

## Intolérance médicamenteuse et autoanticorps

N. Abuaf\*, J. Rozen, B. Rajoely

*Service d'immunologie et d'hématologie biologique, hôpital Rothschild, 33, boulevard de Picpus, 75012 Paris, France*

### Résumé

Près de 15 % des patients ont une intolérance médicamenteuse, mais l'origine immunologique est rarement démontrée. Pour la pharmacovigilance française, les maladies auto-immunes systémiques induites par les médicaments, représenterait 0,2 % des intolérances médicamenteuses. Pourtant la prévalence des maladies auto-immunes avec l' $\alpha$ -métyldopa, la procainamide, l'hydralazine, la D-pénicillamine, les sels d'or, le lithium observée chez 1 à 60 % des patients traités, pourrait laisser croire le contraire. La physiopathologie des maladies auto-immunes commence à être mieux connue. Une fraction du médicament peut emprunter une voie métabolique inhabituelle spontanément ou à l'occasion d'une maladie. Chez les patients ayant un syndrome inflammatoire avec activation des polynucléaires neutrophiles et formation de radicaux libres, des métabolites oxydés des médicaments, fortement réactifs peuvent se produire. En se couplant aux protéines, ils les dénaturent, et par ce biais peuvent déclencher un lupus induit. Au niveau du foie, des métabolites oxydés par les cytochromes deviennent réactifs, et en se fixant irréversiblement sur l'enzyme qui leur a donné naissance provoquent son « suicide », induisant ainsi une hépatite médicamenteuse. Les protéines dénaturées par des métabolites du médicament sont immunogènes, elles peuvent induire deux types d'anticorps : d'une part un anticorps dirigé contre la protéine dénaturée par le médicament ou l'un de ses métabolites dans les intolérances immunoallergiques et, d'autre part, un autoanticorps, dirigé contre la protéine native, dans les maladies auto-immunes induites. Les deux types d'anticorps ne sont pas antagoniques, il n'est pas rare qu'ils s'associent. Le terrain immunogénétique intervient également, les sujets HLA-DR3 produiraient des autoanticorps plus facilement. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

**allergie médicamenteuse / autoanticorps / lupus induit médicamenteux / cytopénie immunoallergique / hépatite médicamenteuse**

### Summary – Adverse drug reactions associated with autoantibodies.

*Ten to fifteen percent of patients have adverse drug reactions, but the allergic or immunologic mechanism is scarcely proved. An analysis of the French national database of Pharmacovigilance showed that only 0.2 % of adverse drug reactions are suggestive of drug-induced systemic autoimmune diseases (DIAD). This result seems to contrast with the published prevalence of DIAD, in 1 to 60% of patients treated by  $\alpha$ -methyldopa, procainamide, hydralazine, D-penicillamine, gold salts, and lithium. The knowledge of the pathway of DIAD is progressing. A small fraction of the drug could be metabolised in a non-usual pathway in some subjects regularly or only during disease. In patients with inflammatory reactions, activated neutrophilic granulocytes produce free radicals and oxidised drugs or some of its metabolites. Oxidative metabolites bind by covalent link to proteins and denature them. This path occurs in DI lupus. In the liver cytochromes P450 could oxidise drugs, which bind the enzyme by a covalent link and alter it. The suicide of the enzyme induces hepatitis. Denatured proteins are immunogenic and induce at least two types of antibodies: 1) in immunoallergic reactions antibodies*

\*Correspondance et tirés à part.

*bind the protein linked to the drug; and 2) in DIAD autoantibodies bind the native protein. These two kinds of antibodies are not contradictory and could be associated. The genetic background determines the susceptibility to DIAD; HLA-DR3 patients produce autoantibodies more frequently than others. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS*

**adverse drug reactions / autoantibodies / drug induced lupus / drug-induced immune cytopenias / drug-induced hepatitis**

Le purpura induit par la quinine a été décrit en 1865 par Vipian [1]. Le mécanisme immunologique ne sera connu que beaucoup plus tard et fera l'objet d'une littérature extrêmement abondante. Près de 15 % des patients ont une intolérance médicamenteuse, mais les hypersensibilités prouvées semblent plutôt rares. Et les maladies auto-immunes induites par les médicaments sont encore plus rares.

L'analyse de 41 900 cas d'intolérance médicamenteuse enregistrés entre 1991 et 1994 par la pharmacovigilance française, montre seulement 89 dossiers (0,2 %) de maladies auto-immunes (lupus, sclérodermie, dermatomyosite ou anticorps antinucléaires) imputables aux médicaments [2]. Le choix des maladies sentinelles, la définition des maladies imputables aux autoanticorps mais aussi le degré d'exploration biologique des patients pourrait expliquer la faiblesse de ce chiffre.

Quelques exemples classiques nous permettront de constater que les maladies associées à des autoanticorps induites par les médicaments ne sont peut-être pas aussi rares que cela. L'incidence d'un lupus induit est de 20 % avec la procainamide (qui n'est plus commercialisée en France) et de 5 à 8 % avec l'hydralazine pour un traitement de un an. Sept à 30 % des polyarthrites rhumatoïdes traitées par la D-pénicillamine développent une néphropathie et 10 % de celles traitées par les sels d'or. Dans ce dernier cas, le risque relatif augmente de 32 fois si le patient est HLA-DR3. Entre 10 et 36 % des patients traités par l' $\alpha$ -méthyl-dopa développent des autoanticorps antiglobules rouges (test de Coombs positif de type IgG) et une anémie hémolytique apparaît chez moins de 1 %. Selon les publications, de 4 à 60 % des malades traités par le lithium développent un goitre associé à des autoanticorps antithyroïde. Bien que les accidents cliniques qui ne sont que la partie visible de l'iceberg semblent plutôt rares, l'induction d'autoanticorps semble être beaucoup plus fréquente et souvent bien tolérée. Mais l'incidence de ces der-

niers est largement méconnue, ils ne sont explorés que lorsqu'il y a une intolérance clinique.

Les hypersensibilités médicamenteuses non immédiates peuvent avoir plusieurs mécanismes. Le plus classique est celui qui assimile le médicament à un haptène. Ackroyd a découvert en 1953 que les thrombopénies immunoallergiques sont la conséquence de la fixation spontanée du médicament sur la membrane des plaquettes et que des anticorps antimédicament provoquent la destruction des plaquettes (mécanisme de type 2 de Gell et Coombs) [3]. Shulman, en 1963, proposa un second mécanisme, qui implique la fixation d'immuns complexes médicament/anti-médicament sur des récepteurs pour le Fc des IgG ou pour le complément sur les globules rouges (type 3 de Gell et Coombs) [4]. Ces mécanismes sont insuffisants pour expliquer la totalité des accidents immunoallergiques non immédiats. Le troisième mécanisme que nous allons développer est la production d'autoanticorps et d'anticorps contre les protéines du soi normales ou modifiées par le médicament ou l'un de ses métabolites.

### **AUTOANTICORPS ET RÉACTIONS D'INTOLÉRANCE SYSTÉMIQUE (tableau I)**

Le lupus induit médicamenteux en est le prototype. C'est une maladie systémique, apparaissant un mois à plusieurs années après le début du traitement et comportant arthralgies, myalgies, fièvre et un épanchement pleural ou péricardique. Les autres symptômes du lupus sont généralement absents [5].

Sur le plan biologique, on note un syndrome inflammatoire, une leucopénie, thrombopénie et anémie modérées, et des autoanticorps antinucléaires d'aspect homogène et de spécificité antihistones (anti-H2A, anti-H2B et anti-ADN). Les anticorps anti-ADNn et anti-antigènes nucléaires solubles (anti-Sm, anti-RNP) sont absents, permettant le diagnostic différentiel avec le lupus spontané (lupus érythémateux disséminé). Les anticorps antinucléai-

**Tableau I.** Médicaments les plus fréquemment incriminés dans les lupus induits et dans les autres maladies auto-immunes systémiques.

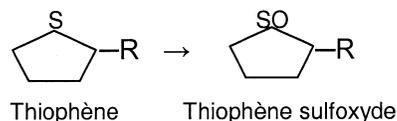
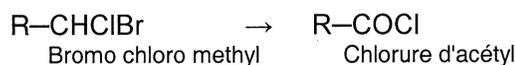
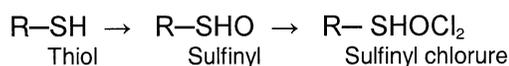
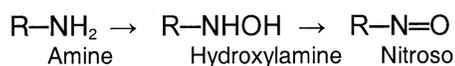
Médicaments	Maladie	Risque	Médicaments	Maladie	Risque
Anti-arythmiques			Anti-thyroïdiens		
Procaïnamide	LI	+++	Propylthiouracile	LI, vasc	++
Quinidine	LI	++	Contraceptifs oraux	LI	+
Anti-épileptiques			Cytokines		
Carbamazépine	LI	++	Interleukine 2	Scl, SAPL	+
Phénytoïne	LI, Scl	+	interférons $\alpha$ et $\gamma$	LI	+
Antihypertenseurs			Anti-TNF	LI	+
Hydralazine	LI	+++	L-tryptophane	SEM	+
$\alpha$ -méthyl dopa	LI	++	Neuroleptiques	LI	
Captopril	LI	++	Chlorpromazine	LI	++
Bêtabloquants	LI	+			
Antibiotiques			Produits chimiques		
Isoniazide	LI	++	Chlorure de vinyl	Scl	+
Minocycline	LI	++	Silicone	Scl, LI	?
AINS			Trichlorethylène	LI, Scl	+
D-pénicillamine	LI	++			
Sels d'or	LI, Neph	++			
Sulfasalazine	LI	++			

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; LI : lupus induit ; Neph : néphropathie ; Scl : sclérodémie induite ; vasc : vascularite avec autoanticorps anticytoplasme des polynucléaires ; SAPL : syndrome des antiphospholipides ; SEM : syndrome éosinophilique et myalgique.

res ne sont pas constants, ils peuvent aussi être découverts en l'absence de symptômes cliniques. Peuvent s'y associer un anticoagulant circulant et des anticorps antiphospholipides.

Les symptômes disparaissent de quelques jours à quelques semaines après l'arrêt du médicament. En revanche, les anomalies biologiques peuvent persister plusieurs mois. Si le médicament est réintroduit avant la normalisation biologique, les symptômes peuvent réapparaître en quelques jours.

Le mécanisme le plus probable du lupus induit est la transformation du médicament en un métabolite réactif par le biais des polynucléaires neutrophiles activés [6]. Ceux-ci produisent des ions superoxydes qui se transforment en hydrogène peroxyde. La myéloperoxydase libérée par dégranulation des neutrophiles prendra une molécule d'oxygène à l'hydrogène peroxyde pour le transférer sur le métabolite du médicament. L'oxydation produit un métabolite réactif qui pourra se coupler aux protéines par une liaison covalente. La procaïnamide et le sulfaméthoxazole par oxydation sont transformés en dérivé hydroxylaminé, qui à son tour donne naissance à des produits nitroso (*figure 1*) ; l'hydralazine et l'isoniazide en métabolites contenant un radical diazine ou de diazonium et la pénicillamine en un dérivé contenant

**Figure 1.** Métabolites inhabituels, hautement réactifs produits par oxydation enzymatique de certains médicaments.

du sulfinyl chloride. L'acétylation du médicament le protège de l'oxydation, les sujets acétyleurs lents sont plus exposés.

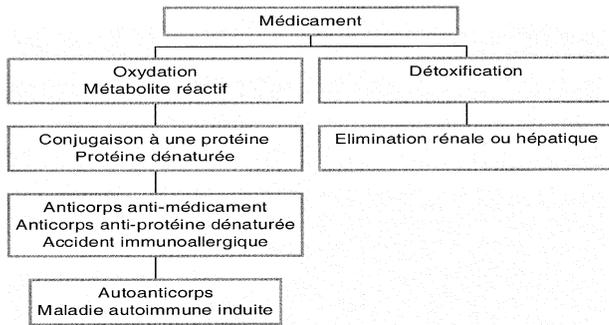


Figure 2. Anticorps antimédicaments et autoanticorps induits par conjugaison à une protéine d'un métabolite réactif du médicament.

Le mécanisme immunopathologique conduisant au lupus induit reste mal connu. Il pourrait s'agir d'un mécanisme périphérique avec modification d'auto-antigènes par couplage covalent d'un métabolite oxydé du médicament et rupture de tolérance au soi ou d'un mécanisme central, le métabolite dérégulant le système immunitaire (figure 2). Il a été montré récemment qu'en injectant dans le thymus de souris adultes de l'hydroxylamine procaïnamide, un dérivé d'oxydation de la procaïnamide, des autoanticorps antihistones étaient produits. L'injection dans tout

autre organe que le thymus ne suscitait pas de réponse immune [6].

La responsabilité de produits chimiques a été incriminée en dehors du lupus induit, dans la sclérodermie induite et dans le syndrome éosinophilique et myalgique [7] (tableau I).

### AUTOANTICORPS ET CYTOPÉNIES MÉDICAMENTEUSES

#### Les thrombopénies immunoallergiques et auto-immunes induites par les médicaments

Plus de 150 médicaments ont été incriminés comme étant à l'origine d'une thrombopénie (tableau II). L'héparine est le médicament le plus fréquemment impliqué, viennent ensuite la quinine et la quiniidine [8]. Très vite on s'aperçut que les anticorps antiquinidine/quinine ne se fixaient pas sur les plaquettes incubées avec ces médicaments, si les plaquettes provenaient de patients atteints du syndrome de Bernard et Soulier. Dans cette maladie, il existe un déficit de certaines glycoprotéines membranaires dont les glycoprotéines Ib/IX (récepteur du facteur von Willebrand), qui sont la principale cible des anti

Tableau II. Médicaments le plus fréquemment incriminés dans les cytopénies médicamenteuses immunoallergiques ou auto-immunes.

Médicaments	Maladie	Risque	Médicaments	Maladie	Risque
Anti-arythmiques			Anti-hypertenseurs		
Procaïnamide	TI/AHI		α-méthyl dopa	TI/AHI	+++
Quinidine/quinine	TI/AHI	+++	Bêtabloquants	TI	
Antibiotiques			Anti-inflammatoires		
Ampicilline	TI/AHI		Acide méfénamique	AHI	
Céphalosporines	TI/AHI		Amidopyrine	TI/AHI	+++
Méthicilline	TI/AHI		Fenoprofen	TI/AHI	
Pénicilline	TI/AHI		D-pénicillamine	TI	
PAS	TI/AHI		Ibuprofen	TI/AHI	
Rifampicine	TI/AHI		Sels d'or	TI	+++
Sulfamides	TI/AHI		Phénylbutazone	TI	
Triméthoprime/ Sulfaméthoxazole	TI		Anti-ulcéreux		
Anticancéreux			Cimétidine	TI/AHI	+++
Ellipticine	AHI		Cardiotoniques		
Cisplatine	AHI		Digitoxine	TI	+++
Méthotrexate	AHI		Cytokines		
Anticoagulants			Interféron α	TI/AHI	+++
Héparine	TI	+++	Antiparkinsoniens		
Anti-épileptiques			Lévodopa	TI/AHI	
Phénytoïne	TI/AHI	+++			

TI : thrombopénie immunologique ; AHI : anémie hémolytique immunologique.

corps antimédicament. Peuvent aussi accessoirement servir de cibles, les glycoprotéines IIb/IIIa (récepteur du fibrinogène, du facteur von Willebrand, de la vitronectine et de la fibronectine) et la glycoprotéine V. Toutes ces glycoprotéines sont la cible des autoanticorps dans les thrombopénies auto-immunes spontanées, et il n'est pas rare que des autoanticorps s'associent aux anticorps « antimédicament », tous les deux induits par le traitement [9]. La différence essentielle entre les deux types d'anticorps est que l'anticorps « antimédicament », pour se fixer sur ces glycoprotéines, nécessite une préincubation des plaquettes avec le médicament, alors que l'autoanticorps se fixe spontanément.

Le médicament à l'état libre ne permet pas de neutraliser l'anticorps « antimédicament », l'épitope est soit le médicament associé à la glycoprotéine, soit la glycoprotéine modifiée par la présence du médicament. Certains médicaments pour pouvoir se fixer sur les plaquettes et être la cible des anticorps doivent être au préalable métabolisés, ainsi le PAS doit être transformé en acide p-aminohippurique, le N-acétyl-p-aminophénol doit être conjugué au sulfate [8].

Il existe deux types de thrombopénies induites par l'héparine. Dans le type I, la thrombopénie est modérée, elle apparaît avant le cinquième jour de traitement, elle est transitoire et régresse malgré la poursuite du traitement. Elle est attribuée à un effet agrégant de l'héparine [10].

Le type II survient entre le cinquième et le 15<sup>e</sup> jour de traitement, la thrombopénie est inférieure à 100 10<sup>9</sup>/ et dans 10 % des cas, il existe une coagulopathie de consommation entraînant une baisse des facteurs avec purpura et hématomes. Les complications thrombotiques sont les événements cliniques les plus fréquents. Les thromboses artérielles sont typiques mais quatre fois plus rares que les thromboses veineuses. Certaines manifestations cliniques sont plus atypiques, nécrose hémorragique des surrénales, détresse respiratoire aiguë, plaques érythémateuses aux points d'injection ou nécrose cutanée. Le type II est liée à la présence d'anticorps « antihéparine ».

En réalité ces anticorps reconnaissent le complexe héparine et facteur plaquettaire 4 (FP4). Celle-ci est une protéine tétramérique appartenant au groupe des  $\alpha$  ou CXC chimiokines, stockée au niveau des granules  $\alpha$  des plaquettes. Elle forme un complexe multimérique avec l'héparine et neutralise son activité,

pour 175 mg d'héparine il faut 1 mg de FP4. Avec les héparines de bas poids moléculaire, l'antigénicité serait plus faible et la concentration nécessaire à la formation des complexes immunogènes est plus élevée. D'autres protéines plaquettaires comme l'interleukine 8 ou le NAP-2 peuvent aussi être la cible des autoanticorps. Ces derniers sont de classe IgG1, plus rarement IgG3, IgA ou IgM, ils sont transitoires et disparaissent quatre à six semaines après arrêt de l'héparine. Ils provoquent une agrégation plaquettaire en présence de l'héparine. Dans des études prospectives, les anticorps sont détectés chez 1 % des patients après sept jours d'héparinothérapie et chez 3 % après deux semaines. En cas de circulation extracorporelle, 25 à 30 % développent des anticorps [10].

Chez un patient ayant une thrombopénie induite par un médicament, l'examen clinique peut être normal ou détecter un purpura. À l'extrême, un syndrome hémolytique et urémique ou un purpura thrombotique et thrombopénique peut se déclencher. Dans ce cas des anticorps réagissant avec l'endothélium vasculaire ont été incriminés.

### **Les anémies hémolytiques immunoallergiques et auto-immunes induites par les médicaments (tableau II)**

Les anémies hémolytiques dues aux bêtalactamines, aux céphalosporines et aux autres antibiotiques, à la quinidine, au cisplatine semblent directement liées à la présence d'anticorps antimédicament. En revanche, les anémies hémolytiques dues à l' $\alpha$ -méthyl-dopa, la chlorpromazine, la cimétidine, les hydantoïnes, l'ibuprofène, la lévodopa, ou la procainamide induisent des autoanticorps qui ne peuvent être distingués des autoanticorps associés aux anémies hémolytiques auto-immunes idiopathiques. Le système Rhésus, plus rarement Wr<sup>b</sup>, Jk<sup>a</sup>, U ou I sont la cible de ces autoanticorps. Il n'est pas rare que les deux types d'anticorps s'associent [11]. De plus les anticorps « antimédicament » sont spécifiques de la protéine membranaire sur laquelle se fixe le médicament. Dans 56 % des cas se sont les antigènes de groupe sanguin [11]. Nous prendrons un exemple pour illustrer cette restriction des anticorps antimédicament. Chez un patient ayant fait une hémolyse massive après prise de glafénine (qui n'est plus commercialisée), l'anticorps responsable de cette hémolyse pour pouvoir être dépisté nécessitait d'une part que les hématies soient incubées avec ce médicament

et, d'autre part, qu'elles aient l'antigène Rhésus e+. Le patient possédait cet antigène [12, 13].

Les anémies hémolytiques peuvent être aiguës ou subaiguës. Un état de choc et une insuffisance rénale aiguë existent dans 30 à 50 % des formes graves. Des signes généraux douleurs dorsolombaires ou abdominales, céphalée, malaise, fièvre, nausée, vomissement apparaissent immédiatement ou quelques heures après une prise médicamenteuse.

### Les neutropénies induites par les médicaments

La plupart des neutropénies médicamenteuses sont considérées comme d'origine toxique, centrale ou périphérique. Pourtant on retrouve à peu près les mêmes médicaments que ceux indiqués dans le *tableau II*. Un mécanisme immunologique a pu être démontré pour les bêtalactamines, les céphalosporines, la quinidine [7, 8].

Chez les patients ayant déjà des anticorps antimédicament, la cytopénie peut se déclencher rapidement, quelques fois moins d'une heure après la prise du médicament. En revanche, pour les cytopénies dues aux autoanticorps, le délai de réponse après réintroduction du médicament est beaucoup plus long, de quelques jours à plusieurs semaines.

Les mêmes médicaments sont inducteurs de lupus ou de cytopénie médicamenteuse, cela dépend du patient et de son système immunitaire.

### HÉPATITES MÉDICAMENTEUSES AVEC AUTOANTICORPS

On distingue deux types d'hépatites médicamenteuses, le premier est dû à une toxicité directe du médi-

cament, en générale en relation avec la dose et qui apparaît rapidement. Le second type correspond aux hépatites associées à des autoanticorps.

Ces dernières sont rares (moins de 1/1 000), apparaissent avec des doses thérapeutiques normales et avec un délai souvent long. Elles peuvent s'accompagner quelques fois de signes généraux inhabituels dans les hépatites toxiques : fièvre, rash cutané, éosinophilie. Après l'arrêt du médicament, l'autoanticorps disparaît lentement, mais si le médicament est réintroduit avant la disparition de l'autoanticorps, l'hépatite réapparaît avec un délai beaucoup plus court et souvent une gravité accrue. Certaines lésions, surtout s'il y a eu une cirrhose, sont irréversibles et peuvent continuer à évoluer après l'arrêt du médicament.

La liste des médicaments ayant une toxicité hépatique et s'associant à des autoanticorps anticorps anti-muscle lisse de spécificité anti-actine, composant principal des microfilaments, est longue, nous ne citerons que les principaux en excluant ceux qui ne sont plus commercialisés (*tableau III*). Le lien entre l'apparition de l'anticorps anti-actine et l'hépatite médicamenteuse reste flou. À l'inverse, pour les anticorps anticytochrome P450, il a été démontré que l'enzyme intervenant dans le métabolisme du médicament devenait la cible de l'autoanticorps. Une fois induit, l'autoanticorps reconnaît la cible, même en l'absence de médicament [14].

Il existe deux sortes d'hépatites induites par l'halothane, l'une relativement bénigne semble être due à une toxicité directe et l'autre, beaucoup plus grave, s'associe à des autoanticorps.

**Tableau III.** Médicaments inducteurs d'hépatite associée à des autoanticorps.

Médicaments	Autoanticorps*	Médicaments	Autoanticorps
Anti-hypertenseurs		Anti-épileptiques	
$\alpha$ -méthyl-dopa	Antimuscle lisse	Carbamazépine	Anti-CYP 3A1**
Dihydralazine	Anti-CYP 1A2	Phénobarbital	Anti-CYP 3A1
Acide tiénilique	Anti-CYP 2C9	Phénytoïne	Anti-CYP 3A1
Anesthésiques		Antispasmodique	
Halothane	Anti-CYP 2E1	Papavérine	Antimuscle lisse
Antibiotiques		Hypolipémiants	
Nitrofurantoïne	Antimuscle lisse	Fenofibrate	Antimuscle lisse
Antidépresseurs			
Iproniazide	Antimonoamine oxydase		

CYP : cytochrome P450. Ils se répartissent en familles, premier chiffre et sous-familles, lettre. \*\* La cible de cet anticorps, le CYP 3A1, a été démontrée chez la souris.

Le métabolisme de l'halothane (CF<sub>3</sub>-CHClBr) se fait par deux voies. Dans la première par réduction se produit un radical libre (CF<sub>3</sub>-CHCl\*) qui se combine aux protéines et provoque la forme la moins grave de l'hépatite. Dans la seconde voie, l'oxydation donne un composé instable (CF<sub>3</sub>-COCl) qui réagit avec le NH<sub>2</sub> libre des lysines pour former des protéines trifluoracétylées. L'une des cibles favorites est le cytochrome P450 2E1 (CYP 2E1), qui métabolise l'halothane. Les autoanticorps antimicrosomes de foie et de rein de type 1 (LKM1), dépistés par immunofluorescence, sont dirigés contre cette enzyme. Certains produits fluorés utilisés en réfrigération peuvent entraîner des hépatites par le même mécanisme [15].

L'acide tiénilique (qui n'est plus commercialisé) induisait une hépatite grave chez 0,01 à 0,07 % des patients, entre deux semaines et plusieurs mois après le début du traitement. Il est métabolisé en acide 5-hydroxy tiénilique et une molécule sur 12 serait transformée en thiophène sulfoxyde (*figure 1*) qui se fixe par un lien covalent sur le CYP 2C9, l'enzyme responsable de son métabolisme. Les autoanticorps antimicrosomes de foie et de rein de type 2 (LKM2) détectés par immunofluorescence sont dirigés contre cet enzyme [14, 16].

La dihydralazine entraîne une hépatite quelques semaines à quelques mois après le début du traitement. Elle est oxydée par le CYP 1A2, donnant naissance à un métabolite fortement réactif qui se combine avec l'enzyme par un lien covalent (les polynucléaires peuvent également oxyder ce médicament, cf. « lupus induit »). L'acétylation protège la dihydralazine de ce processus, c'est la raison pour laquelle les acétylateurs lents sont plus exposés. Les

autoanticorps antimicrosomes de foie (LM) décrits dans ce type d'hépatite, reconnaissent le CYP 1A2 [15].

Les anti-épileptiques sont métabolisés par le CYP 3A4. Certains métabolites se lient par covalence à cette enzyme. Les patients atteints d'hépatites auraient plus souvent un déficit de certaines voies de détoxification, favorisant la formation de métabolites oxydés plus réactifs. Chez la souris il a été démontré que la cible des autoanticorps était le CYP 3A1, mais elle reste à identifier chez l'homme [7].

L'iproniazide est un inhibiteur irréversible de la monoamine oxydase B (MAO-B) présente sur les mitochondries. Elle provoque des hépatites médicamenteuses associées à des autoanticorps antimitocondries de type 6. Ces anticorps reconnaissent la MAO-B [15].

#### AUTOANTICORPS ET THYROÏDITE MÉDICAMENTEUSE (*tableau IV*)

Des études épidémiologiques montrent que le taux de consommation d'iode (inclus dans le sel de table) pourrait être directement responsable de l'augmentation des maladies thyroïdiennes chez les sujets d'âge moyen. Il en va de même pour les médicaments riches en iode, et c'est le cas de l'amiodarone [7].

Le traitement par le lithium pendant plus de deux ans provoque des goitres chez 4 à 60 % des patients et 2 à 15 % d'hypothyroïdie selon les études. Les autoanticorps sont retrouvés avec une fréquence bien plus élevée. Il existe une controverse, pour certains le lithium ne fait qu'aggraver une maladie thyroïdienne latente [17]. Cette hypothèse est avancée aussi

**Tableau IV.** Médicaments inducteurs de maladies auto-immunes de la thyroïde.

Médicaments	Maladie	Autoanticorps	Médicaments	Maladie	Autoanticorps
Anti-arythmiques			Anti-inflammatoires		
Amiodarone	Hypothyroïdie, Hashimoto, Basedow	aTG, aTPO, aR-TSH	D-pénicillamine	Hashimoto	aTG, aTPO
Cytokines			Normothymiques		
Interleukine 2	Hypothyroïdie Hashimoto	aTG, aTPO	Lithium	Hypothyroïdie, Hashimoto, Basedow	aTG, aTPO
Interféron $\alpha$	Hypothyroïdie Hyperthyroïdie	aTG, aR-TSH	Endocrinologie		
Interféron $\beta$	Hashimoto	aTG	Iode	Hashimoto	aTG, aTPO

aTG : anti-thyroglobuline ; aTPO : antithyropéroxydase ; aR-TSH : antirécepteur de l'hormone stimulant la thyroïde.

pour les thyroïdites déclenchées après traitement par des cytokines, en particulier l'interféron- $\alpha$ . Les femmes ayant le HLA-DR3 sont les plus exposées, avant traitement elles ont souvent déjà des autoanticorps antithyropéroxydase (anti-TPO) ou antithyroglobuline (anti-TG) [18].

## NÉPHROPATHIES AUTO-IMMUNES INDUITES PAR LES MÉDICAMENTS

(tableau V)

Ce sont habituellement des néphropathies membranoprolifératives, mais des autoanticorps antirein sont rarement mis en évidence. Un syndrome de Goodpasture a été décrit après traitement par D-pénicillamine, mais les anticorps spécifiques de cette maladie, les antimembranes basales de rein n'ont pas été mis en évidence. Le mercure constitue un excellent modèle expérimental pour provoquer une néphropathie avec dépôts linéaires d'IgG et de complément au début (dus à l'antimembrane basale) et puis granuleux (dépôt d'immuns complexes circulants). Le paraquat, un herbicide, provoque une néphropathie sévère avec des antimembranes basales [7].

## INTOLÉRANCE MÉDICAMENTEUSE TOXIQUE ET INTOLÉRANCE MÉDICAMENTEUSE DE MÉCANISME IMMUNOLOGIQUE

La toxicité médicamenteuse aiguë est un phénomène dose dépendant, qui peut apparaître aux doses thérapeutiques lorsqu'il y a insuffisance rénale ou hépatique. Mais il existe aussi des sujets qui peuvent avoir un déficit métabolique ou un phénotype particulier. Ainsi les acétyleurs lents, les déficits en G6PD ou glutathion réductase sont-ils plus exposés. En prin-

cipe la toxicité se manifeste dès la première prise, les signes cliniques et biologiques apparaissent rapidement.

À l'inverse, dans les intolérances médicamenteuses immunologiques, la première prise peut être bien tolérée, les accidents peuvent se produire au cours des prises ultérieures, souvent une longue exposition au médicament est nécessaire. Bien qu'ils se produisent souvent aux doses thérapeutiques habituelles, les doses les plus fortes et les traitements discontinus sont plus risqués [13]. Une fois que l'anticorps est produit, une nouvelle exposition peut entraîner une intolérance immédiate ou retardée de quelques heures à quelques jours.

Chez certains patients, une fraction du médicament peut emprunter des voies métaboliques inhabituelles, régulièrement ou à l'occasion d'une maladie. Chez les patients ayant un syndrome inflammatoire avec activation des polynucléaires, des dérivés oxydés des médicaments se produisent qui peuvent se coupler aux protéines et les dénaturer. Cela semble être le mécanisme du lupus induit (*figure 1*) [19]. Dans les hépatites médicamenteuses, certains métabolites oxydés par les cytochromes deviennent réactifs et inactivent l'enzyme, provoquant le « suicide » de celle-ci [15]. Ces protéines dénaturées sont non seulement immunogènes mais de plus elles peuvent produire une rupture de tolérance conduisant à la production d'autoanticorps (*figure 2*). Dans ces cas, toxicité chronique et intolérance immunologique se chevauchent. Le rôle pathogène des autoanticorps n'est pas clairement établi [14].

La conjonction d'une voie métabolique inhabituelle (déficit ou phénotype enzymatique) et d'un terrain immunogénétique particulier, par exemple HLA-DR3, sont nécessaires pour l'apparition de ce type d'intolérance médicamenteuse.

**Tableau V.** Médicaments inducteurs de néphropathies « immunologiques ».

Médicaments	Maladie*	Médicaments	Maladie
Antihypertenseurs		Cytokines	
Captopril	GMP	Interféron $\alpha$	GMP
Anti-inflammatoires		Normothymiques	
D-pénicillamine	Syndrome de Goodpasture	Lithium	Syndrome néphrotique
Sels d'or	GMP	Solvants organiques	GMP
GMP : glomérulonéphrite membranoproliférative			

## INTOLÉRANCE MÉDICAMENTEUSE IMMUNOALLERGIQUE ET INTOLÉRANCE MÉDICAMENTEUSE ASSOCIÉE AUX AUTOANTICORPS

Cette distinction est quelquefois plus théorique que réelle, car il n'est pas rare que des anticorps immunoallergiques et des autoanticorps s'associent [9, 11]. Quel que soit le mécanisme, le médicament est bien toléré jusqu'à ce que l'anticorps apparaisse, au bout d'un délai variable de quelques jours à quelques années. Chez les patients ayant déjà des anticorps « antimédicament », la cytopénie peut se déclencher rapidement, quelques fois moins d'une heure après la prise du médicament. En revanche, pour les cytopénies dues aux autoanticorps, le délai de réponse après réintroduction du médicament est beaucoup plus long, de quelques jours à plusieurs semaines.

Par définition, les autoanticorps se fixent sur la cellule spontanément alors que les anticorps immunoallergiques ne le feront que si la cellule a été préincubée avec le médicament. Ces derniers sont classiquement assimilés à des anticorps « antimédicament ». Or de nombreux faits semblent contredire ce point de vue :

- le médicament libre neutralise rarement l'anticorps ;
- même si le médicament se fixe sur plusieurs types de cellules, l'anticorps peut être spécifique d'un seul type de cellules, plaquettes, globule rouge ou leucocytes ;
- sur une même cellule, selon le patient, l'anticorps peut reconnaître différentes molécules. Par exemple, avec la quinine/quinidine, la cible sur les plaquettes peut être la GPIb/IX ou la GPIIa/IIIb ou la GPV. Pour les globules rouges, l'un des antigènes Rhésus ou des antigènes d'un autre groupe sanguin peuvent être la cible des anticorps. On peut en déduire que l'anticorps est dirigé soit contre le complexe formé par le médicament et la protéine, soit contre un néoantigène ou un antigène cryptique qui apparaissent après dénaturation de la protéine par le médicament ou par l'un de ses métabolites réactifs.

Dans les intolérances médicamenteuses immunoallergiques que nous venons de décrire, rarement des anticorps dirigés contre le médicament ou un de ses métabolites à l'état libre ont été mis en évidence. Le plus souvent les anticorps détectés reconnaissent des

protéines normales (autoanticorps) ou dénaturées par le médicament (anticorps immunoallergiques). Ce mécanisme qui s'applique à la production d'anticorps IgG, IgA ou IgM pourrait-il aussi s'appliquer aux IgE ? Cette hypothèse aurait l'avantage d'expliquer pourquoi, dans les réactions d'hypersensibilité immédiate, les anticorps IgE antimédicament libre sont si rarement mis en évidence.

Nous n'avons abordé dans cet article qu'une partie de la réponse immune, celle liée aux anticorps. Il est probable que des lymphocytes TH1, immunoallergiques ou auto-immuns, interviennent aussi dans les intolérances médicamenteuses. La difficulté de l'exploration des fonctions de ces cellules était jusqu'à présent un obstacle, qui commence à être surmonté. L'étude de marqueurs membranaires d'activation ou la synthèse de cytokines, après culture *in vitro* en présence du médicament ou de ses métabolites, constituent des nouvelles voies prometteuses.

## RÉFÉRENCES

- 1 Vipan WH. Quinine as a cause of purpura. *Lancet* 1865 ; ii : 37.
- 2 Vial T, Nicolas B, Descotes J. Drug-induced autoimmunity: experience of the French pharmacovigilance system. *Toxicology* 1997 ; 119 : 23-7.
- 3 Ackroyd JF. Allergic purpura due to foods, drugs and infections. *Am J Med* 1953 ; 14 : 605-32.
- 4 Shulman NR. Mechanism of blood cell damage by adsorption of antigen-antibody complexes. In : Grabar P, Miesher P, Eds. *Immunopathology*. La Jolla, CA, Schwabe : Third International Symposium ; 1963. p. 338-52.
- 5 Rubin RL. Aetiology and mechanisms of drug-induced lupus. *Curr Opin Rheum* 1999 ; 11 : 357-63.
- 6 Rubin RL, Kretz-Rommel A. Initiation of autoimmunity by a reactive metabolite of a lupus-inducing drug in the thymus. *Environ Health Perspect* 1999 ; 107 (Suppl. 5) : 803-6.
- 7 Bigazzi PE. Autoimmunity caused by xenobiotics. *Toxicology* 1997 ; 119 : 1-21.
- 8 Christie DJ. Specificity of drug-induced immune cytopenias. *Transfusion Med Rev* 1993 ; 7 : 230-41.
- 9 Lerner W, Caruso R, Faig D, et al. Drug-dependent and, non-drug dependent antiplatelet antibody in drug-induced immunologic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1985 ; 66 : 306-11.
- 10 Gruel Y, Pouplard C. Thrombopénies induites par les héparines : physiopathologie, manifestations biocliniques, diagnostic et traitement. *STV* 1999 ; 11 : 439-47.
- 11 Habibi B. Anémies hémolytiques induites par les médicaments. In : Dreyfus B, Breton-Gorius J, Reyes F, Rochant H, Rosa J, Vernant JP, Eds. *Hématologie*. Paris : Flammarion Médecine Sciences ; 1992. p. 500-8.
- 12 Rozen J, Homberg JC, Offenstadt G, Hericord P, Damecour C, Duron F. Insuffisance rénale aiguë à la glafénine. Mise en évidence d'anticorps par le test de Coombs en présence de médicament. *Nouv Presse Méd* 1978 ; 7 : 3255-6.

- 13 Homberg JC. *Immunologie Médicale*. Paris : Éditions Estem ; 2001. p. 103-17.
- 14 Abuaf N, Johanet C, Homberg JC. Autoantibodies in autoimmune chronic hepatitis. In : Krawitt EL, Wiesner RH, Eds. *Autoimmune liver diseases*. New York : Raven Press ; 1991. p. 93-109.
- 15 Dansette PM, Bonierbale E, Minoletti C, Beaune PH, Pessayre D, Mansuy D. Drug-induced immunotoxicity. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1998 ; 23 : 443-51.
- 16 Homberg JC, André C, Abuaf N. A new anti-liver-kidney micro-some antibody (anti-LKM2) in tienilic acid-induced hepatitis. *Clin Exp Immunol* 1984 ; 55 : 561-70.
- 17 Hassman RA, Mcgregor AM. Lithium and autoimmune thyroid disease. *Lithium Ther Monogr* 1988 ; 2 : 134-46.
- 18 Manns MP, Rambusch EG. Autoimmunity and extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 1999 ; 31 (Suppl. 1) : 39-42.
- 19 Uetrecht JP. Current trends in drug-induced autoimmunity. *Toxicology* 1997 ; 119 : 37-43.