

LE DOSSIER

Actualités sur les toxidermies

Dermatoses bulleuses d'origine médicamenteuse

RÉSUMÉ : Les dermatoses bulleuses auto-immunes sont majoritairement idiopathiques, mais de nombreux médicaments ont été rapportés comme possiblement inducteurs, avec des arguments d'imputabilité plus ou moins convaincants.

L'accumulation des cas et quelques études épidémiologiques plaident pour l'existence d'authentiques pemphigus déclenchés par des molécules contenant des groupements thiols (D-pénicillamine, captopril), de pemphigoïdes bulleuses déclenchées par certains diurétiques (anti-aldostérone) et les neuroleptiques, avec un doute récent pour des antidiabétiques (gliptines), et de dermatoses à IgA linéaires induites par la vancomycine. Les délais d'apparition de la maladie sont souvent plus longs que pour les autres toxidermies. Cliniquement, le pemphigus induit est souvent un pemphigus superficiel. La pemphigoïde bulleuse induite ne présente pas de critères particuliers, et la dermatose à IgA linéaire est volontiers sévère avec décollements étendus mimant une nécrolyse épidermique toxique.

Les examens histologiques et immunologiques sont peu différents des formes idiopathiques. La guérison à l'arrêt du médicament inducteur est généralement rapide sous traitement symptomatique.



→ S. INGEN-HOUSZ-ORO
Service de Dermatologie,
Hôpital Henri-Mondor, CRÉTEIL

Les dermatoses bulleuses d'origine médicamenteuses comprennent les dermatoses bulleuses toxiques (syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell, érythème pigmenté fixe bulleux) et les dermatoses bulleuses auto-immunes (DBAI), généralement idiopathiques mais parfois déclenchées par un médicament. Les DBAI sont des maladies bulleuses cutanées pures ou cutanéomuqueuses déclenchées par des autoanticorps dirigés contre des constituants des desmosomes ou contre des protéines constitutives de la membrane basale dermo-épidermique (ou chorio-épithéliale).

De nombreux cas de DBAI déclenchée par un médicament ont été rapportés, plus ou moins bien documentés. L'accumulation des observations et des arguments chronologiques forts plaident pour l'existence réelle de cas

de pemphigus déclenchés par les médicaments contenant des groupements thiols, de pemphigoïdes bulleuses (PB) déclenchées par les neuroleptiques et certains diurétiques et de dermatoses à IgA linéaires (DIGAL) induites par la vancomycine. Cependant, les études épidémiologiques sur les DBAI induites sont rares, les scores de pharmacovigilance spécifiques inexistantes et les tests de réintroduction quasiment jamais effectués, rendant l'imputabilité parfois difficile à affirmer.

Pemphigus induits

Le pemphigus est une DBAI intraépidermique dont les anticorps sont dirigés contre les desmoglénines 1 et/ou 3 selon la forme clinique, composants majoritaires des desmosomes. La maladie est généralement idiopathique, ou plus

LE DOSSIER

Actualités sur les toxidermies

rarement paranéoplasique. Cependant, de nombreux cas de pemphigus induits par les médicaments contenant des groupements thiols ont été rapportés depuis une quarantaine d'années, notamment avec la D-pénicillamine (surtout au cours de la polyarthrite rhumatoïde) et le captopril [1]. Il a en effet été montré qu'indépendamment de toute réaction immunologique, les groupements thiols créent des ponts disulfures anormaux sur les desmoglénines et fragilisent ainsi la cohésion interkératinocytaire, à l'origine d'une acantholyse [2]. L'utilisation de ces molécules étant devenue plus rare, le nombre de pemphigus induits a beaucoup diminué.

De multiples observations de pemphigus induits par d'autres molécules ont été rapportées, de mécanisme physiopathologique inconnu : antibiotiques (pénicillines, antituberculeux), phénylbutazone, aminopyrine, noramidopyrine, anticonvulsivants, propranolol, salazopyrine... [3]. La durée d'exposition au médicament inducteur est de plusieurs mois, donc beaucoup plus longue que la plupart des autres toxidermies [3]. Cliniquement, les pemphigus induits sont majoritairement des pemphigus superficiels, sans atteinte muqueuse, avec prurit marqué. Cependant, des pemphigus vulgaires à expression cutanéomuqueuse ont également été décrits [3, 4]. En histologie standard, il n'y a pas de différence avec les pemphigus auto-immuns, mais le profil en immunomarquage par un anticorps anti-desmoglénine 1 et 3 (32-2B, non disponible en routine) peut aider à évoquer un pemphigus induit. En effet, un marquage normal est en faveur d'une forme induite, alors que des dépôts en mottes sont observés dans les pemphigus immuns [3].

Les analyses immunologiques montrent, en test ELISA et immunoblot, des anticorps anti-desmoglénine 1 et/ou plus rarement desmoglénine 3. À noter que certains sérums reconnaissant l'envo-

plakine et la périplakine sans néoplasie sous-jacente ont été décrits [5]. Des tests pharmacologiques *in vitro* utilisant l'interféron gamma peut également aider à déterminer l'origine médicamenteuse et à identifier le médicament coupable, notamment en cas de polymédication [6]. L'évolution de la maladie est difficile à prévoir : elle peut guérir spontanément en quelques semaines après arrêt du médicament inducteur ou s'autonomiser [5, 7], pouvant alors remettre en question l'origine médicamenteuse de la maladie. Dans des cas exceptionnels, une réintroduction a pu néanmoins confirmer l'induction médicamenteuse [8].

Pemphigoïde bulleuse induite

La PB est la plus fréquente des DBAI. Elle est caractérisée par un clivage sous-épidermique dû à des autoanticorps dirigés contre deux composants de la membrane basale dermo-épidermique, la BP180 et la BP230 [9]. Elle touche les gens âgés de plus de 70 ans et se caractérise par une éruption urticarienne, eczématiforme et bulleuse cutanée généralement sans atteinte muqueuse. La maladie est idiopathique dans l'immense majorité des cas, mais volontiers associée à des maladies neurologiques dégénératives ou une démence [10].

Deux études cas-témoins ont prouvé que deux classes de médicaments peuvent induire la maladie : les diurétiques anti-aldostérone (spironolactone) et les neuroleptiques (phénothiazines principalement) [11, 12]. Plus récemment, le rôle des diurétiques de l'anse semble également avoir été confirmé dans une étude cas témoins anglaise [13], et plusieurs observations ont soulevé la possibilité de PB induites par de nouvelles molécules antidiabétiques, les gliptines [14, 15]. Le délai de survenue après l'introduction du médicament suspecté est très variable, allant de quelques semaines à quelques mois. Cliniquement et histologiquement, les PB induites ne

présentent aucune particularité, si ce n'est qu'elles peuvent toucher des sujets plus jeunes et comporter une atteinte muqueuse. Leur profil immunologique (immunofluorescence indirecte, anticorps anti-BP180 et 230 par tests ELISA) ne semble pas différent des formes idiopathiques. Le mécanisme physiopathologique est mal connu (modification de la structure de la membrane basale par le médicament, réaction purement immunologique?).

L'évolution peut être favorable et rapide après arrêt du médicament suspecté, ou plus chronique, remettant alors en doute l'induction médicamenteuse. Chez un patient déclarant une PB et prenant depuis plusieurs années un médicament parmi ceux classiquement rapportés comme inducteur, l'arrêt de ce médicament n'est pas forcément indispensable, mais mérite d'être discuté en cas de PB résistante au traitement classique bien conduit (corticothérapie locale très forte).

Dermatoses à IgA linéaires induites

La DIGAL est une DBAI rare de l'adulte et de l'enfant, caractérisée par des dépôts exclusifs ou prédominants d'IgA à la jonction dermo-épidermique. Les anticorps sont dirigés contre plusieurs composants de la membrane basale dont un fragment protéolytique de la BP180 de 97 ou 120 kD. Cliniquement, l'aspect le plus caractéristique est la disposition des vésiculo-bulles en rosettes, mais les formes atypiques et polymorphes sont fréquentes et parfois trompeuses.

Depuis longtemps, des formes suspectes d'être induites par des médicaments, notamment la vancomycine, ont été rapportées, avec un délai de survenue de quelques jours à 4 semaines après l'introduction du médicament [16]. Cependant, de multiples autres molécules ont été suspectées. Nous avons

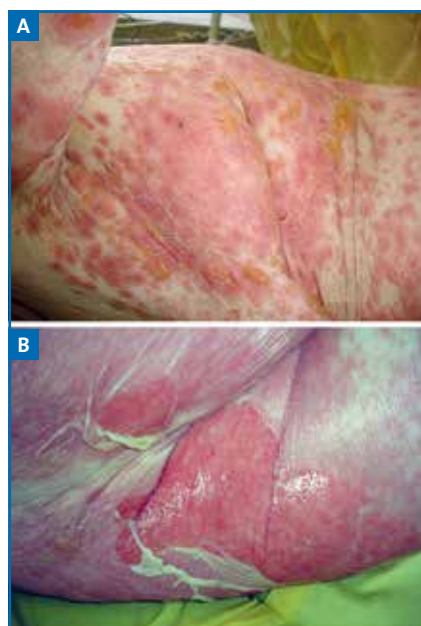


Fig. 1 : Dermatose à IgA linéaire induite mimant une nécrolyse épidermique toxique par la vancomycine chez une patiente de 87 ans. **A :** bulles flasques et placards érythémateux. **B :** larges décollements et signe de Nikolsky.

montré que les formes médicamenteuses présentent volontiers des critères de gravité clinique par rapport aux formes idiopathiques, avec de larges décollements et un signe de Nikolsky mimant une nécrolyse épidermique toxique (**fig. 1**).

L'immunofluorescence directe (IFD) est donc indispensable chez tout patient présentant des décollements, notamment un syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell [17]. Cependant, comme pour les autres DBAI induites, en l'absence de score d'imputabilité adapté à ce type de "toxidermie", des scores généralistes sont utilisés (méthode française d'imputabilité de Bégaud basée sur l'imputabilité intrinsèque et extrinsèque, score de Naranjo dans la littérature anglo-saxonne), mais affirmer le rôle d'un médicament déclenchant peut se révéler difficile. Ainsi, le concept de DIgAL induite a été récemment remis en question [18, 19]. Pourtant, dans le cas de la vancomycine, l'accumulation des cas, la guérison généralement spon-

tanée et rapide à l'arrêt du médicament et dans certains cas des réintroductions à l'origine d'une récurrence de la maladie, rendent quand même l'imputabilité de ce médicament dans la maladie fortement probable [20].

Autres DBAI induites

Des cas de pemphigoïdes des muqueuses, notamment pemphigoïde oculaire à évolution synéchiante, ont été décrits chez des patients traités par des gouttes oculaires, notamment contre le glaucome [21].

Des éruptions mimant une épidermolyse bulleuse acquise – à type de bulles hémorragiques et fragilité cutanée sur les coudes et les genoux, avec IFD et IF indirecte négatives, mais présence d'anticorps anti-collagène VII en immunoblot – ont été décrites chez des patients traités par D-pénicillamine pour maladie de Wilson, avec une évolution favorable à l'arrêt de la molécule [22].

Conclusion

Les DBAI sont le plus souvent idiopathiques. Néanmoins, dans certains cas, une origine médicamenteuse, parfois spécifique d'une DBAI (D-pénicillamine-pemphigus, spironolactone-PB, vancomycine-DIgAL), peut être suspectée, avec des délais d'induction souvent plus longs que les toxidermies "habituelles". Aussi, l'interrogatoire médicamenteux fait partie du recueil de l'anamnèse chez un patient avec une DBAI, en s'intéressant aux médicaments pris depuis plusieurs mois.

En cas de doute sur une induction médicamenteuse, notamment dans certaines présentations graves de pemphigus ou de DIgAL, le médicament suspecté doit être arrêté et dorénavant contre-indiqué. L'évolution est favorable à l'arrêt, mais, chez certains patients, l'évolution peut

être chronique et justifier d'un traitement systémique, remettant en question le caractère induit, surtout dans le cas de molécules d'imputabilité extrinsèque plus douteuse.

Bibliographie

1. HO VC, STEIN HB, ONGLEY RA *et al.* Penicillamine induced pemphigus. *J Rheumatol*, 1985;12:583-586.
2. RUOCCO V, DE ANGELIS E, LOMBARDI ML. Drug-induced pemphigus. II. Pathomechanisms and experimental investigations. *Clin Dermatol*, 1993;11:507-513.
3. MARUANI A, MACHET MC, CARLOTTI A *et al.* Immunostaining with antibodies to desmoglein provides the diagnosis of drug-induced pemphigus and allows prediction of outcome. *Am J Clin Pathol*, 2008;130:369-374. doi:10.1309/3CAKPEU8JXGWLEDC.
4. FENG S, ZHOU W, ZHANG J *et al.* Analysis of 6 cases of drug-induced pemphigus. *Eur J Dermatol*, 2011;21:696-699. doi:10.1684/ejd.2011.1428.
5. YOSHIMURA K, ISH N, HAMADA T *et al.* Clinical and immunological profiles in 17 Japanese patients with drug-induced pemphigus studied at Kurume University. *Br J Dermatol*, 2014. doi:10.1111/bjd.12925.
6. GOLDBERG I, SHIRAZI I, BRENNER S. In vitro interferon-gamma release test in patients with drug-induced pemphigus. *Isr Med Assoc J*, 2008;10:424-427.
7. ENJOLRAS O, SEDEL D, LEIBOWITZ M *et al.* Induced pemphigus. *Ann Dermatol Vénéréol*, 1987;114:25-37.
8. KIM SC, WON JH, AHN SK. Pemphigus foliaceus induced by nifedipine. *Acta Derm Venereol*, 1993;73:210-211.
9. INGEN-HOUSZ-ORO S, HÛE S, GROOTENBOER-MIGNOT S *et al.* Auto-immune bullous diseases autoantibodies (pemphigus, bullous pemphigoid): what the dermatologist must know. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2013;140:563-570. doi:10.1016/j.annder.2013.04.082.
10. LANGAN SM, GROVES RW, WEST J. The relationship between neurological disease and bullous pemphigoid: a population-based case-control study. *J Invest Dermatol*, 2011;131:631-636. doi:10.1038/jid.2010.357.
11. BASTUJI-GARIN S, JOLY P, PICARD-DAHAN C *et al.* Drugs associated with bullous pemphigoid. A case-control study. *Arch Dermatol*, 1996;132:272-276.
12. BASTUJI-GARIN S, JOLY P, LEMORDANT P *et al.* Risk factors for bullous pemphigoid in the elderly: a prospective case-control study. *J Invest Dermatol*, 2011;131:637-643. doi:10.1038/jid.2010.301.

LE DOSSIER

Actualités sur les toxidermies

13. LLOYD-LAVERY A, CHI CC, WOJNAROWSKA F *et al.* The associations between bullous pemphigoid and drug use: a UK case-control study. *JAMA Dermatol*, 2013;149:58-62. doi:10.1001/2013.jamadermatol.376.
14. AOUIDAD I, FITE C, MARINHO E *et al.* A case report of bullous pemphigoid induced by dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *JAMA Dermatol*, 2013;149:243-245. doi:10.1001/jamadermatol.2013.1073.
15. SKANDALIS K, SPIROVA M, GAITANIS G *et al.* Drug-induced bullous pemphigoid in diabetes mellitus patients receiving dipeptidyl peptidase-IV inhibitors plus metformin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012;26:249-253. doi:10.1111/j.1468-3083.2011.04062.x.
16. CARPENTER S, BERG D, SIDHU-MALIK N *et al.* Vancomycin-associated linear IgA dermatosis. A report of three cases. *J Am Acad Dermatol*, 1992;26:45-48.
17. CHANAL J, INGEN-HOUSZ-ORO S, ORTONNE N *et al.* Linear IgA bullous dermatosis: comparison between drug-induced and spontaneous forms. *Br J Dermatol*, 2013. doi:10.1111/bjd.12488.
18. FORTUNA G, ARIA M, MARASCA F *et al.* Linear Immunoglobulin A disease and Vancomycin: two real ancestral enemies? *Br J Dermatol*, 2014. doi:10.1111/bjd.13014.
19. FORTUNA G, SALAS-ALANIS JC, GUIDETTI E *et al.* A critical reappraisal of the current data on drug-induced linear immunoglobulin A bullous dermatosis: a real and separate nosological entity? *J Am Acad Dermatol*, 2012;66:988-994. doi:10.1016/j.jaad.2011.09.018.
20. INGEN-HOUSZ-ORO S, VALEYRIE-ALLANORE L, CHANAL J *et al.* Linear Immunoglobulin A Disease and Vancomycin: Letter in reply. *Br J Dermatol*, 2014. doi:10.1111/bjd.13174.
21. BUTT Z, KAUFMAN D, McNAB A *et al.* Drug-induced ocular cicatricial pemphigoid: a series of clinico-pathological reports. *Eye Lond Engl*, 1998;12:285-290. doi:10.1038/eye.1998.66.
22. INGEN-HOUSZ-ORO S, GROOTENBOER-MIGNOT S, ORTONNE N *et al.* Epidermolysis bullosa acquisita-like eruption with anti-collagen VII autoantibodies induced by D-penicillamine in Wilson disease. *Br J Dermatol*, 2014. doi:10.1111/bjd.13153.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

AMM pour Otezla

Celgene France, une filiale à part entière de Celgene Corporation, reçoit une AMM par la Commission européenne pour Otezla (aprémilast), le premier inhibiteur oral de la PDE4, pour le traitement des patients atteints de psoriasis et de rhumatisme psoriasique.

Concernant le psoriasis, Otezla est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques chronique, modéré à sévère, chez les patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la photothérapie UVA + psoralène (PUVAthérapie), y compris sur des zones difficiles à traiter telles que le cuir chevelu et les ongles. Il est également indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antérieur.

L'AMM est fondée sur les données d'efficacité et de tolérance de deux programmes de phase III, ESTEEM et PALACE, qui démontrent une réponse clinique maintenue chez les patients atteints de psoriasis (ESTEEM) et de rhumatisme psoriasique (PALACE) traités avec OTEZLA durant 52 semaines, pour de multiples critères d'évaluation.

OTEZLA ne nécessite pas de surveillance biologique régulière, ce qui présente un intérêt à la fois pour les médecins et les patients.

J.N.

D'après un communiqué de presse de Celgene France