

Fait clinique

Allergie aux triptans

Triptan-induced allergy

A. Pradalier *, J.C. Drappier, C. Trinh, C.H. Chu

Service de médecine interne-IV, hôpital Louis-Mourier, 178, rue des Renouillers, 92700 Colombes, France

Reçu le 22 juillet 2004 ; accepté le 27 juillet 2004

Disponible sur internet le 23 septembre 2004

Résumé

Les triptans sont des traitements efficaces pour les crises migraineuses. Les effets indésirables les plus fréquents sont : une sensation d'oppression thoracique, des vertiges, des bouffées de chaleur. Cliniquement, les répercussions sur l'artère coronaire sont exceptionnelles ainsi que les manifestations allergiques avec ces produits. Deux observations d'urticaire ont été rapportées : la première avec le sumatriptan, la seconde avec le naratriptan et l'eletriptan. Les prick-tests avec la solution de sumatriptan sont positifs. Six prick-tests, pratiqués sur des patients sains et cinq patients migraineux traités par des triptans, mais ne présentant pas d'allergie à ces produits, sont négatifs. En conclusion, la réaction croisée est démontrée entre les triptans, en accord avec leurs structures chimiques. Aucune réaction croisée n'a été observée avec les dérivés de l'ergot de seigle et les triptans.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Triptans are remarkably effective treatment for migraine attacks. The most frequent adverse effects are a feeling of thoracic pressure or of tightness, dizziness, tingling and flushes. Clinically patent coronary artery manifestations and allergic manifestations are exceptional with these products. Here we report two cases of urticaria due to triptans: one to sumatriptan, the second to naratriptan and eletriptan. Prick tests with a solution of sumatriptan were positive in both patients. Six healthy control subjects and five patients with a history of migraine attacks who were being treated with a triptan but who had no evidence of triptan-induced clinical allergy were prick test-negative to these drugs. We conclude that the skin tests demonstrate cross-reactivity between triptans, reflecting the similarity of their chemical structures. Cross reactivity was not observed between ergot derivatives and triptans.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Triptan

Keywords: Triptans; Drug allergy; Urticaria

1. Introduction

La maladie migraineuse définie par les critères de l'*International Headache Society* (IHS) en 1988 touche 9 % (tous les critères présents) à 17 % (tous les critères – 1) de la population générale [1]. Sa physiopathologie repose, pour la crise, sur la théorie neurovasculaire où le système trigémino-

vasculaire et la sérotonine sont très largement impliqués (Fig. 1). La crise se caractérise notamment par la dilatation des vaisseaux carotidiens externes et des vaisseaux méningés. Schématiquement, cela conduit à une stimulation des fibres trigéminées périvasculaires et à la libération de nombreux neuropeptides notamment CGRP (*calcitonine gene related peptide*), substance P (SP), neurokinine A (NKA), qui accroissent et entretiennent la vasodilatation et sont responsables de l'apparition d'une inflammation stérile « neurogène » méningée douloureuse [1]. Le mécanisme précis de l'activation du système trigéminovasculaire est encore dis-

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : secretariat.medecine4@lmr.ap-hop-paris.fr
(A. Pradalier).

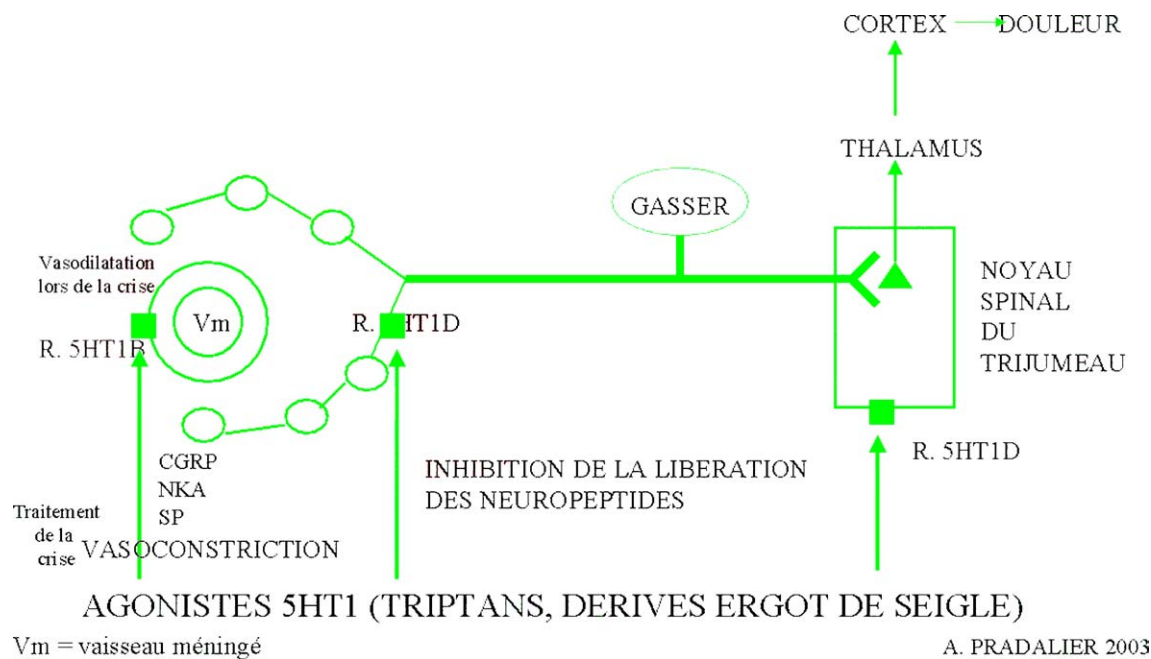


Fig. 1. Système trigémino-vasculaire.

cuté, peut-être s'agit-il du NO (monoxyde d'azote) libéré lors de l'apparition de la dépression neuronale envahissante. L'excitation des fibres trigéminales gagne alors le noyau principal et spinal du trijumeau puis de là relaie vers la région thalamique et le cortex cérébral. Enfin de nombreuses études ont mis en évidence l'implication de la sérotonine libérée au niveau cérébral et périphérique (notamment par les plaquettes) lors de la crise et son action sur ses différents récepteurs, avant tout les 5 HT1B et les 5 HT1D [1] impliqués dans la crise.

Ainsi, la thérapeutique de la crise migraineuse repose sur deux types de traitement :

- les traitements spécifiques, fondés sur la physiopathologie et la théorie sérotoninergique : ce sont les dérivés de l'ergot de seigle et les triptans. Ces derniers sont actuellement considérés comme les produits les plus efficaces pour le traitement de la crise [2,3] ;
- les traitements non spécifiques n'interférant pas avec le système trigéminovasculaire et la sérotonine. Ce sont les antalgiques, notamment aspirine, paracétamol, seuls ou associés à caféine, codéine, anti-émétiques, et anti-inflammatoires non stéroïdiens.

1.1. Le mode d'action des triptans (Fig. 1)

Ces produits sont des agonistes des récepteurs 5 HT1B et 1D de la sérotonine. Leur effet s'établit par une action sur les récepteurs 5 HT1B présents au niveau de la paroi des vaisseaux méningés et sur les récepteurs 5 HT1D particulièrement présents sur les fibres terminales du trijumeau. La part respective de ces deux types de récepteurs dans le mécanisme d'action des triptans ne pourra être définie que lorsque des agonistes 5 HT1B ou 5 HT1D spécifiques seront disponibles. Les triptans agissent avant tout au niveau :

- des vaisseaux (surtout méningés) comme vasoconstricteurs ;
- des fibres sensorielles terminales du trijumeau en inhibant la libération des neuropeptides, bloquant ainsi l'inflammation neurogène ;
- enfin, au niveau des récepteurs 5 HT1D du noyau principal du trijumeau au niveau du tronc cérébral pour ceux passant la barrière hématoencéphalique.

Les triptans suivants sont commercialisés actuellement en France :

- Sumatriptan (Imigrane[®]) : ampoules à 6 mg voie sous-cutanée, comprimés à 50 mg, spray nasal à 10 ou 20 mg ;
- Zolmitriptan (Zomig[®] ou Zomig Oro[®]) : comprimés à 2,5 mg ou voie orodispersible ;
- Naratriptan (Naramig[®]) : comprimés à 2,5 mg ;
- Eletriptan (Relpax[®]) : comprimés à 20 et 40 mg ;
- Almotriptan (Almogran[®]) : comprimés à 12,5 mg.

Si de subtiles différences existent quant aux excipients de ces divers produits et leur pelliculage notamment quant au colorant utilisé, la structure chimique proprement dite des divers triptans est très comparable et très proche de celle de la sérotonine (Fig. 2).

1.2. Contre-indications des triptans

Les propriétés décrites précédemment expliquent leurs contre-indications essentielles qui sont avant tout d'ordre pharmacologique : antécédents d'infarctus du myocarde ou d'angine de poitrine, antécédent ou accident vasculaire cérébral, d'hypertension artérielle non contrôlée, maladie de Raynaud, artérite des membres inférieurs [3,4].

Une contre-indication est relative pour les sujets de plus de 65 ans du fait du rôle vasoconstricteur des triptans chez ces sujets éventuellement coronariens.

Structure des triptans : pour tous les triptans, elle se ressemble et est très proche de celle de la sérotonine

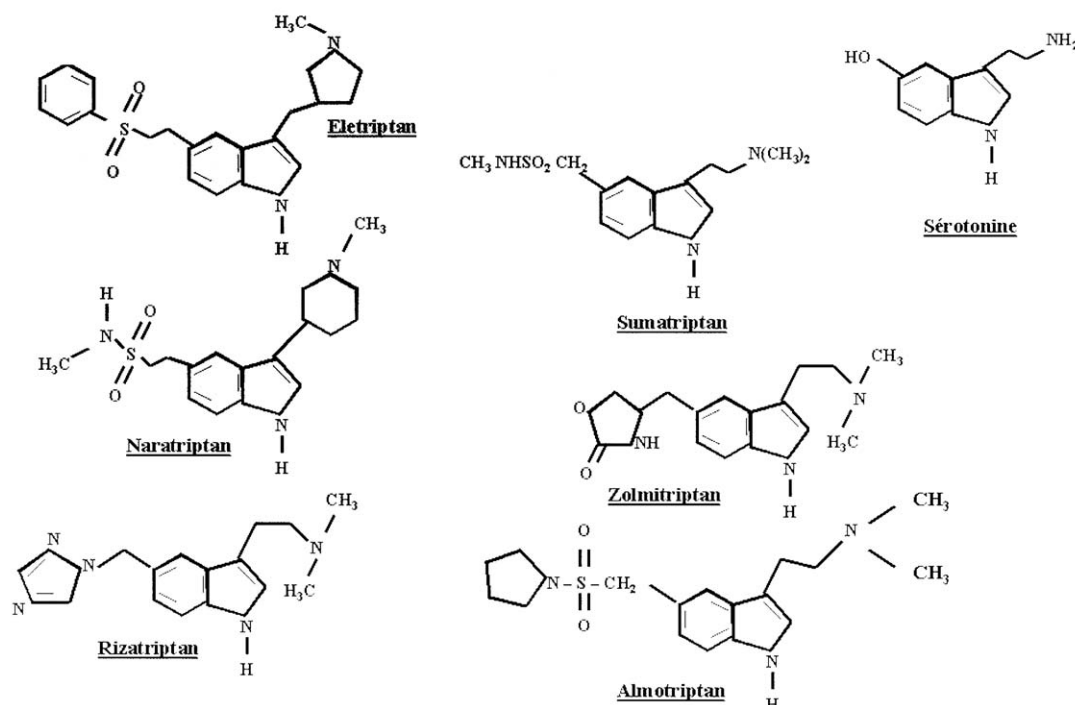


Fig. 2. Structure des triptans, pour tous les triptans, elle se ressemble et est très proche de celle de la sérotonine.

1.3. Les principaux effets indésirables (EI)

Ils sont présentés sur le tableau ci-dessous.

Tableau 1

Effets indésirables (EI) avec le sumatriptan voie orale (effets les plus fréquemment rencontrés) [5]

EI	Pourcentage de crises (n = 3807 crises)
Nausées-vomissements	5
Étourdissements-vertiges	4
Malaise-fatigue	3
Sensation de lourdeur	2
Symptômes thoraciques	2
Bouffées de chaleur	2
Douleur cervicale-raideur	1
Total	28

Les EI de type allergique sont rares. Classiquement, une allergie aux sulfamides contre-indique les triptans (relation de type structure chimique) mais actuellement, sur le marché pharmaceutique français, peu de sulfamides sont utilisés (les plus connus étant sulfadiazine Flammazine®, sulfafurazol Pédiadol®, sulfacétamide Antebor®, sulfaméthiazol Rufol®, sulfaméthoxazole Bactrim®, Eusaprim®, sulfasalazine Salazopyrine®, etc.)

Cette faible utilisation des sulfamides, malgré l'importance de plus en plus grande de la prescription de triptans, explique probablement l'absence dans la littérature de description de réaction croisée sulfamide-triptan.

2. Observation

Les deux patients que nous décrivons ci-dessous n'ont jamais présenté cliniquement de réaction allergique aux sulfamides mais ils n'ont pas été testés à ces produits.

2.1. Observation n° 1

Patient de 37 ans, migraineux depuis l'âge de 18–20 ans, ayant présenté après la 18^e prise d'un comprimé de sumatriptan 100 mg, un prurit et une urticaire généralisée qui se sont renouvelés les deux prises suivantes amenant à l'arrêt du triptan. L'urticaire était apparue 12 à 24 heures après la prise. Les dérivés de l'ergotamine, en revanche, étaient bien tolérés. Aucune allergie clinique aux pneumallergènes, aux trophallergènes, aux sulfamides ou autre n'est retrouvée, ni de positivité des prick-tests aux pneumallergènes et trophallergènes habituels. Le bilan biologique était normal. Un test de réintroduction, 50 mg de sumatriptan per os entraîna la réapparition de l'urticaire. Le prick-test avec la solution de sumatriptan était positif (5–7 mm). L'épouse du sujet, témoin-contrôle non allergique, avait un prick-test négatif au sumatriptan-solution [6].

2.2. Observation n° 2

Patiente de 55 ans traitant ses crises par naratriptan un comprimé à 2,5 mg. Elle avait déjà traité sans problème une dizaine de crises. En septembre 2003 elle prend un comprimé de ce produit le matin, un autre le lendemain matin. Survient

dans les quatre à cinq heures suivantes une urticaire touchant avant tout la partie supérieure du corps qui durera cinq jours. Elle remplace alors, à la crise suivante, le naratriptan par l'élétriptan un comprimé à 40 mg, pris vers 21 heures le soir. Elle se réveille vers trois heures du matin, prurigineuse et couverte d'urticaire. Comme elle prenait parallèlement du paracétamol, elle a repris depuis ce produit à de nombreuses reprises après la disparition des lésions cutanées sans problème. Aucune autre allergie médicamenteuse n'est retrouvée à l'interrogatoire. En revanche, il existe une rhinite allergique aux acariens. Un prick-test au sumatriptan-solution injectable est positif (7–11 mm).

3. Discussion

La valeur des tests cutanés pratiqués pour ces deux malades a été confirmée par l'étude de six sujets normaux non migraineux, non allergiques et de cinq sujets migraineux prenant des triptans sans aucune réaction allergique. Chez tous ces sujets, le prick-test était négatif, comparable à celui réalisé avec le sérum physiologique. En revanche, du fait de l'absence de présentation en solution pour les autres triptans que le sumatriptan, seul celui-ci a permis la réalisation des prick-tests.

Ces deux observations nous amènent à conclure qu'il existe une réaction croisée liée à la similarité de structure chimique entre tous les triptans. Aussi, toute allergie à un triptan contre-indique l'utilisation d'un autre triptan. En revanche, l'observation n° 1 montre qu'il n'existe pas de réaction croisée entre les triptans et les dérivés de l'ergot de seigle.

Jusqu'à ces jours, il existe peu de données dans la littérature sur l'allergie induite par les triptans. Nous avons retrouvé deux cas. L'un signale une réaction urticarienne au point d'injection du sumatriptan injectable [6]. Celle-ci n'est pas réapparue après prise de comprimé. Le prick-test au sumatriptan-solution était négatif alors que l'IDR était positive. L'autre décrit l'observation d'une patiente présentant un

œdème et une rougeur des lèvres et des mains après prise de sumatriptan, nécessitant un traitement par adrénaline et diphenhydramine [7]. Aucun test allergologique n'a été pratiqué. À cette date (1995), le Comité national de pharmacovigilance Australien n'avait relevé que quatre cas d'angio-œdème à ce produit. À notre connaissance, notre observation n° 2 est la première à montrer l'existence de la réaction croisée entre les divers produits de cette classe pharmacologique.

Peut-être, cependant, les médecins, notamment les neurologues, peu intéressés par cet aspect médical ne rapportent par leurs observations d'allergie ou d'intolérance possible. Une estimation très grossière de la prévalence de cette allergie dans notre expérience est de 2 pour 6400 patients (nous prescrivons des triptans à environ 800 patients par an et nous n'avons observé que ces deux observations d'allergie à ces produits depuis 1996).

En conclusion, l'allergie cutanée aux triptans IgE-dépendantes, existe. Seul un suivi de pharmacovigilance prolongée pourra permettre d'évaluer sa véritable prévalence.

Références

- [1] Goadsby P, Lipton R, Ferrari M. Migraine current understanding and treatment. *N Engl J Med*. 2002;346:257–70.
- [2] Ferrari M, Roon K, Lipton R, Goadsby P. Oral triptans in acute migraine treatment : a meta analysis of 53 trials. *Lancet*. 2001;358:1668–75.
- [3] Nappi G, Sandrini G, Sance G. Tolerability of the triptans. *Drug Saf*. 2003;26:93–107.
- [4] Brown E, Endersby C, Smith R, Talbot JC. The safety and tolerability of sumatriptan : an overview. *Eur Neurol*. 1991;31:339–44.
- [5] Simmons V, Blackebourough P. The safety profile of sumatriptan. *Rev Contemp Pharmacother*. 1994;5:319–28.
- [6] Pradalier A, Katchourine I, Vincent D. Delayed urticaria with sumatriptan. *Cephalalgia*. 1996;16:280–1.
- [7] Black P, Caldwell J. Skin sensitivity to sumatriptan. *N Z Med J*. 1994;107:20–1.
- [8] Dachs R, Vitillo J. Angioedema associated with sumatriptan administration. *Am J Med*. 1995;99:684–5.