

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

Pustulose exanthématique aiguë généralisée due à un agent de contraste iodé pour radiodiagnostic

P. PAQUET (1), G. VANDENBOSSCHE (2), A.F. NIKKELS (3), F. HENRY (4), G.E. PIÉRARD (5, 6)

RÉSUMÉ : Les agents de contraste iodés pour radiodiagnostic sont fréquemment responsables de réactions cutanées retardées polymorphes. La pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) en constitue une forme très rare, mais sévère. La maladie, d'apparition brutale, se présente sous la forme d'une érythrodermie pustuleuse et érosive, accompagnée de fièvre, d'une leucocytose et éventuellement d'altérations biologiques hépatiques et d'adénopathies périphériques. La PEAG est considérée comme une réaction immunitaire impliquant principalement les lymphocytes T. Sa mortalité globale atteint environ 1%. Solutionner le diagnostic différentiel avec les autres toxidermies paroxystiques aiguës (nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Steven-Johnson et syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse) est essentiel afin de garantir une prise en charge et un traitement adéquats.

MOTS-CLÉS : *Toxidermie - Pustulose exanthématique aiguë généralisée - Radiodiagnostic*

La pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) est une toxidermie paroxystique sévère à distinguer d'autres réactions cutanées éruptives graves telles que la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome DRESS, «Drug Rash Eosinophilia and Systemic Symptoms») (1). Les agents de contraste iodés utilisés pour le radiodiagnostic constituent une cause très rare de PEAG.

CAS CLINIQUE

La patiente, âgée de 80 ans et souffrant d'une leucémie lymphoïde chronique peu évolutive (lymphocytose absolue < 30.000 cellules/ml) a subi, en matinée, une injection intraveineuse d'un produit de contraste iodé, de faible osmolarité et de type monomère non ionique (iobitridol, Xenetix 350®) pour une exploration par CT-Scan d'une pathologie abdominale. Le soir-même, elle a développé un érythème généralisé morbiliforme, accompagné de sensations de prurit et de brûlure ainsi que d'une hyperthermie. Le len-

ACUTE GENERALIZED EXANTHEMATOUS PUSTULOSIS DUE TO AN IODINATED CONTRAST RADIODIAGNOSTIC AGENT

SUMMARY : Iodinated contrast agents are frequently involved in delayed polymorphic adverse skin reactions. Acute generalized exanthematous pustulosis following administration of iodinated contrast agents is a rare but severe form of such reactions. The disease is characterized by the sudden occurrence of an erosive and pustular erythroderma with fever, leukocytosis and sometimes peripheral adenopathies and liver involvement. This condition is considered as an immunologic reaction, primarily involving T lymphocytes. The overall mortality reaches about 1%. Elucidating the differential diagnosis with other acute paroxysmal drug eruptions (toxic epidermal necrolysis, Steven-Johnson syndrome and drug hypersensitivity syndrome) is of paramount importance for establishing the adequate treatment of PEAG.

KEYWORDS : *Adverse skin drug reaction - Acute generalized exanthematous pustulosis - Radiodiagnostic*

demain, des décollements épidermiques superficiels sont apparus sous la forme de multiples pustulettes non folliculaires, disséminées sur le tronc et les membres, en particulier au niveau des grands plis (Fig. 1a). La confluence des lésions pustuleuses a conduit à l'apparition de placards érosifs au niveau des zones de frottement sur le dos et les membres (Fig. 1b). Cet état a nécessité le transfert de la patiente en unité de brûlés. Les muqueuses buccales, oculaires et génitales restaient indemnes et l'état général était globalement conservé, sans signe clinique ou biologique d'une atteinte hépatique ou rénale.

L'examen de la biopsie cutanée a permis de documenter le diagnostic de PEAG. Dans le derme, un infiltrat lympho-monocytaire et granulocytaire à neutrophiles et éosinophiles adoptait une distribution périvasculaire superficielle. Il était accompagné d'un œdème sous-épidermique. L'épiderme était infiltré de neutrophiles accumulés dans des pustules sous-cornées (fig. 2). Il existait également des zones de spongiose et des décollements sous-épidermiques.

