DANS LES RÉACTIONS IMMUNO-ALLERGIQUES MÉDICAMENTEUSES : LE POINT SUR LA QUESTION

Nous disposons de quelques données à ce sujet mais il persiste encore de nombreuses inconnues. Depuis longtemps l'amoxicilline est connue pour donner des éruptions cutanées au cours de viroses dont la mieux répertoriée est celle du virus Epstein-Barr. On sait que les patients séropositifs sont également plus sujets aux éruptions médicamenteuses(1). Dans un travail récent, Descamps *et al.* démontrent l'implication des virus du groupe Herpès (CMV, EBV et HHV-6) dans la physiopathologie du DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) (2).

RÔLE DES INFECTIONS VIRALES DANS LE SYNDROME D'HYPERSENSIBILITÉ MÉDICAMENTEUSE (DRESS)

La symptomatologie du DRESS est caractérisée par une triade : éruption cutanée, éosinophilie sanguine et symptômes cutanés (3). Dans un contexte d'hyperthermie, le patient développe

un exanthème maculopapuleux évoluant vers une érythrodermie desquamative associée à un œdème facial et des extrémités. Une hépatite est souvent associée à l'atteinte cutanée. D'autres atteintes systémiques peuvent également être présentes. La biologie affiche une formule mononucléosique avec lymphocytes réactionnels associée à une hyperéosinophilie. Cette réaction se développe 3 semaines ou plus après l'instauration d'un traitement. Les médicaments les plus fréquemment imputables sont les suivants: les anticonvulsivants, l'allopurinol, la minocycline, la sulfasalazine, la spironolactone...(4)

Les facteurs de risque sont l'origine afro-antillaise, l'immunodépression et l'infection par l'HIV (3).

Plusieurs éléments permettent d'affirmer l'implication des virus herpès dans le DRESS :

- 1° La similitude des tableaux clinique et biologique entre le DRESS et les infections du groupe herpès ;
- 2° La séroconversion détectée à la prise de sang lors du DRESS ;
- 3° Les PCR (polymerase chain reaction) positives sur le sérum ;
- 4° La mise en évidence du génome viral dans les lésions cutanées.

Les résultats préliminaires de l'étude de Descamps *et al.* démontrent que ce sont surtout les lymphocytes T de type V β qui sont présents, induits par la réactivation virale (2,5). Cette démonstration met en évidence que la réaction immunitaire au cours du DRESS est donc majoritairement dirigée contre l'agent viral. Se pose alors la question d'une susceptibilité génétique: pourquoi certaines personnes développeraient-elles une réaction lors de la prise du médicament et d'autres pas en présence du virus?

SUSCEPTIBILITÉ GÉNÉTIQUE DANS LES RÉACTIONS TOXIQUES MÉDICAMENTEUSES ?

On sait aujourd'hui que certains médicaments se fixent directement sur des molécules du complexe d'histocompatibilité (HLA). Dans l'hypersensibilité à l'abacavir, 70% des malades ont un groupe HLA B5701. Le syndrome de Stevens-Johnson à l'allopurinol est associé au HLA B5801.

L'hypothèse de Descamps *et al.* est la suivante: chez certaines personnes prédisposées génétiquement, la prise du médicament pourrait avoir une action immunomodulatrice en faveur d'une réactivation virale (3). La réplication virale sanguine et tissulaire induirait alors des lésions directes et indirectes par la réaction immunitaire qu'elle suscite.

CONCLUSION :

L'observation présentée concerne une réaction immuno-allergique médicamenteuse sur la carbamazépine associée à une réactivation du CMV. Ce cas permet donc d'aborder le sujet passionnant des réactions médicamenteuses et de leur physiopathologie. Il apparaît de plus en plus évident que les virus et la susceptibilité génétique jouent un rôle d'induction majeur. Bien que les mécanismes exacts ne soient pas encore élucidés, ces observations cliniques laissent percevoir de nouvelles pistes thérapeutiques dans certaines

réactions médicamenteuses telles que l'emploi d'agents antiviraux et d'immunoglobulines polyvalentes.



RÉFÉRENCES

1. Wong G.A., Shear N.H. Is a drug alone sufficient to cause the drug hypersensitivity syndrome ? *Arch. Dermatol.* 2004 ; **140** : 226-230.
2. Descamps V. Rôle des infections dans le développement des toxidermies : le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse. *Revue française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 2006 ; **46** : 227-229.
3. Begon E, Roujeau JC. Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS (Drug Reaction Eosinophilia and Systemic Symptoms). *Ann Dermatol Venereol* 2004 ; **131** : 293-297.
4. Ghislain P-D, Bodarwé A-D, Vanderdonckt O, Tennstedt D, Marot L, Lachapelle J-M. Drug induced eosinophilia and multisystemic failure, with positive patch test reaction to spironolactone : DRESS syndrome. *Acta Derm Venereol* 2004 ; **84** : 86-88.
5. Janela B, Descamps V, Picard D, Roger S et al. Rôle des réactivations virales sur la réponse lymphocytaire T au cours du syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse. *Ann Dermatol Venereol.* 2005 ; **132** : 37.