

Toxidermies médicamenteuses : quelques nouveautés

J.C. Roujeau*

Service de dermatologie, université Paris XII, hôpital Henri-Mondor, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny,
94010 Créteil, France

Résumé

Quelques unes des principales nouveautés sur les toxidermies médicamenteuses sont brièvement revues. La définition du « syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse » est précisée. Le dogme attribuant un rôle central aux métabolites réactifs est remis en question tandis que les mécanismes d'activation d'une réponse immunitaire au médicament sont progressivement élucidés. Plusieurs essais contrôlés confirment l'effet protecteur d'une augmentation progressive des doses dans les situations à fort risque de toxidermies. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

hypersensibilité médicamenteuse / éruptions médicamenteuses / lymphocytes T / éosinophiles

Summary – Cutaneous drug reactions.

Some recent advances regarding drug eruptions will be presented in this short review. An improved definition of 'drug hypersensitivity syndrome' has been proposed. New insights on the role of the immune response to drugs will be discussed that challenge the current dogma that reactive metabolites are pivotal to allergic drug reactions. Several randomised controlled trials have shown that a progressive increase in drug dosage decreased the rate of drug eruptions with some 'high-risk' medications. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

drug hypersensitivity / drug eruptions / T-lymphocytes / eosinophils

Les réactions cutanées aux médicaments, ou toxidermies médicamenteuses, sont au premier rang des accidents iatrogènes allergiques ou idiosyncrasiques. De nombreux progrès récents doivent être connus des médecins prescripteurs et de ceux qui ont à prendre en charge ces effets secondaires cutanés.

NOUVEAUX EFFETS INDÉSIRABLES OU NOUVELLES DEFINITIONS

Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse – DRESS

La minocycline est l'exemple caractéristique d'un médicament qui donne (heureusement rarement) des

hépatites médicamenteuses, des pneumopathies allergiques ou des réactions cutanées. Chaque spécialiste d'organe rapporte ces accidents en notant la coexistence d'autres manifestations cliniques et en général d'une hyperéosinophilie. Il en est de même pour des réactions d'« hypersensibilité » aux anticomitiaux, à la disulone, à l'allopurinol. L'acronyme de DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) a été proposé [1] pour souligner l'existence d'atteintes multiviscérales, le rôle central de l'hyperéosinophilie et l'inadaptation du mot hypersensibilité qui, au sens strict, pourrait s'appliquer à toutes les réactions médicamenteuses idiosyncrasiques. Dans cette conception, ce syndrome DRESS doit donc être compris comme une réaction médicamenteuse grave, atteignant au moins deux viscères, souvent accompagnée de fièvre et d'une polyadénopathie, et caractérisée biologiquement par une

*Correspondance et tirés à part.
Adresse e-mail : jean-claude.roujeau@hmn.ap-hop-paris.fr (J.C. Roujeau).

éosinophilie parfois considérable et souvent un syndrome mononucléosique avec des lymphocytes hyperbasophiles et parfois atypiques au point de faire suspecter un lymphome.

Il n'est pas clair encore de savoir si ce tableau n'est qu'une forme clinique grave des allergies cutanées bénignes beaucoup plus fréquentes ou si l'on a affaire à une manifestation de mécanisme distinct. La fréquence avec laquelle ce syndrome DRESS frappe les sujets à peau noire [2] et un délai plus long qu'avec les réactions bénignes usuelles (deux à six semaines au lieu des cinq à 12 jours habituels), suggèrent un mécanisme différent.

Les manifestations viscérales les plus fréquentes sont une hépatite cytolytique avec ou sans composante cholestatique, une pneumopathie interstitielle pouvant aller jusqu'à la détresse respiratoire, une néphropathie tubulo-interstitielle. Comme au cours des syndromes hyperéosinophiliques idiopathiques ou d'autres causes, d'autres manifestations viscérales peuvent s'observer : myocardite, endocardite, thyroïdite...

Les principaux médicaments inducteurs de ce tableau de DRESS sont les anticomitiaux aromatiques, les sulfamides antibactériens, l'allopurinol, certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, la minocycline.

Lipodystrophie et antirétroviraux [3]

Il s'agit actuellement d'un problème majeur dans la prise en charge du sida : 50 à 75 % des malades recevant une trithérapie antirétrovirale développent de telles lipodystrophies après quelques mois ou années de traitement. Cela se manifeste par une répartition anormale du tissu adipeux donnant une lipoatrophie périphérique (visage, membre, fesses) contrastant avec une hyperadiposité centrale (distension abdominale, bosse de bison, hypertrophie mammaire). L'ensemble aboutit à une morphologie caractéristique par laquelle les malades se sentent stigmatisés. S'y associent diverses perturbations métaboliques : hypertriglycémie, augmentation des LDL et du cholestérol, résistance à l'insuline avec un diabète patent dans 7 % des cas. Pour l'instant, on n'a pas démontré d'augmentation du risque cardiovasculaire mais le suivi est trop court.

Ces anomalies ont d'abord été attribuées aux anti-protéases. On sait maintenant qu'elles peuvent s'observer avec tous les antirétroviraux. Les méca-

nismes restent inconnus (interaction avec les récepteurs hormonaux, toxicité mitochondriale...). Régime et exercice physique pourraient ralentir l'apparition de cette lipodystrophie. La place de la correction chirurgicale de ces anomalies reste à définir.

NOUVEAUX MÉDICAMENTS À RISQUE DE TOXIDERMIE

La terbinafine (Lamisil®)

La terbinafine ne semble pas, contrairement aux craintes initiales, un inducteur à haut risque de réactions cutanées graves. En revanche, on a récemment rapporté plusieurs observations d'induction de psoriasis, en particulier pustuleux [4], et de lupus cutané de type lupus cutané subaigu.

Les sartans

Inhibiteurs de l'angiotensine II, ils sont de plus en plus fréquemment rapportés comme pouvant induire des réactions croisées chez des patients ayant présenté des intolérances aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion, notamment des angio-œdèmes [5].

Le kétoprofène topique

C'est un responsable bien démontré de photoallergie de contact [6]. Les lésions très œdémateuses sont volontiers disséminées à distance du contact. Elles comportent le risque de réactions croisées avec d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens du groupe des aryl-propioniques (acide tiaprofénique, surprofène), mais aussi avec le fénofibrate et les dérivés de l'oxybenzone et des benzophénones qui sont fréquemment présents dans les filtres solaires.

Les nouveaux anti-inflammatoires anti-COX 2

De très nombreux cas de réactions cutanées ont été rapportés avec ces médicaments récemment introduits. Il n'est pas encore aisé de faire la part entre un risque qui pourrait être plus élevé que celui des anti-inflammatoires traditionnels et l'effet d'un lancement commercial « agressif » dans cette « épidémie » de notification.

AVANCÉES RÉCENTES SUR LES MÉCANISMES DES ÉRUPTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'hypothèse des métabolites réactifs

Il a été proposé il y a une quinzaine d'années [7] que les patients souffrant d'éruption médicamenteuse avaient été exposés à un excès de métabolites réactifs oxydés en raison d'anomalies (génétiques) dans les enzymes de détoxification des médicaments. De fait, plusieurs études ont montré qu'un phénotype et/ou un génotype d'acétylation lente étaient associés à un risque accru de réaction aux sulfamides. Mais plusieurs autres études n'ont trouvé aucune association significative [8].

Les mêmes résultats équivoques ont été obtenus pour le phénotype de l'époxyde hydrolase au cours des accidents aux anticomitiaux. Le déficit en glutathion des patients atteints de sida qui était proposé comme une explication à leur risque accru de réactions médicamenteuses n'a pas été confirmé par plusieurs études. L'administration d'acétylcystéine, sensée rétablir les stocks de glutathion, s'est montrée incapable de prévenir la survenue de toxidermie.

Si les métabolites réactifs sont incontestablement capables de se conduire en haptènes et donc d'être immunogènes dans des situations expérimentales, chez l'homme ces métabolites sont produits en concentration beaucoup plus faible que celles qui sont utilisées dans ces immunisations chez l'animal. En outre, la plupart des clones lymphocytaires humains réagissent avec le médicament lui-même plutôt qu'avec ces métabolites réactifs [9].

Au vu de toutes ces données, il semble donc temps de remettre en cause ce dogme des métabolites réactifs.

Immunologie des réactions cutanées aux médicaments

Au cours des dernières années, l'équipe de Pichler à Berne, en Suisse, a obtenu de très nombreux clones de lymphocytes T réagissant avec une large variété de médicaments [9, 10]. Les études de ces clones ont montré, d'une part qu'ils réagissaient plus souvent avec le médicament lui-même qu'avec ses métabolites réactifs et, d'autre part, qu'il y avait une bonne pertinence entre les cytokines produites par ces clones et l'aspect clinique des réactions d'intolérance.

La production d'IL-5 et d'éotaxine est ainsi un marqueur des réactions ou l'hyperéosinophilie est au premier plan [10, 11]. La production d'IL-8 est un marqueur des éruptions pustuleuses. La production de cytokines capables d'induire l'apoptose des cellules épidermiques [12] est un marqueur des éruptions où la nécrose est au premier plan (syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell).

Se dessine ainsi une approche globale de réactions aux médicaments qui s'éloignent de la traditionnelle classification de Gell et Coombs pour suggérer une stimulation spécifique de lymphocytes T aboutissant à la mise en jeu de mécanismes effecteurs variés dont chacun semble assez caractéristique d'un type clinique de réaction particulier.

Toxidermie médicamenteuse et infection virale

On connaît, sans toujours le comprendre, le rôle favorisant de l'infection VIH qui augmente le risque de toxidermie médicamenteuse et en particulier les plus graves (syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell). Une étude prospective a écarté l'hypothèse que des réactivations virales puissent expliquer ce taux élevé de réaction médicamenteuse au cours du sida [13].

Il y a en revanche une littérature qui commence à se développer concernant des rapports entre syndrome DRESS et infection par le virus HHV6 et/ou HHV7. La réplication du virus HHV6 semble significativement plus fréquente au cours des syndromes d'hypersensibilité DRESS. L'hypothèse la plus probable est qu'il s'agit de l'induction de la réplication virale par l'amplification lymphocytaire qui est elle-même déclenchée par la réaction médicamenteuse. Le rôle favorisant de la corticothérapie générale dans cette réplication virale et les conséquences de cette réactivation de HHV6 ou de HHV7 restent à déterminer.

TRAITEMENT DES TOXIDERMIES

Pour la première fois, une étude a démontré que dans les toxidermies graves l'arrêt précoce du médicament inducteur était un facteur d'amélioration du pronostic vital [14]. Même si elle n'est pas extrapolable aux toxidermies médicamenteuses bénignes, cette étude doit rendre extrêmement prudent vis-à-vis de l'attitude qui consiste à maintenir le traitement malgré

une éruption médicamenteuse. À mon avis cette attitude n'est justifiée que si le traitement est réellement irremplaçable.

Il n'y a guère de nouveautés sur les traitements curatifs des éruptions médicamenteuses. Dans les formes les plus graves, l'espoir suscité par l'administration de fortes doses d'immunoglobulines par voie intraveineuse [12] n'a pas été confirmé dans notre expérience.

Les principales nouveautés dans ce domaine concernent, à mon avis, la prévention dans des situations où le risque de réaction est élevé.

Deux études randomisées sont dignes d'intérêt : l'une a montré que l'utilisation de doses très lentement progressives de sulfaméthoxazole dans la prévention de la pneumocystose chez des patients HIV+ diminuait le risque de réaction cutanée [15]. L'autre a montré que l'augmentation très progressive des doses ou l'adjonction d'une corticothérapie générale diminuait le risque de survenue de réaction cutanée à la névirapine toujours dans le cadre de l'affection VIH [16].

En conclusion, les avancées récentes dans la compréhension physiopathologique des toxidermies médicamenteuses font espérer de nouveau progrès dans la prévention de traitement de ces accidents encore trop fréquents.

RÉFÉRENCES

- 1 Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms : DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 1996 ; 15 : 250-7.
- 2 Beneton N, Bocquet H, Cosnes A, Revuz J, Roujeau JC. Benefit-risk assessment of acne therapies. *Lancet* 1997 ; 349 : 1252.
- 3 Shevitz A, Wanke CA, Falutz J, Kotler DP. Clinical perspectives on HIV-associated lipodystrophy syndrome : an update. *AIDS* 2001 ; 15 : 1917-30.
- 4 Gupta AK, Sibbald RG, Knowles SR, Lynde CW, Shear NH. Terbinafine therapy may be associated with the development of psoriasis de novo or its exacerbation : four case reports and a review of drug-induced psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 36 : 858-62.
- 5 van Rijnsoever EW, Kwee-Zuiderwijk WJ, Feenstra J. Angio-neurotic edema attributed to the use of losartan. *Arch Intern Med* 1998 ; 158 : 2063-5.
- 6 Albes B, Marguery MC, Schwarze HP, Journe F, Loche F, Bazex J. Prolonged photosensitivity following contact photoallergy to ketoprofen. *Dermatology* 2000 ; 201 : 171-4.
- 7 Shear NH, Spielberg SP, Grant DM, Tang BK, Kalow W. Differences in metabolism of sulfonamides predisposing to idiosyncratic toxicity. *Ann Intern Med* 1986 ; 105 : 179-84.
- 8 Wolkenstein P, Lioriot MA, Aractingi S, et al. Prospective evaluation of detoxification pathways as markers of cutaneous adverse reactions to sulphonamides in AIDS. *Pharmacogenetics* 2000 ; 10 : 821-8.
- 9 Schnyder B, Burkhart C, Schnyder-Frutig K, et al. Recognition of sulfomethoxazole and its reactive metabolites by drug-specific CD4+ T cells from allergic individuals. *J Immunol* 2000 ; 164 : 6647-54.
- 10 Yawalkar N, Shrikhande M, Hari Y, et al. Evidence for a role for IL-5 and eotaxin in activating and recruiting eosinophils in drug-induced cutaneous eruptions. *Allergy Clin Immunol* 2000 ; 106 : 1171-6.
- 11 Choquet-Kastylevsky G, Intrator L, Chenal C, Bocquet H, Revuz J, Roujeau JC. Increased levels of interleukin 5 are associated with the generation of eosinophilia in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 1998 ; 139 : 1026-32.
- 12 Viard I, Wehrli P, Bullani R, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998 ; 282 : 490-3.
- 13 Eliasiewicz M, Flahault A, Caumes E, et al. Prospective evaluation of risk factors of cutaneous drug reactions to sulfonamides in AIDS patients. *J Am Acad Dermatol* 2001 in press.
- 14 Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome : does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death ? *Arch Dermatol* 2000 ; 136 : 323-7.
- 15 Para MF, Finkelstein D, Becker S, Dohn M, Walawander A. Black Reduced toxicity with gradual initiation of trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000 ; 24 : 337-43.
- 16 Barreiro P, Soriano V, Casas E, Estrada V, Tellez MJ, Hoetelmans R, et al. Prevention of nevirapine-associated exanthema using slow dose escalation and/or corticosteroids. *AIDS* 2000 ; 14 : 2153-7.