

L'apparition d'une allergie à un médicament suppose l'exposition préalable à celui-ci (des sensibilisations occultes peuvent se produire). Parfois des réactions croisées existent avec des analogues chimiques (par exemple dans le cas des β -lactames). Il n'y a pas de relation entre la dose et l'effet, contrairement aux phénomènes toxiques. Les réactions allergiques peuvent être de type I, II, III ou IV. Certains produits peuvent provoquer des réactions de plusieurs types. Cela serait notamment dû à leur capacité de former des polymères. Selon leur « valence », ils provoqueront plutôt tel ou tel type de réaction.

Au niveau du foie, un médicament peut donner lieu à diverses altérations : il peut produire des atteintes toxiques ou immuno-allergiques.

Dans le premier cas, le produit, ou un de ses métabolites réactifs, altère des constituants de l'hépatocyte (lipides, protéines, etc...), ce qui aboutit à la nécrose. Dans le deuxième cas, le constituant cellulaire altéré est libéré dans le sang et est à l'origine d'une immunisation. On voit fréquemment apparaître des anticorps antitissus, ainsi qu'une éosinophilie élevée et d'autres signes d'hypersensibilité. Cela peut donner des hépatites aiguës ou chroniques, cytolytiques, cholestatiques ou mixtes.

Un des exemples les mieux connus est celui de l'estulate d'érythromycine qui, de façon constante, donne des métabolites réactifs. Fréquemment, ceux-ci donnent lieu à la nécrose toxique de quelques hépatocytes avec élévation du taux plasmatique de certaines enzymes. Rarement, le processus aboutit à l'hépatite immuno-allergique.

Hématotoxicité médicamenteuse

G. FILLET⁽¹⁾

Les complications hématologiques de l'usage des médicaments sont parmi les plus graves. Elles peuvent s'exercer sur trois lignées.

A. La lignée rouge.

Plusieurs situations peuvent se présenter :

- un test de Coombs positif sans hémolyse (exemple : les céphalosporines : 5 % des cas);
- un test de Coombs positif avec hémolyse compensée (exemple : l'alpha-méthyl-dopa dans 0,2 % des cas);
- un test de Coombs positif avec anémie hémolytique (exemple : la pénicilline : 3 % des cas).

Les mécanismes en cause sont variés (production d'anticorps contre l'haptène, de complexes immuns, absorption non spécifique de protéines à la surface des globules rouges, etc...).

La symptomatologie est souvent fruste; très rarement un état de choc peut se déclarer brutalement. Les médicaments en cause sont nombreux. La nomifensine (Alival[®]) a été retirée récemment du marché pour cette raison.

B. Les granulocytes.

L'agranulocytose médicamenteuse se définit comme une neutropénie sévère et sélective (granulocytes < 500 par mm^3) indépendante d'un traitement radio-chimiothérapique ou immunosuppresseur ou d'une affection systémique. Le retour du taux des granulocytes à la normale s'effectue en 15 à 30 jours.

Le mécanisme peut être une réduction de la granulopoïèse de nature toxique, une granulopoïèse inefficace (toxique et souvent liée à une carence en folate) ou une hyperdestruction périphérique (immunologique). Dans l'agranulocytose toxique, les globules blancs tombent après 10 à 20 jours de traitement; si le mécanisme est immunologique (individu sensibilisé), on assiste à une disparition des granulocytes en 6 à 10 heures. Dans ce cas la symptomatologie

⁽¹⁾ Chargé de Cours associé, Université de Liège, Institut de Médecine, Département d'Hématologie.

est la suivante : fièvre, asthénie, arthralgies, myalgies, sensation de malaise; ensuite, le patient se sent mieux. La température remonte si le patient s'infecte. Le traitement se fait en unités spécialisées. Les médicaments en cause sont nombreux : citons la phénylbutazone, le pyramidon, le lévamisol, le captopril, les antithyroïdiens, les sulfamidés, etc...

C. Les plaquettes.

Les thrombocytopénies médicamenteuses sont le plus souvent dues à une hyperdestruction périphérique. Il s'ensuit un syndrome hémorragique aigu avec purpura et saignement des muqueuses (gingivales surtout). Le diagnostic est donc aisé. Toute une série de substances peuvent provoquer une thrombocytopénie : l'héparine, les sels d'or, divers anti-inflammatoires, la quinine, les sulfamidés, les digitaliques, les antidiabétiques oraux, etc...

Dans tous les cas, un diagnostic précoce, l'arrêt du traitement en cause et éventuellement un transfert rapide vers l'hôpital sont les meilleurs garants de la guérison du patient.

Toxicité cutanée médicamenteuse

Ch. LAPIÈRE⁽¹⁾

Une réaction médicamenteuse toxique s'exprime le plus fréquemment au niveau cutané. Elle représente $\pm 10\%$ des causes de consultations dermatologiques. Elle est souvent due à une atteinte immunitaire qui peut être de différents types.

Type I : l'urticaire est le meilleur exemple. De nombreuses substances peuvent le provoquer. Il faut pratiquer des tests intradermiques pour déterminer l'antigène causal (ne pas oublier la trousse de réanimation!).

Type II : dans ce cadre, on range l'érythème polymorphe, la nécrolyse épidermique (fatale dans 30 % des cas!) le pemphigus et l'érythème pigmenté fixe. Les barbituriques, les butazolidés et la pénicillamine sont souvent en cause.

Type III : ici se classent la maladie sérique, les vascularites leucocytoclastiques avec leur localisation d'abord déclive, les syndromes « lupus-like », dus notamment à l'hydralazine, aux sulfamidés, à la griséofulvine ou aux UV, enfin l'érythème noueux (contraceptifs oraux, sulfamidés, sels d'or) à traiter par de l'acide acétylsalicylique.

Type IV : outre les vascularites mononucléées et le purpura pigmentaire de Schamberg, la pathologie la plus fréquente est la dermatite immunologique de contact ou eczéma, dont les étiologies sont innombrables. Les médicaments y occupent une bonne place. La dermatite peut être primaire ou photo-allergique (dans ce cas la substance devient allergisante après son irradiation par des UV). Le diagnostic étiologique se pose par des tests épicutanés permettant de détecter l'antigène causal.

Au vu de tous les problèmes qu'ils peuvent provoquer, évitons donc de prescrire des médicaments à la légère!

⁽¹⁾ Professeur, Université de Liège, Clinique dermatologique.

Néphrotoxicité médicamenteuse

P. H. LAMBERT⁽¹⁾

Les mécanismes impliqués dans les néphropathies faisant intervenir des médicaments sont très complexes. Les cibles en sont surtout le tissu interstitiel, ensuite les tubes et les glomérules. Parmi les médicaments en cause, on retrouve notamment l'ampicilline, la méthicilline, la

⁽¹⁾ Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse.