

RÉACTIONS CUTANÉES INDÉSIRABLES AUX ANTIDÉPRESSEURS

C. BRAHAM (1), P. PAQUET (2), W. PITCHOT (3), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (4, 5), G.E. PIÉRARD (6)

RÉSUMÉ : Par la fréquence de leur emploi dans la population, les antidépresseurs tiennent une place importante dans la prévalence globale des effets secondaires cutanés des médicaments. La diversité des présentations cliniques est grande, tout comme l'est la gravité des lésions cutanées. La morbidité peut être sévère, mais le pronostic vital est rarement entamé.

Les réactions cutanées aux médicaments font partie des effets secondaires indésirables les plus fréquemment rencontrés (1). L'implication des antidépresseurs n'est pas rare puisque la prévalence est de l'ordre de 2 à 5 % (2, 3). Cette situation est influencée par la fréquence de la prise de ces médicaments dans la population. Tous les antidépresseurs peuvent causer du prurit, un exanthème, une urticaire ou un érythème pigmenté fixe, tandis que d'autres réactions sont plus spécifiques de certains de ces médicaments (tableau I). Bien que la plupart des toxidermies liées aux antidépresseurs aient une évolution bénigne, des réactions plus sévères comme le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell ont été rapportées (4-6). La fréquence des toxidermies est plus grande chez la femme, le sujet âgé, le patient polymédicamenté ou souffrant d'une pathologie grave (7).

RÉACTIONS LES PLUS FRÉQUENTES

L'exanthème maculo-papuleux est la toxidermie la plus fréquente apparaissant habituellement dans les deux semaines qui suivent l'instauration du traitement en cas de première prise, ou en 48 heures en cas de réintroduction (1). L'éruption débute souvent sur le tronc pour s'étendre à tout le corps en 3 à 5 jours. Le diagnostic différentiel principal est une éruption virale. Bien que la pathogénèse reste imprécise, une hypersensibilité de type IV semble en être responsable (1, 6).

Une autre réaction souvent rencontrée est l'urticaire, avec ou sans angioedème. L'éruption survient quelques heures à quelques jours après la prise médicamenteuse sous forme de papules prurigineuses confluentes, disparaissant en

ADVERSE CUTANEOUS REACTIONS TO ANTIDEPRESSANTS
SUMMARY : Due to the widespread usage of antidepressants by the population, they represent a class of drugs which is at high risk for cutaneous side effects. The diversity in the clinical presentations is large. The variability in their severity is large as well. Morbidity may be quite severe, but the vital prognosis is rarely affected.

KEYWORDS : Antidepressant - Psychotropic drug - Skin - Drug reaction

TABLEAU I. RÉACTIONS CUTANÉES DUES AUX ANTIDÉPRESSEURS.

Pathologies	Médicaments	
Photosensibilité	Tricycliques	Isocarboxazide
	ISRS	Amoxapine
	Phénelzine	Trazodone
	Maprotiline	
Alopécie	ISRS	Venlafaxine
	Lithium	Trazodone
	Désipramine	Bupropion
	Imipramine	Mirtazapine
	Nortriptyline	Amoxapine
	Clomipramine	Nefazodone
Erythème polymorphe	Fluoxétine	Bupropion
	Paroxétine	
Stevens-Johnson Lyell	Bupropion	Amoxapine
Syndrome d'hypersensibilité	Désipramine	Amitriptyline
	Imipramine	
Vasculite	Maprotiline	Trazodone
Eruption acnéiforme	Desipramine	Clomipramine
	Protriptyline	Imipramine
	Nortriptyline	Maprotiline
	Amitriptyline	ISRS
	Doxépine	Venlafaxine
	Trimipramine	Bupropion
	Nefazodone	Mirtazapine
Eruption psoriasiforme	Fluoxétine	Venlafaxine
	Citalopram	Mirtazapine
Dermatite séborrhéique	Fluoxétine	Venlafaxine
	Fluoxamine	Mirtazapine
	Paroxétine	
Hyperhidrose	Nortriptyline	Phénelzine
	Clomipramine	Bupropion
	Maprotiline	

quelques heures pour réapparaître sur d'autres zones du tégument. La réaction est médiée par une hypersensibilité de type I et les lésions régressent rapidement à l'arrêt du traitement. Un œdème de Quincke peut accompagner l'urticaire et a été rapporté suite à la prise de paroxétine, des tricycliques, de maprotiline, et de trazodone (6).