La patiente a été traitée par corticothérapie intraveineuse à base de méthylprednisolone (Solu-Medrol®, 2 x 125 mg/jour) pendant 48 h. Les lésions cutanées se sont stabilisées et ont ensuite régressé avec palissement de l'érythème et début de réépidermisation des lésions érodées. La patiente a alors été transférée dans le service de dermatologie où la symptomatologie cutanée s'est résolue en une semaine par l'usage d'une

(1) Maître de Conférence, Chercheur qualifié, (2) Assistant clinique, (4) Maître de Conférence, Assistant de Recherche, (5) Chargé de Cours, Chef de Service, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège.

(6) Professeur honoraire, Université de Franche-Comté, Besançon, France.

(3) Chargé de Cours, Chef de Service, Service de Dermatologie, CHU de Liège.



Figure 1a. Aspect clinique. Multiples lésions pustuleuses du thorax; 1b. Aspect érosif au niveau des zones de frottements.

association topique d'un dermocorticoïde et d'un antibiotique (Fucicort®, Leo) sur les principales zones inflammatoires. Pendant toute la durée de l'hospitalisation, la biologie sanguine est restée peu altérée, avec cependant, par intermittence, une discrète neutrophilie (max. 8.200 cellules/ml, norm. max. 8.000 cellules/ml) et/ou une éosinophilie modérée (max. 1.350 cellules/ml, norm. max. 500 cellules/ml).

DISCUSSION

CLINIQUE DE LA PEAG

La PEAG est une toxidermie rare (1 à 5 cas/an/10⁶ habitants), caractérisée par un début brutal et une évolution rapidement extensive. Le délai de survenue est souvent court après la prise médicamenteuse, allant de quelques heures à 48h, mais il peut parfois être retardé de 15 à 21 jours (2, 3).

La PEAG se présente sous la forme d'un érythème rouge vif, parfois scarlatiniforme, oedémateux, entreprenant le tronc, les membres, et plus particulièrement les plis axillaires et inguinaux. Cette éruption s'accompagne d'une hyperthermie et d'une leucocytose à polynucléaires neutrophiles. Dans les jours qui suivent, voire seulement en quelques heures, l'érythème se recouvre d'un semis de pustulettes stériles non folliculaires. Par leur coalescence, celles-ci peuvent donner naissance à un décollement

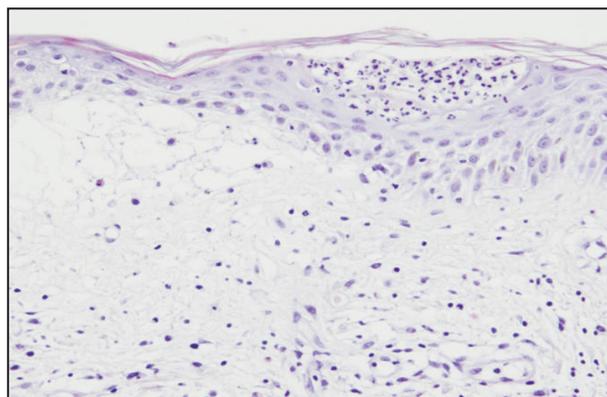


Figure 2. PEAG : aspect histologique de la pustule superficielle.

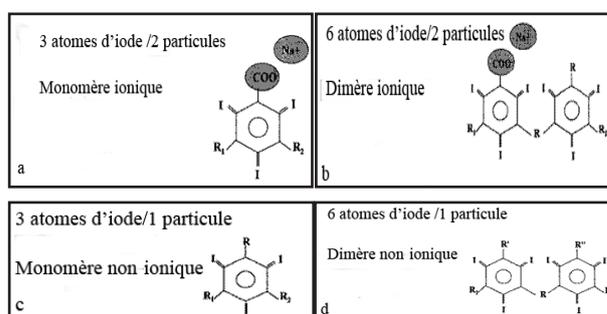


Figure 3. Structure chimique des produits de contraste iodés de radio-diagnostique.

a) monomère ionique; b) dimère ionique; c) monomère non ionique; d) dimère non ionique.

superficiel évoquant le signe de Nikolski (4). L'atteinte buccale ou génitale est possible, mais peu fréquente.

Les atteintes viscérales graves sont rares, même si des altérations hépatiques biologiques et des adénopathies périphériques sont souvent retrouvées. Une septicémie à départ cutané ou une insuffisance rénale suite à la déshydratation provoquée par l'altération de la barrière cutanée sont cependant à craindre, en particulier chez les sujets âgés (2, 5).

Après l'arrêt du médicament responsable de la PEAG, la guérison est rapide, en une à deux semaines, sans traitement spécifique. Elle s'accompagne d'une desquamation superficielle ne laissant pas de séquelle (2). Les atteintes internes, en particulier hépatiques, sont également réversibles (5). Le pronostic vital est bon, même si la fièvre élevée, ou une infection cutanée, peut parfois amener des situations critiques chez des patients âgés ou en mauvaise condition générale (3). Dans ces cas, la mortalité atteint environ 1%.

DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE DE LA PEAG

La biopsie cutanée et son examen dans un laboratoire de dermatopathologie sont essen-

tiels pour établir le diagnostic différentiel avec le psoriasis pustuleux généralisé de Von Zumbush, le syndrome DRESS, les syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson, ainsi que d'autres érythrodermies médicamenteuses ou encore une septicémie (1, 6). Dans la PEAG, l'examen dermatopathologique identifie des pustules intra-épidermiques ou sous-cornées infiltrées de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles. Ces lésions sont souvent accompagnées d'un œdème dermique, d'une vasculite, d'un infiltrat périvasculaire à éosinophiles et/ou de foyers de nécrose de kératinocytes (2, 3).

PATHOGÈNE DE LA PEAG

Sauf exception rare, l'origine de la PEAG est une prise médicamenteuse par voie générale. Elle est le plus souvent induite par les antibiotiques de type bêta-lactame et les macrolides. D'autres médicaments sont moins souvent impliqués, notamment les inhibiteurs calciques de type diltiazem, les cyclines, la carbamazépine, les quinolones, les sulfamidés antibactériens, les quinidiniques et les antipaludéens de synthèse (2, 3, 7). Dans quelques cas, aucun médicament n'a été administré par voie générale avant la survenue de la maladie (7, 8). L'exposition à un topique (mercure par contact direct ou par vapeurs, antiseptiques, antiparasitaires ou anti-inflammatoires), l'ingestion d'allergènes alimentaires de type urushiol (retrouvés dans certains plats chinois) ou une infection virale (entérovirus) sont occasionnellement incriminés (2, 7). Dans le cas présent, l'influence de la leucémie lymphoïde chronique préalable en tant que facteur de risque de développement de la PEAG reste inconnue.

En cas de doute relatif à l'imputabilité d'un médicament (par exemple lorsque plusieurs médicaments sont potentiellement impliqués), des tests épicutanés spécifiques pour ces médicaments avec lecture à 48 h peuvent être utiles. La sensibilité de ces tests épicutanés est faible (50%), mais un test positif a une grande spécificité (2, 9, 10).

La physiopathologie de la PEAG reste encore incertaine (11-14). Il est probable qu'il s'agisse d'une réaction immunitaire mettant en jeu les lymphocytes T. Des cellules présentatrices d'antigènes (cellules de Langerhans ou autres) activeraient les lymphocytes T par présentation du médicament responsable au niveau des ganglions lymphatiques. Les lymphocytes T activés spécifiquement par le médicament se multiplient et migrent dans la peau. Ils sont de type CD4+ et CD8+ en nombre équivalent. Dans

l'épiderme, les antigènes médicamenteux sont essentiellement associés au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I, de sorte que les kératinocytes sont détruits essentiellement par les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques spécifiques. Les systèmes lympho-monocytaires de destruction perforine / granzyme B et, à un degré variable, le mécanisme FasR / FasL semblent impliqués. La destruction des kératinocytes débouche sur la formation de vésicules sous-cornées. Initialement, les vésicules contiennent des cellules T surtout CD4+ qui produisent des facteurs chimiotactiques tels que l'IL-8, le GM-CSF et d'autres cytokines attirant, dans l'épiderme, des neutrophiles et, dans une moindre mesure, des éosinophiles. Les polynucléaires infiltrent secondairement les vésicules et les transforment en pustules. Ce concept global doit encore être affiné, car le rôle exact des kératinocytes qui produisent aussi des chémokines telles que l'IL-8 est largement inconnu.

TRAITEMENT DE LA PEAG

Le traitement de la PEAG nécessite en priorité l'interruption de la prise du médicament responsable. Une hospitalisation en unité de soins intensifs de type grands brûlés permet d'équilibrer correctement la balance hydro-électrolytique en assurant une hydratation suffisante et d'apporter des soins locaux visant à éviter une infection générale à départ cutané (lit fluidisé par air, bains et topiques antiseptiques, ...). La corticothérapie locale et/ou générale peut probablement atténuer les signes inflammatoires locaux et généraux, mais les effets indésirables des corticoïdes par voie générale doivent être mis en balance avec le bénéfice éventuel car la maladie guérit spontanément (2). En outre, les corticoïdes eux-mêmes peuvent être exceptionnellement responsables d'une PEAG (10, 15). Généralement, les corticoïdes systémiques sont administrés par voie orale (ex : prednisolone 30 à 40 mg/j ou méthylprednisolone) ou intraveineuse (ex : hydrocortisone 400 mg/j) (8, 16, 17). Il ne semble pas y avoir de différence significative entre les diverses formes de corticothérapie (orale, intraveineuse, topique) en termes d'évolution du rash cutané ou de la fièvre au cours de la maladie (17).

AGENTS DE CONTRASTE IODÉS DE RADIODIAGNOSTIC

Les réactions aiguës et immédiates aux produits de contraste iodés pour le radiodiagnostic sont parfois sévères et même mortelles. Les réactions retardées sont beaucoup moins bien

TABLEAU I. AGENTS IODÉS DE RADIODIAGNOSTIC DISPONIBLES EN BELGIQUE EN 2008

Propriétés physicochimiques	Nom commercial
Esters iodés	
Iode total	• Lipiodal ultra-fluide
Haute osmolalité (monomères ioniques)	
• Amidotrizoate de sodium + amidotrizoate de méglumine	• Gastrografine
• Ioxitalamate de méglumine	• Telebrix Gastro, Telebrix 30 Meglumine, Telebrix Hystero
• Ioxitalamate de sodium	• Telebrix 12 sodium
• Ioxitalamate de méglumine + ioxitalamate de sodium	• Telebrix 35
Faible osmolalité	
a) Dimères ioniques	
• Ioxiglate de méglumine + Ioxiglate de sodium	• Hexabrix 200, Hexabrix 320
b) Monomères non ioniques	
• Iomeprol	• Iomeron, Iomeron 300, Iomeron 350, Iomeron 400
• Iohexol	• Omnipaque 180, Omnipaque 240, Omnipaque 300, Omnipaque 350
• Ioversol	• Optiject 300, Optiject 350, Optiray 300, Optiray 350
• Iopromide	• Ultravist 240, Ultravist 300, Ultravist 370
• Iobitridol	• Xenetix 250, Xenetix 300, Xenetix 350
c) Dimères non ioniques	
• Iodixanol	• Visipaque 270, Visipaque 320

évaluées, alors qu'elles ont une prévalence plus élevée. La définition de la réaction retardée est assez imprécise. On considère qu'elle survient au moins une heure après l'administration du produit de contraste, même si la majorité des réactions retardées se produisent dans un délai de 6 à 12 h (18).

La structure de base des produits iodés hydro-solubles pour radiodiagnostic est un composé organique de type cycle benzénique sur lequel sont fixés 3 atomes d'iode et une fonction acide salifiée (Fig. 3a) (19). Les atomes de carbone en position 3 et 5 sont porteurs de radicaux qui font la spécificité du produit. Les produits de première génération, apparus dans les années

50, sont des monomères tri-iodés et ioniques. Le sel est à base soit de sodium (Na^+), soit de méglumine (Mgl) et souvent une combinaison méglumine/sodium. Dissociés en solution, ces produits se décomposent en deux particules ayant chacune une activité osmotique avec un rapport iode/particules de 3/2. Ils ont donc une osmolalité globale très élevée comparativement à l'osmolalité plasmatique. Cette osmolalité très élevée induit une fuite des fluides cellulaires, cliniquement néfaste et responsable d'une morbidité élevée (20). Deux approches différentes ont permis d'abaisser l'osmolalité (19). L'une a consisté à coupler deux structures de base pour constituer un dimère hexa-iodé ionique qui conserve une fonction acide sur le premier cycle benzénique (Fig. 3b). En solution, ces produits porteurs de 6 atomes d'iode se décomposent en deux particules (rapport 6/2). Il s'agit de dimères ioniques. L'autre approche a consisté à substituer à la fonction acide en position 1 un radical «R» apportant la solubilité (Fig. 3c). Ces produits sont donc des monomères non ioniques et en solution, pour trois atomes d'iode, ne comportent qu'une particule active sur le plan osmotique (rapport 3/1). Cependant, l'osmolalité des dimères ioniques et des monomères non ioniques reste encore 2 à 3 fois supérieure à l'osmolalité plasmatique. L'étape suivante dans la réduction de l'osmolalité correspond à l'élaboration de dimères non ioniques, la fonction acide en 1 d'un dimère ionique étant substituée par un radical «R» (Fig. 3d). En solution, ces produits sont porteurs de 6 atomes d'iode pour une molécule (rapport 6/1). L'osmolalité de ces produits avoisine l'osmolalité plasmatique. Ils peuvent être qualifiés d'iso-osmolaires (Tableau I).

Les réactions retardées aux produits de contraste iodés varient en fonction de leurs propriétés physicochimiques. D'une façon générale, les dimères non ioniques semblent donner le plus de réactions retardées et en tout cas plus que les monomères non ioniques (18). Ceci serait dû au fait que plus l'osmolalité diminue et plus la viscosité augmente, comme c'est le cas avec les dimères isotoniques non ioniques, plus le produit de contraste forme des agglomérats intravasculaires moléculaires larges et stables capables de stimuler le système immunitaire et de déclencher une réaction d'hypersensibilité retardée. Les études cliniques montrent en effet une prévalence de 2 à 3% de réactions cutanées après injections de monomères non ioniques de basse osmolalité contre environ 10% après usage des dimères isotoniques (18).

En revanche, les facteurs cliniques de risque pour l'apparition de réaction retardée aux pro-

duits de contraste iodés ne sont pas spécifiques et apparaissent identiques à ceux des réactions aiguës à ces composés (18). Ils comprennent une réaction préalable au produit de contraste et des antécédents allergiques. Le sexe féminin et un âge compris entre 40 et 60 ans constitueraient aussi des facteurs de risque.

Les réactions cutanées retardées associées à l'administration de produits iodés de contraste prennent des aspects cliniques très différents, incluant des lésions maculo-papuleuses (morbilliformes), maculaires (rubéoliformes), papuleuses ou pustuleuses (18). La durée moyenne du rash est d'environ 5 jours (1 à 20 jours). D'une façon générale, les études histologiques rapportent des éléments non spécifiques comme un infiltrat périvasculaire lympho-monocytaire avec œdème dermique, une infiltration dermique diffuse à éosinophiles et une spongiose épidermique, évoquant une réaction d'hypersensibilité à cellules T. L'apparition d'une PEAG après injection de produit iodé de contraste est rarissime, puisque, outre le cas présent, seuls deux autres cas ont été publiés depuis 1996 (18).

La récurrence et le raccourcissement du délai d'apparition de la PEAG après réintroduction du médicament responsable est la règle. Dans le cas présent, l'exclusion définitive de l'iobitridol apparaît impérative. La question des allergies croisées au sein d'une même famille de médicament doit de plus être posée : si un malade a fait une PEAG avec un produit iodé de contraste, doit-on lui interdire l'ensemble de la famille ? Probablement pas dans tous les cas, comme cela a été montré avec d'autres molécules : après une PEAG à l'énalapril, un malade a bénéficié d'une réintroduction orale de captopril sans problème (2). En cas de doute, les tests épicutanés peuvent avoir un intérêt pronostique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Paquet P, Flagothier C, Piérard-Franchimont C, et al.— Les toxidermies paroxystiques graves. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 286-292.
2. Machet L, Martin L, Vaillant L.— Pustulose exanthématique aiguë généralisée. *Ann Dermatol Venereol*, 2001, **128**, 73-79.
3. Sidoroff A, Halevy S, Bouwes JN, et al.— Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP). A clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol*, 2001, **28**, 113-119.
4. Cohen A, Cagnano E, Halevy S.— Acute generalized xanthematous pustulosis mimicking toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol*, 2001, **40**, 458-461.
5. Brandenburg V, Kurts C, Eitner F, et al.— Acute reversible renal failure in acute generalized exanthematous pustulosis. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, **17**, 1857-1858.
6. Piérard-Franchimont C, Devillers C, Paquet P, et al.— Urgences dermatologiques de première ligne. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 710-714.
7. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, et al.— Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), results of a multinational case control study (EuroS-CAR). *Br J Dermatol*, 2007, **157**, 989-996.
8. Bernie AJ, Littlewood SM.— Acute generalized exanthematous pustulosis does not always have a drug-related cause. *Br J Dermatol*, 2008, **159**, 492-493.
9. Girardi M, Ducan K, Tigelaar R, et al.— Cross-comparison of patch test and lymphocyte proliferation responses in patients with a history of acute generalized exanthematous pustulosis. *Am J Dermatopathol*, 2005, **27**, 344-346.
10. Buettiker U, Keller M, Pichler J, et al.— Oral prednisolone induced acute generalized exanthematous pustulosis due to corticosteroids of group A confirmed by epicutaneous testing and lymphocyte transformation tests. *Dermatology*, 2006, **213**, 40-43.
11. Paquet P, Piérard GE.— Synopsis des mécanismes pathogéniques des toxidermies graves. *Dermatol Actual*, 2004, **85**, 12-24.
12. Britschgi M, Steiner UC, Schmid S, et al.— T-cell involvement in drug-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *J Clin Invest*, 2001, **107**, 1433-1441.
13. Schmid S, Kuechler PC, Britschgi M, et al.— Acute generalized exanthematous pustulosis. Role of cytotoxic T cells in pustule formation. *Am J Pathol*, 2002, **161**, 2079-2086.
14. Pichler WJ, Yawalkar N, Britschgi M, et al.— Cellular and molecular pathophysiology of cutaneous drug reactions. *Am J Clin Dermatol*, 2002, **3**, 229-238.
15. Bar M, John L, Wonschik S, et al.— Acute generalized exanthematous pustulosis induced by high-dose prednisolone in a young woman with optic neuritis owing to disseminated encephalomyelitis. *Br J Dermatol*, 2008, **159**, 251-252.
16. Reich A, Szepietowski JC, Baran E.— Severe acute generalized exanthematous pustulosis in a pregnant woman. *Skin Med*, 2006, **5**, 197-199.
17. Chang SL, Huang YH, Yang CH, et al.— Clinical manifestations and characteristics of patients with acute generalized exanthematous pustulosis in Asia. *Acta Dermatol Venereol*, 2008, **88**, 363-365.
18. Peterson A, Katzberg RW, Fung MA, et al.— Acute generalized exanthematous pustulosis as a delayed dermatotoxic reaction to IV-administered nonionic contrast media. *Am J Roentgenology*, 2006, **187**, 198-201.
19. Sovak M.— Contrast media, a journey almost sentimental. *Invest Radiol*, 1994, **29**, S4-S14.
20. Idée JM, Corot C.— Thrombotic risk associated with the use of iodinated contrast media in interventional cardiology, pathophysiology and clinical aspects. *Fundam Clin Pharmacol*, 1999, **13**, 613-623.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. P. Paquet, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
E-mail : P.Paquet@chu.ulg.ac.be