

Exanthème diffus chez une patiente traitée par tériflunomide

Diffuse exanthema in a patient treated by teriflunomide

A. Ferraro*, M. Charif*, X. Aygnac*, C. Carra-Dallière*, P. Labauge*

Observation

Une patiente âgée de 47 ans, sans antécédent particulier, est suivie pour une sclérose en plaques (SEP) récurrente-rémitte diagnostiquée en octobre 2005 (poussée multifocale, IRM remplissant les critères de Barkhof, liquide céphalorachidien inflammatoire). Elle est traitée par immunomodulateur : IFN β de décembre 2005 à décembre 2006, relayé par de l'acétate de glatiramère (Copaxone[®]) en raison d'un syndrome dépressif. Elle présente une poussée sous acétate de glatiramère, avec un score EDSS à 1 après la poussée. Les contrôles des IRM (août 2008 et janvier 2011) ne montrent pas de modifications de la charge lésionnelle. Un relai par tériflunomide est mis en route le 29 décembre 2014, en raison d'une intolérance cutanée aux injections. Dix jours après l'introduction du traitement, la patiente présente une éruption cutanée avec des lésions érythémateuses prurigineuses puis, rapidement, un exanthème diffus généralisé, douloureux, insomniant et prurigineux (*figure 1*) ; une hospitalisation dans le service de dermatologie est alors nécessaire.

L'examen dermatologique retrouve un aspect d'urticaire du visage avec des lésions papuleuses érythémateuses éparées sur le tronc et les membres supérieurs associé à un aspect de kératose folliculaire et folliculite des membres et de l'abdomen, et un énanthème des muqueuses prédominant au niveau buccal avec des ulcérations douloureuses du palais. Il existe une hyperéosinophilie et une hyperbasophilie modérée isolées. Les sérologies au cytomégalo-virus, parvovirus B19 et au virus d'Epstein-Barr sont en faveur d'une immunité ancienne. La biopsie de peau met en évidence une lésion eczématiforme avec d'assez nombreux polynucléaires éosinophiles. Le derme est le siège d'un infiltrat inflammatoire lymphohistiocytaire périvasculaire superficiel avec la présence de polynucléaires éosinophiles, s'étendant dans le derme moyen. L'aspect histologique permet de retenir le diagnostic de toxidermie

eczématiforme (*figure 2*). L'arrêt immédiat du traitement, des bains d'amidon associés à un traitement local (corticoïde) et à des antiallergiques (cétirizine) permettent l'amélioration des lésions en quelques jours.

Discussion

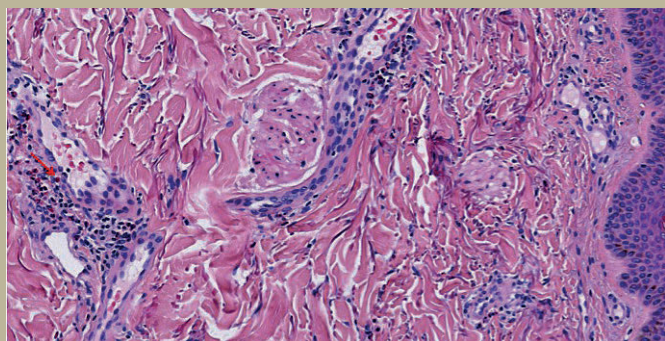
Le tériflunomide est le principal métabolite actif du léflunomide (Arava[®]), utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du rhumatisme psoriasique. Il inhibe de façon sélective et réversible la dihydroorotate déshydrogénase, enzyme mitochondriale impliquée dans la synthèse de la pyrimidine pour la réplication de l'ADN (acide désoxyribonucléique), avec comme action une inhibition de la synthèse des lymphocytes B et T (1). Le tériflunomide est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une forme rémittente-récurrente de SEP. La posologie recommandée est de 1 comprimé de 14 mg une fois par jour (2, 3). Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés dans les études cliniques sont la grippe, une infection des voies respiratoires supérieures, une infection des voies urinaires, des paresthésies, une diarrhée, une augmentation des ALAT (inférieure ou égale à 3 fois la normale), des nausées et une alopecie (4-6). Le léflunomide est, quant à lui, mieux connu puisque son autorisation de mise sur le marché a été délivrée en 2000 dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. La réaction allergique décrite chez notre patiente est à rapprocher des atteintes cutanées présentées par les sujets traités par du léflunomide (xérose cutanée, prurit, exanthème, alopecie, syndromes de Lyell ou de Stevens-Johnson, toxidermie lichénoïde, vasculite), ces effets secondaires étant réversibles à l'arrêt du traitement. Aucune toxidermie grave n'a été rapportée pour le tériflunomide. Les critères d'imputabilité sont retenus dans notre observation (clinique, chronologie, biologie et anatomopathologie). La réalisation de tests épicutanés peut être proposée à distance. Néanmoins, ils sont inconstamment positifs (retrouvés dans 28 à 38 % des toxidermies immunoallergiques). ■

*Unité de prise en charge de la sclérose en plaques, service de neurologie, CHU Gui-de-Chauliac, Montpellier.



▲ **Figure 1.** Atteinte cutanée étendue allergique.

▼ **Figure 2.** Biopsie cutanée : infiltrat inflammatoire lymphohistiocytaire périvasculaire superficiel avec présence de polynucléaires éosinophiles, s'étendant dans le derme moyen.



Références bibliographiques

1. Warnke C, Meyer zu Hörste G, Hartung HP et al. Review of teriflunomide and its potential in the treatment of multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009;5:333-40.
2. Confavreux C, O'Connor P, Comi G et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014;13(3):247-56.
3. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011;365(14):1293-303.
4. Confavreux C, Li DK, Freedman MS et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy results up to 8.5 years. *Mult Scler* 2012;18(9):1278-89.
5. O'Connor PW, Li D, Freedman MS et al. A phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology* 2006;66(6):894-900.
6. Papadopoulou A, Kappos L, Sprenger T. Safety of teriflunomide for the management of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Saf* 2015:1-11.

A. Ferraro déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.