

Pharmacogénétique des réactions médicamenteuses cutanées graves

Pharmacogenetics of serious cutaneous drug reactions

J.C. Roujeau *

Service de dermatologie et Inserm U448, hôpital Henri-Mondor, 94010 Créteil, France

Reçu le 14 mars 2003 ; accepté le 17 mars 2003

Résumé

Rares mais particulièrement graves, certaines toxidermies sont suspectes d'être favorisées par le terrain génétique. Depuis une vingtaine d'années les études se sont surtout portées vers phénotype et génotype des enzymes assurant le métabolisme et la détoxification des médicaments. Ces enzymes ont été particulièrement étudiées pour expliquer la fréquence élevée de réactions aux sulfamides au cours du sida. Les études les plus larges ont écarté l'hypothèse initiale que les variations génotypiques du métabolisme des sulfamides jouent un rôle important dans ces réactions. En revanche, toujours dans le cadre du sida il a été récemment montré que les gènes HLA du complexe majeur d'histocompatibilité contribuaient fortement au risque de réaction grave à un antirétroviral, l'abacavir. Les preuves accumulées que les réactions médicamenteuses cutanées graves dépendent d'une réponse immunitaire contrôlée par les lymphocytes T rendent plausible un tel lien avec le système HLA.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Rare but particularly serious, certain toxic epidermal reactions are thought to be favoured by the genetic terrain. Over the past 20 years, research in this area has above all been aimed at the phenotype and genotype of the enzymes responsible for the metabolism and detoxification of these drugs. These enzymes had been studied especially to explain the high frequency of reactions to sulfamides that occurred during the treatment of Aids. The largest such studies have ruled out the initial hypothesis, namely that genotypic variations of the metabolism of the sulfamides played an important role in these reactions. On the other hand, still with respect to Aids, it was recently demonstrated that HLA genes of the major histocompatibility complex contributed strongly to the risk of a serious reaction to the antiviral agent abacavir. Evidence has accumulated that serious cutaneous drug reactions depend on an immune response controlled by T lymphocytes, thus making plausible such a connection with the HLA system.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Toxic epidermal necrolysis ; Drug hypersensitivity ; Drug metabolism ; Acetylation ; HLA

Keywords : Toxic epidermal necrolysis; Drug hypersensitivity; Drug metabolism; Acetylation; HLA

1. Introduction

L'enthousiasme qui accompagne la pharmacogénétique semble justifié en grande partie par de nombreux progrès récents [1].

L'existence de variations individuelles dans la façon de métaboliser et d'éliminer les médicaments est connue depuis les années 1950. Il existe de nombreuses situations cliniques où ce polymorphisme explique des différences dans l'efficacité ou les effets secondaires des médicaments [2]. C'est ainsi que les acétylateurs lents (environ 50 % en Europe de l'ouest) ont un risque accru de polynévrite toxique à l'isoniazide, ou de lupus érythémateux induit à l'hydralazine. On sait également que les personnes déficientes totalement

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jean-claude.roujeau@hmn.ap-hop-paris.fr
(J.C. Roujeau).

(0,3 %) ou partiellement (10 %) en thiopurine méthyl transférase (TPMT) ont une toxicité hématologique accrue de la mercaptopurine et de l'azathioprine que cette enzyme métabolise.

Les progrès de la biologie moléculaire ont permis de remplacer en routine clinique des tests fonctionnels complexes (tests de charge et dosage des métabolites urinaires de la débrisoquine, de la caféine etc.) par l'analyse directe des gènes des enzymes concernées par PCR sur l'ADN extrait de cellules du sang. En outre, le décryptage du génome humain a permis de mieux maîtriser l'abord de la diversité génétique.

De plus en plus nombreux sont les médecins et les industriels du médicament qui pensent que dans un futur proche la prescription de chaque médicament se fera « à la carte » en fonction des données génétiques de chaque patient, tant pour augmenter l'efficacité que pour réduire les risques d'effets secondaires. Cela est déjà le cas pour l'azathioprine. Selon le niveau de l'activité enzymatique de TPMT, évaluable en routine sur les globules rouges, on contre-indiquera l'Imurel[®], on en prescrira des doses faibles ou des doses fortes.

Les réactions médicamenteuses cutanées graves sont rares mais ont un impact important en pharmacovigilance du fait de leur morbidité lourde et affichante. Il s'agit de l'anaphylaxie, des nécroses cutanées extensives aux anticoagulants, des pustuloses exanthématiques, du « syndrome d'hypersensibilité » /Dress (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), et de la nécrolyse épidermique (Syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell) [3]. Ces maladies sont de bonnes candidates pour des études pharmacogénétiques en raison de leur poids dans l'évaluation du rapport bénéfice/risque, mais aussi parce que le « phénotype » (le tableau clinique) est aujourd'hui bien défini et facile à valider par des experts extérieurs à l'aide d'examen simples (photographies cliniques, biopsies...).

En dépit de la dénomination initiale du syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique *toxique*) la grande majorité de ces réactions sont immunologiques, comme cela était suspecté par leur survenue accélérée en cas de récurrence et comme cela est de mieux en mieux démontré par la mise en évidence d'une réactivité lymphocytaire T spécifique [4–6].

2. Arguments cliniques en faveur de facteurs génétiques

Quelques observations familiales ont été rapportées, pour le syndrome de Stevens-Johnson et pour le « syndrome d'hypersensibilité » /Dress [3]. Bien que les cas publiés soient peu nombreux, l'incidence de ces maladies est si faible (1 à 10 cas par million et par an) qu'une coïncidence est peu probable.

Il semble en outre établi que l'incidence du « syndrome d'hypersensibilité » /Dress est plus forte chez les sujets à peau noire (africains, antillais, afro-américains). À l'inverse ces mêmes patients à peau noire ont un risque diminué de réactions aux sulfamides au cours de l'infection VIH.

Observations familiales et variation du risque avec l'ethnie suggèrent l'intervention de facteurs génétiques dans les réactions cutanées graves aux médicaments, comme dans le métabolisme et la toxicité des médicaments [2,7].

3. Polymorphisme des enzymes de détoxification et réactions aux sulfamides

Largement admis pour des réactions toxiques, le concept que l'accumulation de métabolites réactifs pourrait également induire des réactions « idiosyncrasiques », immunologiques, a été proposé à la fin des années 1980 pour des réactions cutanées [8,9]. Le schéma proposé (Fig. 1) a été largement popularisé et rapidement élevé au rang de dogme. Les acétylateurs lents des sulfamides auraient une augmentation relative du métabolisme oxydatif de ces sulfamides par le cytochrome P 450 2C9, avec une production accrue d'hydroxylamine et de dérivé nitroso. Ces dérivés, fortement réactifs, sont capables de toxicité et/ou de se comporter comme des haptènes induisant une réponse immune. Les malades souffrant de réaction d'hypersensibilité auraient en outre une anomalie de la détoxification de ces métabolites réactifs par un déficit (acquis) en glutathion et ou un dysfonctionnement (génétique ou acquis) de la glutathion transférase. La nécessité de combiner plusieurs anomalies expliquerait la rareté des réactions graves.

L'hypothèse initiale reposait sur l'observation que sur 6 malades souffrant d'une « hypersensibilité » aux sulfamides 5 avaient un phénotype d'acétylation lente (contre 3 attendus) et 1 un phénotype intermédiaire [8]. Ceci a été ensuite confirmé sur des séries un peu plus larges [9] puis surtout chez les malades infectés par le VIH. Ceux qui souffraient de réactions au sulfaméthoxazole avaient dans 80 à 95 % des cas un phénotype d'acétylation lente [10].

Il est alors apparu que chez les malades atteints de sida la prévalence du phénotype d'acétylation lente était très supérieure aux 55 % attendus et qu'elle était plus proche de 75 % [11]. Cette anomalie fonctionnelle peut être expliquée par la multiplicité des traitements, la dénutrition, les infections... En tout cas à l'aune des 75 % attendus la prévalence observée d'acétylation lente dans les séries de toxidermies du sida, n'est plus significativement différente.

Plus récemment 3 études cas-témoins dont 2 comportaient plus de 100 malades n'ont pas confirmé qu'un génotype d'acétylation lente soit un facteur de risque de toxidermie [12–14]. Les 2 plus récentes de ces études n'ont également trouvé ni déficit en glutathion, ni anomalie génotypique des glutathions transférases mu et théta [13,14]. Il apparaît donc très improbable que le polymorphisme génétique des enzymes du métabolisme des sulfamides soit un facteur de risque important de l'hypersensibilité au cotrimoxazole au cours du sida [13].

Il n'y a pas d'étude pharmacogénétique de la même ampleur pour les réactions aux sulfamides des malades immunocompétents, en dehors des courtes séries initiales et d'une étude de 18 patients souffrant de nécrolyse épidermique à un

Metabolisme du sulfamethoxazole

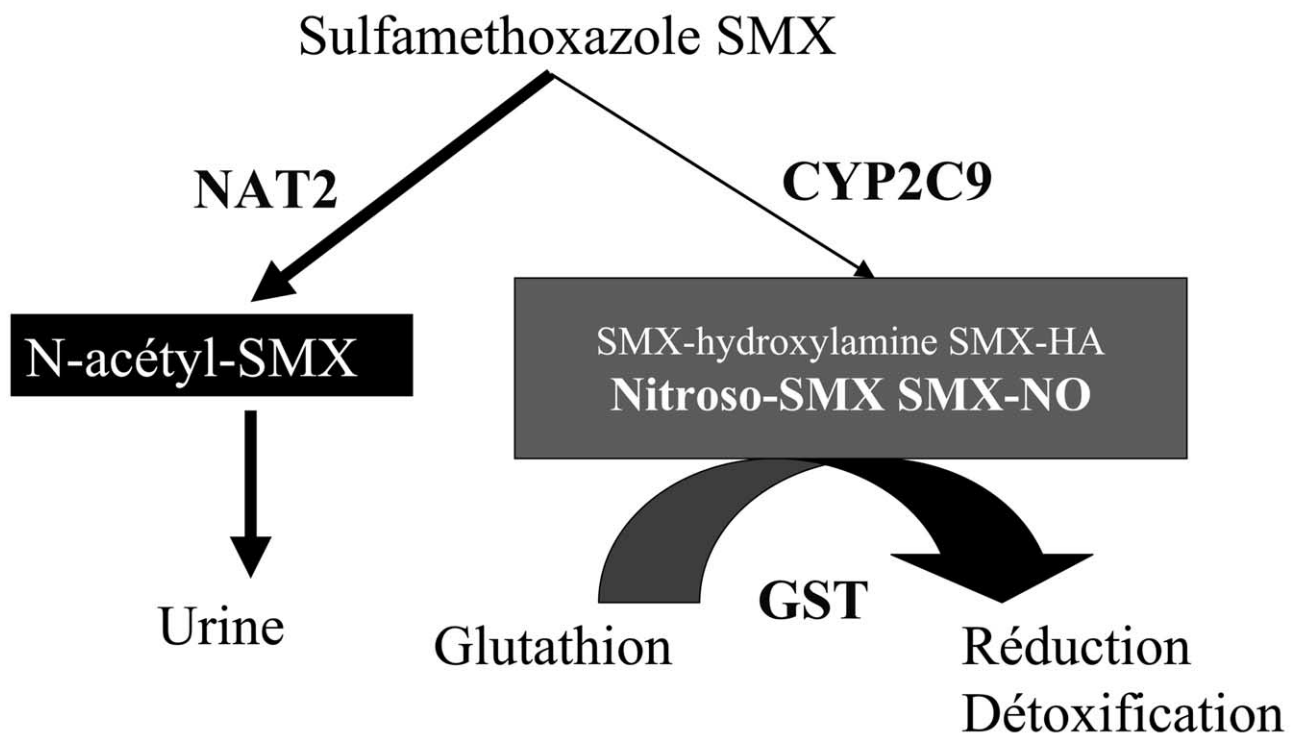


Fig. 1. Métabolisme schématique du sulfaméthoxazole.

sulfamide qui avait trouvé chez 17 (94 %) un génotype d'acétylation lente [15].

Dans le même temps il apparaît que si les métabolites oxydés réactifs du sulfaméthoxazole sont effectivement des haptènes capables d'induire une réponse immunitaire chez l'animal de laboratoire [16], chez l'homme plus de 90 % des clones de lymphocytes T dirigés contre des sulfamides reconnaissent uniquement le sulfaméthoxazole et moins de 10 % un de ses métabolites réactifs [17].

L'ensemble de ces données remet sérieusement en cause 20 ans de dogme sur la responsabilité essentielle des métabolites réactifs dans l'induction des réactions immunes aux médicaments (Fig. 2).

4. Autres polymorphismes concernant le métabolisme des médicaments

Les gènes qui codent pour les protéines porteuses des médicaments, les récepteurs à ces médicaments et la chaîne des enzymes de transduction des signaux à partir de ces récepteurs peuvent modifier l'efficacité des médicaments [7].

Il est vraisemblable qu'ils peuvent aussi moduler les risques d'effets secondaires. À ma connaissance, ceci n'a pas encore été étudié chez les malades souffrant de réactions médicamenteuses cutanées graves.

5. Gènes contrôlant la réponse immunitaire

Il a été établi pour plusieurs médicaments (bêta-lactamines, sulfaméthoxazole, lidocaïne, phénobarbital, carbamazépine) que la réponse immunitaire était initiée par une liaison entre médicament et molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) [6,17,18]. Il s'agit parfois d'une liaison covalente, comme dans le modèle hapténique classique. C'est en particulier le cas des pénicillines [19]. Mais plus souvent il s'agit d'une liaison non covalente, comme cela a été démontré pour le sulfaméthoxazole, la lidocaïne et le phénobarbital [6,18,20]. Il semble que cette liaison puisse se faire avec plusieurs molécules (de classe II pour la stimulation de lymphocytes CD4) mais pas avec toutes. Il est donc possible que le génotype du CMH gouverne la possibilité ou l'impossibilité de développer une réponse immunitaire à un médicament. En revanche, de nombreux gènes, en particulier ceux qui contrôlent la production des cytokines sont capables de moduler l'intensité de cette réponse.

Depuis une vingtaine d'années de nombreuses études ont suggéré l'existence d'associations entre réactions cutanées aux médicaments et phénotype du CMH. Parmi les réactions graves ce fut le cas pour les syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell [21], l'anaphylaxie [22], la pustulose exanthématique. La plupart de ces études, sinon toutes, souffraient d'un même problème méthodologique : un nombre de malades assez limité, quelques dizaines au maximum, et l'analyse de

Production accrue de Métabolites Réactifs

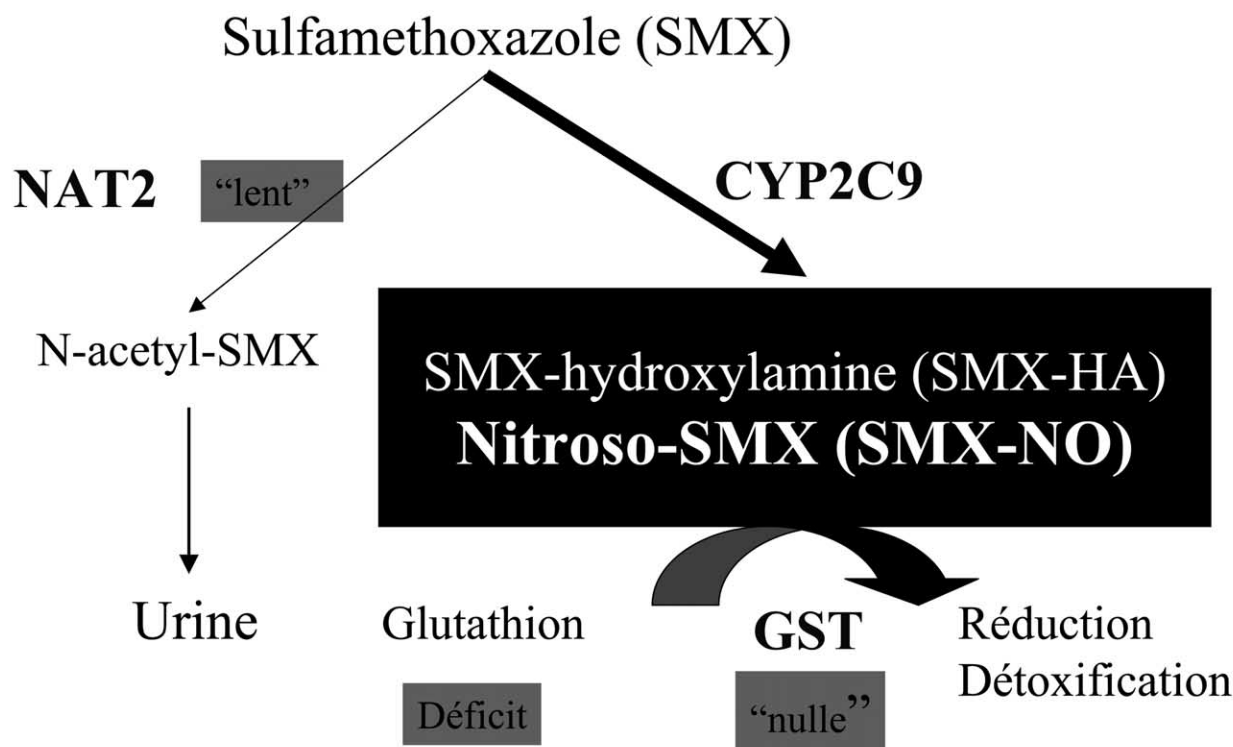


Fig. 2. Situations conduisant à une production accrue de métabolites oxydés réactifs du sulfaméthoxazole (phénotype « lent » de N-acetyl-transférase 2) et/ou à une altération de la détoxification de ces métabolites (déficit en glutathion ou allèle « nul » de glutathion transférase).

plusieurs dizaines de phénotypes HLA. De ce fait ces études s'exposaient fortement au risque de trouver une association par hasard. En outre les odds ratios observés étaient assez faibles et aucune de ces études n'a été confirmée ultérieurement par une autre équipe trouvant la même association. Il était donc légitime de regarder ces nombreuses publications avec un certain scepticisme, malgré leur plausibilité biologique.

Ce scepticisme a été balayé, par 2 publications sur les liens entre le CMH et les réactions d'hypersensibilité à l'abacavir [23,24]. L'abacavir est un antirétroviral utilisé dans le traitement de l'infection VIH. Il entraîne des réactions d'hypersensibilité chez 4 à 5 % environ des malades traités. Ces réactions peuvent être extrêmement sévères avec parfois un choc mortel, en particulier en cas de réintroduction. Deux équipes différentes ont comparé les gènes du CMH chez des patients ayant souffert d'hypersensibilité à l'abacavir (cas) et chez des patients l'ayant parfaitement toléré (témoins). Les 2 équipes ont montré une association très forte avec un antigène de classe I : HLA-B57, retrouvé chez 46 et 78 % des cas respectivement contre 4 et 2 % des témoins, soit des OR de 24 et 117. L'une des études montrait que l'association concernait en fait tout un haplotype du CMH (HLA-B57, HLA-DR7, HLA-DQ3), suggérant que le locus gouvernant l'hypersensibilité à l'abacavir se situait dans une région du

chromosome 6 située entre un gène de la fraction C4 du complément et HLA-C [23].

Dans cette même région du CMH se situe le gène promoteur du TNF α . Ce gène avait été préalablement incriminé dans des réactions à la carbamazépine [25]. L'association ici encore impliquait l'ensemble de la région, le lien étant retrouvé avec l'haplotype TNF2-DR3-DQ2.

Ces publications relancent donc l'intérêt pour les études d'association entre HLA et réactions cutanées aux médicaments. On peut faire l'hypothèse que la faiblesse des liens préalablement observés était due à l'hétérogénéité des séries. En effet il s'agissait soit de séries de cas d'une réaction phénotypiquement homogène mais provoquée par des médicaments divers, soit de cas de réactions à un médicament unique mais avec des expressions cliniques variées. Une meilleure définition des phénotypes, ainsi que des médicaments responsables est donc indispensable aux futures études de pharmacogénétique des réactions cutanées graves aux médicaments.

Références

- [1] Goldstein DB. Pharmacogenetics in the laboratory and the clinic. *N Engl J Med* 2003;348:553–6.

- [2] Weinshilboum R. Genomic medicine: inheritance in drug response. *N Engl J Med* 2003;348:529–37.
- [3] Roujeau J-C, Stern RS. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;331:1272–85.
- [4] Yawalkar N, Egli F, Hari Y, et al. Infiltration of cytotoxic T cells in drug-induced cutaneous eruptions. *Clin Exp Allergy* 2000;30:847–55.
- [5] Nassif A, Bensussan A, Dorothee G, et al. Drug specific cytotoxic T-cells in the skin lesions of a patient with toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2002;118:728–33.
- [6] Hashizume H, Takigawa M, Tokura Y. Characterization of drug-specific T cells in phenobarbital-induced eruption. *J Immunol* 2002;168:5359–68.
- [7] Evans WE, McLeod HL. Drug therapy: pharmacogenomics-drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* 2003;348:538–49.
- [8] Shear NH, Spielberg SP, Grant DM, et al. Differences in metabolism of sulfonamides predisposing to idiosyncratic toxicity. *Ann Intern Med* 1986;105:179–84.
- [9] Rieder MJ, Shear NH, Kanee A, Tang BK, Spielberg SP. Prominence of slow acetylator phenotype among patients with sulfonamide hypersensitivity reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1991;49:13–7.
- [10] Carr A, Gross AS, Hoskins JM, Penny R, Cooper DA. Acetylation phenotype and cutaneous hypersensitivity to trimethoprim-sulfamethoxazole in HIV-infected patients. *Aids* 1994;8:333–7.
- [11] O'Neil WM, Gilfix BM, DiGirolamo A, Tsoukas CM, Wainer IW. N-acetylation among HIV-positive patients and patients with Aids: when is fast, fast and slow, slow? *Clin Pharmacol Ther* 1997;62:261–71.
- [12] Delomenie C, Grant DM, Mathelier-Fusade P, Jacomet C, Leynadier F, Jacqz-Aigrain E, et al. N-acetylation genotype and risk of severe reactions to sulfonamides in Aids patients. *Br J Clin Pharmacol* 1994;38:581–2.
- [13] Pirmohamed M, Alfirevic A, Vilar J, Stalford A, Wilkins EG, Sim E, Park BK. Association analysis of drug metabolizing enzyme gene polymorphisms in HIV-positive patients with cotrimoxazole hypersensitivity. *Pharmacogenetics* 2000;10:705–13.
- [14] Eliasiewicz M, Flahault A, Roujeau JC, Fillet AM, Challine D, Mansouri S, Wolkenstein P, Aractingi S, Penso-Assathiany D, Maslo C, Bourgault-Villada I, Chosidow O, Caumes E. Epitox Study Group. Prospective evaluation of risk factors of cutaneous drug reactions to sulfonamides in patients with Aids. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:40–6.
- [15] Wolkenstein P, Carriere V, Charue D, Bastuji-Garin S, Revuz J, Roujeau JC, et al. A slow acetylator genotype is a risk factor for sulfonamide-induced toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Pharmacogenetics* 1995;5:255–8.
- [16] Naisbitt DJ, Gordon SF, Pirmohamed M, Burkhart C, Cribb AE, Pichler WJ, et al. Antigenicity and immunogenicity of sulfamethoxazole: demonstration of metabolism-dependent hapteneation and T-cell proliferation in vivo. *Br J Pharmacol* 2001;133:295–305.
- [17] Schnyder B, Burkhart C, Schnyder-Frutig K, von Greyser S, Naisbitt DJ, Pirmohamed M, Park BK, Pichler WJ. Recognition of sulfamethoxazole and its reactive metabolites by drug-specific CD4+ T cells from allergic individuals. *J Immunol* 2000;164:6647–54.
- [18] Zanni MP, von Greyser S, Schnyder B, W.Wendland T, Pichler WJ. Allele-unrestricted presentation of lidocaine by HLA-DR molecules to specific alpha beta+ T cell clones. *Int Immunol* 1998;10:507–15.
- [19] Padovan E, Bauer T, Tongio MM, Kalbacher H, Weltzien HU. Penicilloyl peptides are recognized as T cell antigenic determinants in penicillin allergy. *Eur J Immunol* 1997;27:1303–7.
- [20] von Greyser S, Zanni MP, Frutig K, Schnyder B, Burkhart C, Pichler WJ. Interaction of sulfonamide derivatives with the TCR of sulfamethoxazole-specific human alpha beta+ T cell clones. *J Immunol* 1999 Jan 1;162(1):595–602.
- [21] Roujeau JC, Huynh TN, Bracq C, Guillaume JC, Revuz J, Touraine R. Genetic susceptibility to toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1987;123:1171–3.
- [22] Quiralte J, Sanchez-Gggarcia F, Torres MJ, et al. Association of HLA-DR11 with the anaphylactoid reaction caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:685–9.
- [23] Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002;359:727–32.
- [24] Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, et al. Genetic variation in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet* 2002;359:11211–2.
- [25] Pirmohamed M, Lin K, Chadwick D, Park BK. TNF alpha promoter region gene polymorphisms in carbamazepine-hypersensitive patients. *Neurology* 2001;56:890–6.