L'érythème pigmenté fixe peut être associé à la prise de tout antidépresseur, mais plus particulièrement à la nefazodone (non commercialisée en Belgique) (7). Il débute par un prurit localisé et une sensation de brûlure précédant

(1) Assistant clinique, (4) Chef de Service, CHR hutois, Service de Dermatologie, Huy.

(2) Maître de Conférences, Chercheur qualifié, (5) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire, (6) Chargé de Cours, Chef de Service, Université de Liège, Service de Dermatopathologie.

(3) Chef de Clinique associé, Service de Psychiatrie et de Psychologie médicale.

l'apparition d'une ou plusieurs macules érythémato-violacées. Les lésions peuvent devenir vésiculeuses ou bulleuses et atteindre les muqueuses. Elles régressent en quelques jours, laissant une macule hyperpigmentée. Elles réapparaissent aux mêmes endroits en cas de réintroduction du médicament (1).

PHOTOSENSIBILITÉ

Quelques antidépresseurs dont les tricycliques et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine sont photosensibilisants (6). Ils peuvent induire des réactions phototoxiques au cours desquelles un érythème, un œdème et des bulles apparaissent quelques heures après l'exposition aux ultraviolets. Ils sont également responsables de réactions photoallergiques survenant 5 à 21 jours après la première prise. Il s'agit d'une éruption érythémateuse, œdémateuse ou eczématiforme, débordant les zones exposées (1, 8). Si le traitement ne peut être stoppé, une photoprotection et un évitement solaire sont indispensables. Une pigmentation gris-bleu de la peau photoexposée peut survenir lors de la prise de divers antidépresseurs incluant l'amitriptyline, la clomipramine, la désipramine et l'imipramine (9, 10).

ALOPÉCIE

Les sels de lithium ainsi que de nombreux autres antidépresseurs peuvent être responsables d'une alopécie diffuse et non cicatricielle. Elle débute le plus souvent quelques mois après l'instauration du traitement sous forme d'un effluvium télogène généralement réversible à l'arrêt du traitement (11-15).

RÉACTIONS PLUS SÉVÈRES

Certaines pathologies cutanées comme le psoriasis, l'acné, la dermite séborrhéique ou l'hyperhidrose peuvent être provoquées ou aggravées par certains antidépresseurs (tableau I).

L'érythème polymorphe se présente en cocardes papuleuses, vésiculo-bulleuses ou purpuriques touchant le plus souvent les extrémités, avec ou sans atteinte muqueuse. Cette éruption, accompagne fréquemment une infection virale (herpès, mycoplasme, ...). Un médicament est cependant parfois rapporté comme l'agent causal. La fluoxétine, la paroxétine et le bupropion ont été ainsi impliqués (6). Le bupropion (Zyban®), est utilisé pour faciliter l'arrêt du tabagisme, mais il a été initialement développé

comme antidépresseur et est disponible comme tel aux Etats-Unis.

Le syndrome de Stevens-Johnson se caractérise par des macules purpuriques évoluant en bulles nécrotiques. Il comporte une atteinte muqueuse (buccale, génitale et oculaire) et cutanée plus sévère que l'érythème polymorphe. Il est accompagné de signes généraux importants (1, 6). L'origine médicamenteuse est fréquente. Bien que les antidépresseurs ne soient pas souvent incriminés, l'association au bupropion a été décrite (7). L'examen histologique révèle une nécrose épidermique massive soulignée d'un infiltrat lymphoïde abondant (16).

La nécrolyse épidermique toxique est un syndrome cutané grave caractérisé par une nécrose aiguë de l'épiderme atteignant plus de 30 % de la surface cutanée. L'étiologie est quasi toujours médicamenteuse (4). Les médicaments les plus souvent en cause sont les sulfamidés, les AINS, les antiépileptiques et les antibiotiques (quinolones, aminopénicillines, céphalosporines et l'alloputinol) avec un délai d'apparition de 10 à 20 jours en cas de première prise (1). En ce qui concerne les antidépresseurs, l'amoxapine a été incriminée (17). Ce tricyclique commercialisé aux Etats-Unis n'est cependant pas disponible en Belgique. La prise en charge d'un patient atteint d'une nécrolyse épidermique toxique doit se faire dans une unité de grands brûlés afin de rétablir la balance hydro-électrolytique et de prévenir les infections qui conditionnent souvent le pronostic.

Le syndrome d'hypersensibilité est caractérisé par un rash maculo-papuleux, une altération de l'état général avec fièvre et une atteinte hépatique. Il survient généralement 1 à 8 semaines après le début du traitement (1). Les médicaments le plus souvent responsables sont les antiépileptiques, mais certains tricycliques (désipramine, amitriptyline et imipramine) ont également été mis en cause (6, 18).

Une vasculite reconnue par un purpura palpable peut survenir 1 à 3 semaines après le début de la prise de maprotiline ou de trazodone (14, 19). L'examen histologique révèle une inflammation et une nécrose des parois vasculaires. Ce purpura peut s'accompagner de signes généraux (fièvre, arthralgies).

CONCLUSION

L'établissement du lien de causalité entre une réaction cutanée et un médicament est une démarche difficile, basée d'une part sur l'histoire du patient et le délai d'apparition des lésions et d'autre part, sur la connaissance de cas

semblables décrits dans la littérature (4). Lorsqu'un antidépresseur est suspecté, il est préférable d'interrompre le traitement et de le remplacer par un antidépresseur d'une autre classe dans la mesure du possible et en fonction de la sévérité de la réaction cutanée. Cependant, des médicaments de classes différentes peuvent partager une portion moléculaire en commun. Si la réaction médicamenteuse est dirigée contre cette structure sub-moléculaire, le processus ne sera pas contrôlé par le changement de médicament (20).

RÉFÉRENCES

1. Fumal I, Sriha B, Paquet P, et al.— Les toxidermies iatrogènes, une rançon de la quête de la santé. *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 583-591.
2. Warnock JK, Knesevich JW.— Adverse cutaneous reactions to antidépresseurs. *Am J Psychiatry*, 1988, **145**, 425-430.
3. Garnis-Jones S.— Dermatologic side effects of psychopharmacologic agents. *Dermatol Clin*, 1996, **14**, 503-508.
4. Paquet P.— Les médicaments responsables de nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell). *Thérapie*, 1993, **48**, 133-139.
5. Stern RS, Steinberg LA.— Epidemiology of adverse cutaneous reactions to drugs. *Dermatol Clin*, 1995, **13**, 681-688.
6. Warnock JK and Davis W.— Adverse cutaneous reactions to antidépresseurs. *Am J Clin Dermatol*, 2002, **3**, 329-339.
7. Mac Morran WS, Krahn LE.— Adverse cutaneous reactions to psychotropes. *Psychosomatics*, 1997, **38**, 413-422.
8. Harth Y, Rapoport M.— Photosensitivity associated with antipsychotics, antidépresseurs, and anxiolytiques. *Drugs Saf*, 1996, **14**, 252-259.
9. Hashimoto K, Joselow SA, Tye MJ.— Imipramine hyperpigmentation : a slate-gray discoloration caused by long-term imipramine administration. *J Am Acad Dermatol*, 1991, **25**, 357-361.
10. Ming ME, Bhawan J, Stefanato CM, et al.— Imipramine-induced hyperpigmentation: four cases and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol*, 1999, **40**, 159-166.
11. Gupta S, Major LF.— Hair loss associated with fluvoxamine use. *Am J Psychiatry*, 1996, **153**, 581-582.
12. Warnock JK, Sieg K, Willsie D, et al.— Drug-related alopecia in patients treated with tricyclic antidépresseurs. *J Nerv Ment Dis*, 1991, **179**, 441-442.
13. Parameshwar E.— Hair loss associated with fluvoxamine use. *Am J Psychiatry*, 1996, **153**, 581-582.
14. Kimiyai-Asadi A, Harris JC, Nouzari HC.— Critical overview : Adverse cutaneous reactions to psychotropic medications. *J Clin Psychiatry*, 1999, **60**, 714-725.
15. Pitchot W, Anseau M.— Venlafaxine-induced hair loss. *Am J Psychiatry*, 2001, **158**, 1159-1160.
16. Paquet P, Piérard GE.— Erythema multiforme and toxic epidermal necrolysis : a comparative study. *Am J Dermatopathol*, 1997, **19**, 127-132.
17. Camisa C, Grives C.— Amoxapine : a cause of toxic epidermal necrolysis ? *Arch Dermatol*, 1983, **119**, 709-710.
18. Milonis HJ, Skopelitou A, Elisaf MS.— Hypersensitivity syndrome caused by amitriptyline administration. *Postgrad Med J*, 2000, **76**, 361-363.
19. Mann SC, Walker MM, Messenger GG, et al.— Leucocytoclastic vasculitis secondary to trazodone treatment. *J Am Acad Dermatol*, 1984, **10**, 669-670.
20. Paquet P, Jacob E, Damas P, et al.— Recurrent fatal drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) following putative β -lactam cross-reactivity : case report and scrutiny of antibiotic imputability. *Crit Care Med*, sous presse.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège