

Les toxidermies au cours du SIDA

H. BOCQUET¹, O. CHOSIDOW²

RÉSUMÉ

Au cours de l'infection par le VIH, les toxidermies sont plus fréquentes que dans la population générale. Le plus souvent, il s'agit d'exanthèmes maculopapuleux bénins spontanément résolutifs. Le traitement peut être poursuivi dans plus de 50 p. cent des cas. Les signes qui doivent imposer l'arrêt du médicament responsable sont soit cutanéomuqueux (atteinte muqueuse, macules purpuriques, bulles, signe de Nikolski) soit liés à une atteinte viscérale hématologique, hépatique ou rénale. Les syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson sont 1 000 fois plus fréquents que dans la population générale. Leur pronostic est identique à celui de la population générale. Les principaux médicaments incriminés sont la sulfadiazine, l'association triméthoprim-dapsone, le triméthoprim-sulfaméthoxazole et les aminopénicillines. La corticothérapie pourrait jouer un rôle préventif mais il n'existe pas d'étude prospective. Certains prônent la désensibilisation mais des accidents graves ont été observés lors des réintroductions.

MOTS-CLÉS : Toxidermie – VIH – Sulfamides – Nécrolyse épidermique toxique.

SUMMARY

AIDS-related toxiderma. – Drug rash is more frequent in the course of HIV infection than in the general population. It usually consists of a spontaneously resolving benign maculopapular exanthema. Treatment can be continued in more than 50 per cent of cases. Signs which require discontinuation of the drug responsible are either mucocutaneous signs (mucosal lesions, spots, blisters' Nikolski's sign) or related to a haematological, hepatic or renal visceral lesions. Lyell and Stevens-Johnson syndromes are 1 000 times more frequent than in the general population. Their prognosis is identical to that of the general population. The main drugs incriminated are sulfadiazine, the combination of trimethoprim-dapsone, trimethoprim-sulfamethoxazole and aminopenicillins. Corticosteroid therapy may play a preventive role, but no prospective studies are available. Some authors recommend desensitization, but serious accidents have been observed during challenges.

KEY-WORDS : Drug rash – HIV – Toxic epidermal necrolysis.

Au cours du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), les toxidermies sont plus fréquentes que dans la population générale. Dans une cohorte de 666 patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) suivis pendant 2 ans 1/2, 19 p. cent des patients ont présenté une toxidermie pendant cette période [12]. Cette augmentation du nombre des toxidermies, d'abord

décrite avec le triméthoprim-sulfaméthoxazole (TMP-SMX) lors du traitement la pneumocystose pulmonaire, existe avec d'autres classes médicamenteuses. Les raisons de cette augmentation ne sont pas connues, plusieurs hypothèses ont été avancées. Le nombre accru de toxidermies chez les patients séropositifs pour le VIH pose des problèmes au cours de leur prise en charge.

1. Service de Dermatologie, Hôpital Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil.

2. Service de Médecine Interne, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 PARIS.

Tirés à part : Dr H. Bocquet (adresse ci-dessus).

Reçu le 11 mars 1997.

LES DIFFÉRENTS TYPES DE TOXIDERMIES

L'exanthème maculo-papuleux

L'exanthème maculo-papuleux est la toxidermie la plus courante. Il représente 75 p. cent des toxidermies [12]. L'éruption cutanée, accompagnée ou non de fièvre, apparaît 7 à 21 jours après le début du médicament responsable et régresse habituellement en quelques jours avec une fine desquamation. Les signes cutanés devant faire arrêter le médicament suspect sont ceux qui doivent faire craindre qu'il ne s'agisse non pas d'une toxidermie maculo-papuleuse banale mais des premières manifestations cutanées d'un syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell. Dans ces derniers cas, le signe le plus précoce est la présence d'érosions muqueuses oropharyngées, anogénitales ou conjonctivales. Les autres signes de gravité sont les signes de nécrose épidermique avec la présence de macules purpuriques, de bulles et d'un signe de Nikolsky. Des anomalies biologiques à type de leuco-neutropénie, thrombopénie, insuffisance rénale ou cytolyse hépatique peuvent être associées à l'exanthème maculo-papuleux. Il convient de les rechercher systématiquement, leur présence étant un argument pour arrêter le médicament suspect. Contrairement à ce qui est fait dans la population générale, le traitement est souvent poursuivi chez les patients séropositifs pour le VIH s'il n'existe pas de signe cutané ou biologique de gravité, les alternatives thérapeutiques satisfaisantes faisant souvent défaut. En respectant ces règles, il est ainsi possible de continuer le médicament responsable chez plus de 50 p. cent des patients qui présentent une toxidermie [9, 25].

Le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell

Il existe un nombre accru de syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson au cours de l'infection par le VIH [27, 28]. L'incidence de ces 2 toxidermies est estimée à 1/1000 personnes et par an soit 1 000 fois plus élevée que celle de la population générale. La présentation clinique et le taux de guérison sont identiques à ceux des patients séronégatifs avec une mortalité de 25 à 30 p. cent. Les médicaments responsables sont principalement les sulfamides antibactériens, notamment la sulfadiazine, suivis des anticomitiaux et des autres antibiotiques.

Les autres types de toxidermies

Les allergies immédiates tels urticaire, angio-œdème et choc anaphylactique, ne semblent pas plus fréquentes chez les malades séropositifs pour

le VIH. Des réactions sévères mimant un choc toxinique avec fièvre, collapsus et inconstamment érythème diffus et atteinte muqueuse ont été rapportés quelques minutes après la réintroduction du TMP-SMX, de la rifampicine ou de la ciprofloxacine [17, 18, 32]. Des syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse associant éruption cutanée, atteintes viscérales (adénopathies, hépatite, pneumopathie...) et des anomalies hématologiques (éosinophilie $> 1,5 \times 10^9/L$ et/ou lymphocytes hyperbasophiles) ont également été décrits [18].

MÉDICAMENTS IMPUTABLES

Les médicaments les plus incriminés dans la survenue des toxidermies chez les patients séropositifs pour le VIH sont la sulfadiazine (200/10³ traitements), l'association triméthoprime-dapsone (156/10³ traitements), le TMP-SMX (149/10³ traitements) et les aminopénicillines (93/10³ traitements) [12].

Triméthoprime-sulfaméthoxazole

Lors du traitement curatif de la pneumocystose pulmonaire, environ 35 p. cent des patients séropositifs pour le VIH présentent une toxidermie avec TMP-SMX (tableau I). En traitement prophylactique, avec des doses moins fortes de TMP-SMX, les toxidermies sont moins nombreuses de l'ordre de 17 p. cent, de l'ordre de 23 p. cent chez les patients « tout venant » et de l'ordre de 11 p. cent lorsqu'un antécédent de toxidermie aux sulfamides est un facteur d'exclusion (tableau II). A titre indicatif, chez les patients atteints d'un autre immunodéficit et traités pour une pneumocystose pulmonaire, la fréquence des toxidermies est d'environ 4 p. cent [14]. Dans une population générale hospitalisée et traitée par TMP-SMX à dose standard, la fréquence des toxidermies est de 3,3 p. cent [16].

Pyriméthamine-sulfadiazine, pyriméthamine-clindamycine

Lors du traitement d'attaque de la toxoplasmose cérébrale, la fréquence des toxidermies est d'environ 30 p. cent sous pyriméthamine-sulfadiazine et d'environ 25 p. cent sous pyriméthamine-clindamycine (tableau III). Les variations de fréquence en fonction des études s'expliquent par les différences en ce qui concerne les critères d'inclusion et les traitements associés. En effet une toxidermie antérieure au TMP-SMX prédispose aux toxidermies à la sulfadiazine [8]. La coprescription de corticoïdes pourrait d'autre part jouer un rôle protecteur [2, 7, 10, 15].

Tableau I. – Toxidermies au cours du traitement curatif de la pneumocystose pulmonaire

<i>Triméthoprim-sulfaméthoxazole</i>			
	Patients	Dose quotidienne	Toxidermies
Mitsuyasu 1983	25	TMP-SMX	64 %
Jaffe 1983	18	TMP 20 mg/kg SMX 100 mg/kg	33 %
Gordin 1983	35	TMP 20 mg/kg SMX 100 mg/kg	51 %
Kovacs 1984	34	TMP-SMX	29 %
Small 1985	34	TMP 20 mg/kg SMX 100 mg/kg	18 %
Wharton 1986	32	TMP 20 mg/kg SMX 100 mg/kg	34 %
Wofsy 1987	32	TMP 20 mg/kg SMX 100 mg/kg	47 %
Sattler 1988	36	TMP 15-20 mg/kg SMX 75-100 mg/kg	44 %
Lee 1989	30	TMP 20 mg/kg SMX 100 mg/kg	35 %
Medina 1990	30	TMP 20 mg/kg SMX 100 mg/kg	47 %
Ruf 1991	19	TMP - SMX 8g	37 %
Carr 1992	143	TMP 20 mg/kg SMX 100 mg/kg	27 %
Hughes 1993	162	TMP 320 mg SMX 1 600 mg	32 %
Toma 1993	29	TMP 20 mg/kg SMX 100 mg/kg	28 %
Roudier 1993	38	TMP 20 mg/kg SMX 100 mg/kg	47 %

TMP : triméthoprim. SMX : sulfaméthoxazole.

Dapsone-triméthoprim

	Patients	Dose	Toxidermies
Leoung 1986	15	Dapsone 100 mg/j TMP 20 mg/kg/j	53 %
Lee 1989	30	Dapsone 100 mg/j TMP 20 mg/kg/j	40 %
Medina 1990	30	Dapsone 100 mg/j TMP 20 mg/kg/j	40 %

Clindamycine-primaquine

	Patients	Dose quotidienne	Toxidermies
Toma 1989	23	C 1,2-2,4 g Prim 15 mg	50 %
Black 1991	36	C 1,7-2,7 g Prim 30 mg	61 %
Ruf 1991	19	C 3,6 g Prim 30 mg	47 %
Toma 1991	109	C 1,2-2,4 g Prim 15 mg	50 %
Noskin 1992	28	C 1,2-2,7 g Prim 30 mg	50 %
Smith 1993	74	C 2,4 g Prim 30 mg	42 %
Toma 1993	33	C 1,8-2,4 g Prim 15 mg	62 %

C : Clindamycine. Prim : Primaquine base.

Atovaquone

	Patients	Dose / jour	Toxidermies
Hughes 1993	160	750 mg	23 %
Dohn 1994	73	750 mg	4 %

Traitement antituberculeux

En Afrique, deux études prospectives de cohorte montre que les toxidermies sont plus fréquentes chez les patients infectés par le VIH que dans la population normale (11 et 20 % versus 1 et 2 %) [20, 22]. La thiacétazone, antituberculeux très employé dans les pays africains, associé à l'isoniazide et à la streptomycine augmente le risque de toxidermie d'un facteur 10 par rapport à une association plus classique par isoniazide, rifampicine et pyrazinamide [21] (tableau IV). Des réactions d'hypersensibilité immédiate ont été décrites

Tableau II. – Toxidermies au cours du traitement prophylactique

<i>Triméthoprim-sulfaméthoxazole</i>			
	Patients	Dose	Toxidermies
Fischl 1988	30	TMP-SMX Fort 2cp/j	I 63 %
Ruskin 1991	116	TMP-SMX Fort 3cp/sem	I et II 25 %
Wormser 1991	55	TMP-SMX Fort 1cp/j	I et II 18 %**
Martin 1992	133	TMP-SMX Fort 2cp/sem	I et II 23 %
Schneider 1992	72	TMP-SMX 1cp/j	I 15 %
	71	TMP-SMX Fort 1cp/j	21 %
Hardy 1992	154	TMP-SMX Fort 1cp/j	II 10 % *
Carr 1992	60	TMP-SMX Fort 2cp/sem	II 0 % **
Mallolas 1993	107	TMP-SMX Fort 3cp/sem	I 5 % **
Kennedy 1993	130	TMP-SMX Fort 1cp/j	I 18 %
Bozette 1995	276	TMP-SMX Fort 2cp/j	I 16 % **

TMP-SMX = triméthoprim 80 mg + sulfaméthoxazole 400 mg.

TMP-SMX Fort = triméthoprim 160 mg + sulfaméthoxazole 800 mg.

* : toxidermies de grade supérieur à III. Les patients qui avaient un antécédent d'allergie aux sulfamides ont été exclus de cette étude.

** : les patients qui avaient un antécédent d'intolérance au TMP-SMX ont été exclus de cette étude.

Dapsone-Pyriméthamine

	Patients	Dose	Toxidermies
Girard 1993	173	dapsone 50mg/j + pyr 50mg/sem	9 %
Mallolas 1993	116	dapsone 100 mg/sem + pyr 25 mg/sem	5,2 %
Opravil 1995	291	dapsone 200 mg/ sem + pyr 75 mg/sem	12 %

pyr : pyriméthamine

Dapsone

	Patients	Dose de dapsone	Toxidermies
Hughes 1990	61	100 mg/sem (n = 7) 200mg/sem (n=50) 300mg/sem (n=4)	1,6 %
Martin 1992	77	50 mg/j	18 %
Slavin 1992	50	100 mg x 2/ sem	
Torres 1993	126	100 mgx2/sem	13 %
Bozette 1995	280	100 mg/j	9 %
Beumont 1996	75	100-350 mg	4 %

Pyriméthamine

	Patients	Dose de pyriméthamine	Toxidermies
Rousseau 1993	274	50 mg x 3/sem	8 %
Jacobson 1994	264	25 mg x 3/sem	5,7 %

Clindamycine

	Patients	Dose de clindamycine	Toxidermies
Jacobson 1992	52	600 mg/j	21 %

Tableau III. – Toxidermies au cours du traitement curatif de la toxoplasmose cérébrale

<i>Pyriméthamine-sulfadiazine</i>				
	Patients	Dose quotidienne	Toxidermies	Corticoides
Haverkos 1987	57	pyr 25 mg Sulfonamides (51SDZ)	19 %	67 %
Leport 1988	35	pyr 50-100 mg SDZ 2-6 g	34 %	?
Cohn 1989	30	pyr 25 mg SDZ 4-6g	7 %	49 %
Pedrol 1990	52	pyr 50-75 mg SDZ 75 mg/kg	17 % *	65 %
Dannemann 1992	39	pyr 200 mg J1 puis 75 mg SDZ 100 mg/kg	23 %	?
Porter 1992	114	pyr 25-100 mg SDZ 2-6g	37 %	?
Caumes 1995	24	pyr 100mg J1 puis 50 mg SDZ 4g	75 %	28 %

pyr : Pyriméthamine. SDZ : Sulfadiazine.

* : les patients qui avaient un antécédent d'intolérance au TMP-SMX ont été exclus de cette étude.

Pyriméthamine-Sulfadiazine

	Patients	Dose quotidienne	Toxidermies	Corticoides
Dannemann 1988	15	pyr 50-100 mg C 1,2-4,8 g	33 %	47 %
Pedrol 1990	15	pyr 25-50 mg J1 puis 25 mg C 2,4 g	7 %	65 %
Ruf 1991	51	pyr 50-75 mg C 2,4 g	20 %	?
Dannemann 1992	26	pyr 200 mg J1 puis 50 mg C 4,8 g	35 %	?
Porter 1992	43	pyr 25-100 mg C 1,2-2,4 g	9 %	?
Luft 1993	49	pyr 200 mg J1 puis 75 mg C 2,4 g	14 %	28,5 %
Caumes 1995	26	pyr 100 mg J1 puis 50 mg C 2,4g	57 %	28 %

Pyr : Pyriméthamine. C : Clindamycine.

avec la rifampicine. Il s'agit soit d'urticaire isolée, soit de réactions anaphylactoïdes avec fièvre, hypotension et éruption cutanée [32].

Autres molécules

Les toxidermies avec les autres molécules sont détaillées dans les tableaux I et II. Il est important de souligner la bonne tolérance cutanée habituelle des traitements antirétroviraux. Des stomatites ont été rapportées chez 3 p. cent des patients sous zalcitabine (ddC) et des ulcérations buccales chez plus de 10 p. cent des patients sous lamivudine (3TC) [1, 31].

Rev. fr. Allergol., 1997, 37, 5.

Tableau IV. – Toxidermies au cours du traitement antituberculeux

	Patients	Traitement	Toxidermies
Nunn 1991	111 VIH+	INH+streptomycine +thiacétazone ou	19,8 %
	176 VIH-	INH+RMP+PRZ +streptomycine +thiacétazone	1,1 %
Small 1991	125 VIH+	INH+RMP+EMB+PRZ	10,4 %
Okwera 1994	90 VIH+	INH+streptomycine +thiacétazone	11,1 %
	101 VIH+	INH+RMP+PRZ	1 %
Perriens 1995	335 VIH+	INH+RMP+EMB+PRZ	11 %
	118 VIH-	INH+RMP+EMB+PRZ	2 %

INH : isoniazide, RMP : rifampicine, EMB : éthambutol, PRZ : pyrazinamide.

FACTEURS DE RISQUE DES TOXIDERMIES

Le degré d'immuno-déficit

Les données de la littérature concernant la relation entre l'importance de l'immuno-déficit et la survenue de toxidermie sont divergentes. Dans 2 études, les toxidermies étaient significativement plus fréquentes chez les patients qui avaient moins de 200 lymphocytes CD4/mm³ : 63 p. cent versus 11 p. cent chez 25 patients traités par l'association amoxicilline-acide clavulanique, 57 p. cent versus 27 p. cent chez 130 patients avec une prophylaxie par TMP-SMX [3, 18]. Paradoxalement, une étude a trouvé significativement moins de toxidermies lorsque les lymphocytes CD4 étaient inférieurs à 25/mm³ ou le rapport CD4 sur CD8 inférieur à 0,1 chez 143 patients traités pour une pneumocystose pulmonaire par TMP-SMX [7]. Cette corrélation inverse des toxidermies avec un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 25/mm³ n'a pas été trouvée dans d'autres études [4, 9, 25].

Médicaments : nature, posologie et durée de traitement

La nature des médicaments utilisés joue un rôle dans l'augmentation des toxidermies chez les patients infectés par le VIH. Ainsi, les sulfamides qui ont le risque relatif le plus élevé de syndrome de Lyell ou de Stevens-Johnson dans la population générale sont largement prescrits chez ces patients [26]. Les doses employées, plus importantes et pour des durées plus longues, jouent un rôle. Ainsi, le taux d'éruption cutanée sous TMP-SMX passe de 17 p. cent à 35 p. cent du traitement préventif au traitement curatif de la pneumocystose pulmonaire chez les malades séropositifs pour le VIH.

Interactions médicamenteuses

L'association de deux médicaments pourrait augmenter le risque de toxidermie à l'un des composants, peut-être par augmentation de la concentration sérique. Dans une étude non randomisée, la fréquence des toxidermies sous dapsone passait de 17 p. cent à 40 p. cent lorsqu'elle était associée au TMP [19].

Antécédents de toxidermie

Avoir déjà fait une toxidermie semble prédisposer à la survenue d'une toxidermie ultérieure à la même molécule (réintroduction) mais aussi à des molécules de familles différentes (allergie croisée).

Réintroduction : Une allergie antérieure au TMP-SMX n'est pas une contre-indication absolue à une prophylaxie secondaire par le même médicament. Une étude sur 59 patients qui avaient eu une réaction secondaire au TMP-SMX (dont 42 toxidermies) montre que 68 p. cent ont bien toléré l'administration ultérieure de ce médicament [13]. Dans une autre étude, le TMP-SMX a été réintroduit chez 31 patients qui avaient un antécédent d'allergie au TMP-SMX. Quatorze de ces 31 patients ont toléré le dosage fort (4cp/semaine) [6]. Mais il faut être prudent dans l'interprétation de ces résultats. En effet des réactions générales potentiellement létales simulant un choc septique ont été rapportées chez des patients auxquels le TMP-SMX avait été réintroduit 6 à 8 semaines après une toxidermie [17, 18].

Polysensibilisation : Dans une étude rétrospective sur 118 patients, un taux significatif d'allergie croisée entre le TMP-SMX et la sulfadiazine d'une part et entre le TMP-SMX et l'amoxicilline d'autre part a été trouvé alors que le taux d'allergie croisée entre le TMP-SMX et la dapsone était relativement faible (tableau V) [8]. Dans une autre étude, le résultat était comparable puisque sur les 9 patients qui avaient eu une toxidermie au TMP-SMX, 8 (77 p. cent) ont présenté une réaction cutanée sous sulfadiazine dont trois sévères et une mortelle [9].

Influence de la corticothérapie

Dans la littérature, trois études rétrospectives ont suggéré que les corticoïdes diminuaient la fréquence des toxidermies chez les malades infectés par le VIH et traités par TMP-SMX pour une pneumocystose pulmonaire. Parmi 19 patients, une toxidermie était survenue chez 3 des 5 patients qui ne recevaient pas de corticoïde alors qu'aucune toxidermie n'était survenue chez les 14 patients sous corticoïdes (60 p. cent versus 0 p. cent) [2]. Dans une autre étude sur 143 patients, une toxidermie était observée chez 30 p. cent (38/127) des patients non traités par

Tableau V. – Toxidermies et polysensibilisation

Antécédents de toxidermie au TMP-SMX			
	+	-	
Dapsone	5/20 (25 %)	1/12 (8 %)	p > 0,2
Sulfadiazine	7/8 (88 %)	0/6	p = 0,007
Amoxicilline	17/31 (55 %)	6/48 (13 %)	p = 0,001
Penicilline	(26 %)	(11 %)	p = 0,14
Antécédents de toxidermie à l'amoxicilline			
	+	-	
TMP-SMX	17/23 (74 %)	14/56 (25 %)	p = 0,001

(établi selon 8)

corticoïdes contre 7 p. cent (1/16) dans le groupe sous corticoïdes [7]. La dernière étude chez 60 patients montrait que les toxidermies étaient significativement moins fréquentes lorsque les malades recevaient des corticoïdes : 47 p. cent (18/38) versus 13 p. cent (3/23). L'auteur suggérait qu'une corticothérapie d'au moins treize jours et de 0,5 mg/kg/j était nécessaire pour observer cet effet favorable [10]. Dans une étude prospective sur le traitement curatif de la pneumocystose pulmonaire, sous atovaquone, les patients sous corticoïdes présentaient moins de toxidermie que ceux sans corticoïdes (5/37 (14 p. cent) versus 8/24 (33 p. cent)), la différence n'était pas significative (p = 0,13). Dans cette même étude, la corticothérapie n'influait pas l'incidence des toxidermies sous TMP-SMX (10/32 (31 p. cent) versus 6/29 (21 p. cent) [15]. La durée de corticothérapie n'est pas mentionnée dans cette étude.

PHYSIOPATHOLOGIE

Classiquement, la majorité des toxidermies étaient considérées comme des manifestations d'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire. Le risque accru de toxidermie chez les patients infectés par le VIH a, en partie, bouleversé cette théorie. Le déséquilibre en faveur des lymphocytes T de phénotype TH2 qui a été suggéré au cours de l'infection par le VIH pourrait prédisposer aux toxidermies. Une accumulation de métabolites réactifs et/ou une sensibilité accrue à ces métabolites pourrait également jouer un rôle. Les sulfamides sont métabolisés dans le foie par deux voies : la voie de la N-acétyl-transférase (ou voie préférentielle) et celle du cytochrome P450. Alors que dans la population européenne, 40 p. cent des personnes sont acétyleurs lents, le phénotype d'acétylation des patients avec un antécédent de toxidermie à la sulfadiazine, était lent pour 22 d'entre eux (90 p. cent) [23]. La voie du cytochrome P450 entraîne la formation d'un hydroxylamine métabolite toxique. Ces hydroxylamines sont ensuite prises en charge par le système du

glutathion. Chez les patients infectés par le VIH, un déficit en glutathion a été montré [5]. L'accumulation du dérivé hydroxylamine pourrait jouer un rôle toxique direct ou être un haptène stimulant la réponse immunitaire [24, 29, 30]. Par analogie avec l'augmentation de la fréquence des toxidermies à l'ampicilline lors des infections à virus Epstein Barr (EBV) ou à cytomégalovirus (CMV), le virus VIH pourrait jouer un rôle déterminant. Le médicament pourrait amplifier une réaction immunologique dirigée contre les protéines virales avec réactivation d'une cytotoxicité antivirale, anti VIH ou contre d'autres virus à tropisme cutané [11].

CONCLUSION

Les toxidermies sont plus fréquentes chez les patients infectés par le VIH. S'il n'existe pas de signe cutané ou biologique de gravité, il est possible de continuer le médicament suspect chez plus de 50 p. cent des malades. La corticothérapie pourrait jouer un rôle préventif sur la survenue des toxidermies mais les données sont encore partielles. Certains médecins prônent une désensibilisation mais des accidents graves ont été observés lors des réintroductions et il n'existe pas d'étude prospective randomisée.

RÉFÉRENCES

1. Abrams D., Goldman A.I., Launer C. et coll. - A comparative trial of didanosine or zalcitabine after treatment with zidovudine in patients with human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.*, 1994, 330, 657-662.
2. Aguilar X., Ruiz J., Clotet B. et coll. - The use of corticosteroids in the control of adverse effects of cotrimoxazole in AIDS patients suffering from PCP. *AIDS*, 1991, 5, 777-778.
3. Battegay M., Opravil M., Wüthrich B. et coll. - Rash with amoxycillin - clavulanate therapy in HIV - infected patients. *Lancet*, 1989, ii, 1100.
4. Beumont M.G., Graziani A., Ubel P.A., MacGregor R.R. - Safety of dapsone as pneumocystis carinii pneumonia prophylaxis in human immunodeficiency virus-infected patients with allergy to trimethoprim/sulfamethoxazole. *Am. J. Med.*, 1996, 100, 611-616.
5. Buhl R., Jaffe H.A., Holroyd K. et coll. - Systemic glutathione deficiency in symptom-free HIV-seropositive individuals. *Lancet*, 1989, i, 1294-1298.
6. Carr A., Penny R., Cooper D. - Efficacy and safety of rechallenge with low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole in previously hypersensitive HIV-infected patients. *AIDS*, 1993, 7, 65-71.
7. Carr A., Swanson C., Penny R. et coll. - Clinical and laboratory markers of hypersensitivity to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with pneumocystis carinii pneumonia and AIDS. *J. Infect. Dis.*, 1993, 167, 180-185.
8. Carr A., Tindall B., Penny R. et coll. - Patterns of multiple drug hypersensitivities in HIV-infected patients. *AIDS*, 1993, 7, 1532-1533.
9. Caumes E., Bocquet H., Guernonprez G. et coll. - Adverse cutaneous reactions to pyrimethamine-sulfadiazine and pyrimethamine-clindamycin in AIDS patients with toxoplasmic encephalitis. *Clin. Infect. Dis.*, 1995, 21, 656-658.
10. Caumes E., Roudier C., Rogeaux O. et coll. - Effect of corticosteroids on the incidence of adverse cutaneous reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole during treatment of AIDS-associated pneumocystis carinii pneumonia. *Clin. Infect. Dis.*, 1994, 18, 319-323.
11. Chosidow O., Bourgauff-Villada I., Roujeau J.C. - Drug Rashes. What are the targets of cell-mediated cytotoxicity? *Arch. Dermatol.*, 1994, 130, 627-629.
12. Coopman S., Johnson R., Platt R. et coll. - Cutaneous diseases and drug reactions in HIV infection. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 328, 1670-1674.
13. Hardy W.D., Feinberg J., Finkelstein D.M. et coll. - A controlled trial of trimethoprim - sulfamethoxazole or aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis of pneumocystis carinii pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 327, 1842-1848.
14. Hughes W., Feldman S., Chaudhary S. et coll. - Comparison of pentamidine isethionate and trimethoprim-sulfamethoxazole in treatment of pneumocystis carinii pneumonia. *J. Pediatr.*, 1978, 92, 285-291.
15. Hughes W.T., Lafon S.W., Scott J.D., Masur H. - Adverse events associated with trimethoprim-sulfamethoxazole and atovaquone during the treatment of AIDS-related pneumocystis carinii pneumonia. *J. Infect. Dis.*, 1995, 171, 1295-1301.
16. Jick H. - Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in hospitalized patients. *Rev. Inf. Dis.*, 1982, 4, 426-428.
17. Kelly J.W., Dooley D., Lattuada C. et coll. - A severe, unusual reaction to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin. Infect. Dis.*, 1992, 14, 1034-1039.
18. Kennedy C., Pimentel J.A., Lewis D.E. et coll. - Crossover of human immunodeficiency virus-infected patients from aerosolized pentamidine to trimethoprim-sulfamethoxazole : lack of hematologic toxicity and relationship of side effects to CD4+ lymphocyte count. *J. Infect. Dis.*, 1993, 168, 314-317.
19. Lee B., Medina I., Benowitz N. et coll. - Dapsone, trimethoprim, and sulfamethoxazole plasma levels during treatment of pneumocystis pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Evidence of drug interactions. *Ann. Intern. Med.*, 1989, 110, 606-611.
20. Nunn P., Kibuga D., Gathua S. et coll. - Cutaneous hypersensitivity reactions due to thiacetazone in HIV-1 seropositive patients treated for tuberculosis. *Lancet*, 1991, 337, 627-630.
21. Okwera A., Whalen C., Byekwaso F. et coll. - Randomised trial of thiacetazone and rifampicin-containing regimens for pulmonary tuberculosis in HIV-infected ugandans. *Lancet*, 1994, 344, 1323-1328.
22. Perriens J.H., St Louis M.E., Mukadi Y.B. et coll. - Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaïre. A controlled trial of treatment for either 6 or 12 months. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 332, 779-784.
23. Rieder M., Uetrecht J., Shear N. et coll. - Diagnosis of sulfonamide hypersensitivity reactions by in vitro « rechallenge » with hydroxylamine metabolites. *Ann. Intern. Med.*, 1989, 110, 286-289.
24. Rieder M.J., Shear N.H., Kanee A. et coll. - Prominence of slow acetylator phenotype among patients with sulfonamide hypersensitivity reactions. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1991, 49, 13-17.
25. Roudier C., Caumes E., Rogeaux O. et coll. - Adverse cutaneous reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with acquired immunodeficiency syndrome and pneumocystis carinii pneumonia. *Arch. Dermatol.*, 1994, 130, 1383-1386.

26. Roujeau J.C., Kelly J.P., Naldi L. et coll. – Medication use and risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 333, 1600-1607.
27. Rzany B., Mockenhaupt M., Stoker U. – Incidence of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome in Germany. *Arch. Dermatol.*, 1993, 129, 1059.
28. Saïag P., Caumes E., Chosidow O. et coll. – Drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome) in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1992, 26, 567-574.
29. Shear N., Spielberg S., Grant D. et coll. – Differences in metabolism of sulfonamides predisposing to idiosyncratic toxicity. *Ann. Intern. Med.*, 1986, 105, 179-184.
30. Van Der Ven A., Koopmans P., Vree T. et coll. – Adverse reactions to co-trimoxazole in HIV infection. *Lancet*, 1991, 338, 431-433.
31. Van Leeuwen R., Katlama C., Kitchen V. et coll. – Evaluation of safety and efficacy of 3TC (lamuvudine) in patients with asymptomatic or mildly symptomatic human immuno-deficiency virus infection: a phase I/II study. *J. Infect. Dis.*, 1995, 171, 1166-1171.
32. Wurtz R., Abrams D., Becker S. et coll. – Anaphylactoid drug reactions to ciprofloxacin and rifampicin in HIV-infected patients. *Lancet*, 1989, i, 955-956.



RENÉ FLURIN

CAUTERETS

STATION THERMALE DES PYRÉNÉES

Ce livre présente un bilan de nos connaissances actuelles sur les sources sulfurées de CAUTERETS, leurs indications en médecine et les différentes méthodes de traitement en ORL, voies respiratoires et rhumatologie. Le lecteur trouvera également une synthèse sur le climat et l'environnement montagnard de la vallée.

Le travail est le fruit d'une longue expérience. Le **docteur René Flurin** a exercé pendant plus de 40 ans la médecine thermique à Cauterets, ancien interne des hôpitaux de Paris, ancien chef de clinique, médaille d'or des eaux minérales de l'Académie de médecine, il a consacré de nombreux travaux et publications à la médecine thermique et au thermalisme.

Ce livre est destiné aux médecins prescripteurs, aux étudiants de 2^e cycle des études médicales, ainsi qu'aux curistes et à toutes les personnes désireuses d'être mieux informées sur la cure et les eaux thermales sulfurées de Cauterets.

SOURCES • CLIMAT • MONTAGNE

1 volume 16 x 24, 166 pages, 79 figures

En vente chez votre libraire spécialisé ou par correspondance à **L'Expansion Scientifique Publications** - 31, boul. de Latour-Maubourg, 75343 PARIS Cedex 07

BON DE COMMANDE

NOM _____ Prénom _____

Adresse _____

Code postal [] [] [] [] [] Ville _____

Commande _____ exemplaire(s) de «**Cauterets Station thermique des Pyrénées**»

au prix unitaire de **100F + 16F** de frais de port. Ci-joint un chèque de _____ F.