

Intoxication au céliprolol : à propos de deux cas

Celiprolol Poisoning: Two Case Reports

Olivier Roussel,¹ Alexis Burnod,² Martine Perrin,¹ Hafid Belhadj-Tahar,³ Didier Delaitre⁴ et Nouredine Sadeg⁵

- 1 Institut de Recherche Criminelle de la Gendarmerie Nationale, Centre Technique de la Gendarmerie Nationale, Rosny-sous-Bois, France
- 2 Unité Urgences Médicales, Centre Hospitalier René Dubos, Pontoise, France
- 3 Groupe Santé Recherche, Toulouse, France
- 4 Unité Médico-Judiciaire, Centre Hospitalier René Dubos, Pontoise, France
- 5 Laboratoire Claude Bernard, Centre Hospitalier René Dubos, Pontoise, France

Texte reçu le 28 juin 2004 ; accepté le 8 novembre 2004
Cas notifiés au Laboratoire Aventis France, le 29 avril 2004

Mots clés : céliprolol, β -bloquant, bromazépam, intoxication

Keywords: celiprolol, β -adrenoreceptor antagonist, bromazepam, poisoning

Introduction

Le céliprolol (figure 1) est un β -bloquant β_1 -cardiosélectif, β_2 -agoniste, faiblement α_2 -bloquant, avec ou sans pouvoir agoniste partiel selon les auteurs.^[1-4] Il est prescrit comme anti-hypertenseur ou en prophylaxie des crises d'angor d'effort.

Jusqu'à présent nous ne disposons que de très peu de

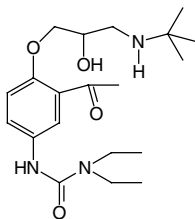


Fig. 1. Formule développée du celiprolol.

données toxicologiques cliniques et analytiques sur le céliprolol, les intoxications aux bêtabloquants étant parfois décrites comme asymptomatiques.^[5] Dans cet article, nous rapportons deux cas d'intoxication au céliprolol, en association avec d'autres toxiques. Lors de l'observation du premier cas, des signes cliniques non attendus ont pu être observés. Le second cas, d'issue fatale, amène à discuter de la bonne tolérance (évoquée par Witchitz)^[3] aux intoxications par les β -bloquants en général et celles par céliprolol en particulier.

Observation N°1

Le 23 mai au matin, madame C, 67 ans, est amenée aux urgences du Centre Hospitalier de Pontoise, par son mari, pour l'hospitaliser en psychiatrie suite à un nouveau surdosage médicamenteux (le 4^{ème} depuis 2002). Le délai de prise en charge après la prise des médicaments est estimé à 14 heures au maximum. Dans ses antécédents, il est noté une maladie sinusale stabilisée par un pacemaker, une sigmoïdite (d'où une colectomie segmentaire) et une psychose avec délire de persécution. La patiente présente des tendances suicidaires. Le traitement journalier à l'admission est composé de Célectol[®] (200 mg de céliprolol) en deux prises, Loxen20[®] (nicardipine) en deux prises et Lexomil[®] (6 mg de bromazépam) en trois prises.

Aux urgences, la patiente perd connaissance brutalement en se levant de son siège, sa chute lui occasionne un traumatisme crânien, elle est en arrêt cardiorespiratoire. Rapidement après le début de la réanimation, l'activité cardiaque reprend. La patiente recouvre totalement sa conscience après 5 minutes (Glasgow 15). L'examen clinique retrouve une dépression respiratoire (bradypnée chiffrée à FR < 9) et une pâleur cutanée prononcée.

L'électrocardiogramme montre un élargissement du complexe QRS à 0,12.

Les résultats biologiques se révèlent normaux, en particulier la gazométrie, la glycémie, les bilans hydroélectrolytique, rénal et enzymatique musculaire. Le bilan toxicologique montre une alcoolémie à 0,61 g/L et la présence de benzodiazépines dans les urines. Le céliprolol est décelé dans les urines en grande quantité (au-delà de la limite supérieure de quantification de la méthode). L'analyse du sérum par chromatographie liquide haute performance permet l'estimation d'une concentration indicative de bromazépam supérieure à 24 mg/L, de céliprolol à 0,6 mg/L. La nicardipine n'a pas été détectée, vraisemblablement à cause de sa concentration inférieure au seuil de détection. L'identité du céliprolol a été confirmée par chromatographie gazeuse avec détection par spectrométrie de masse (figure 2).

D'un point de vue thérapeutique, le bicarbonate de sodium

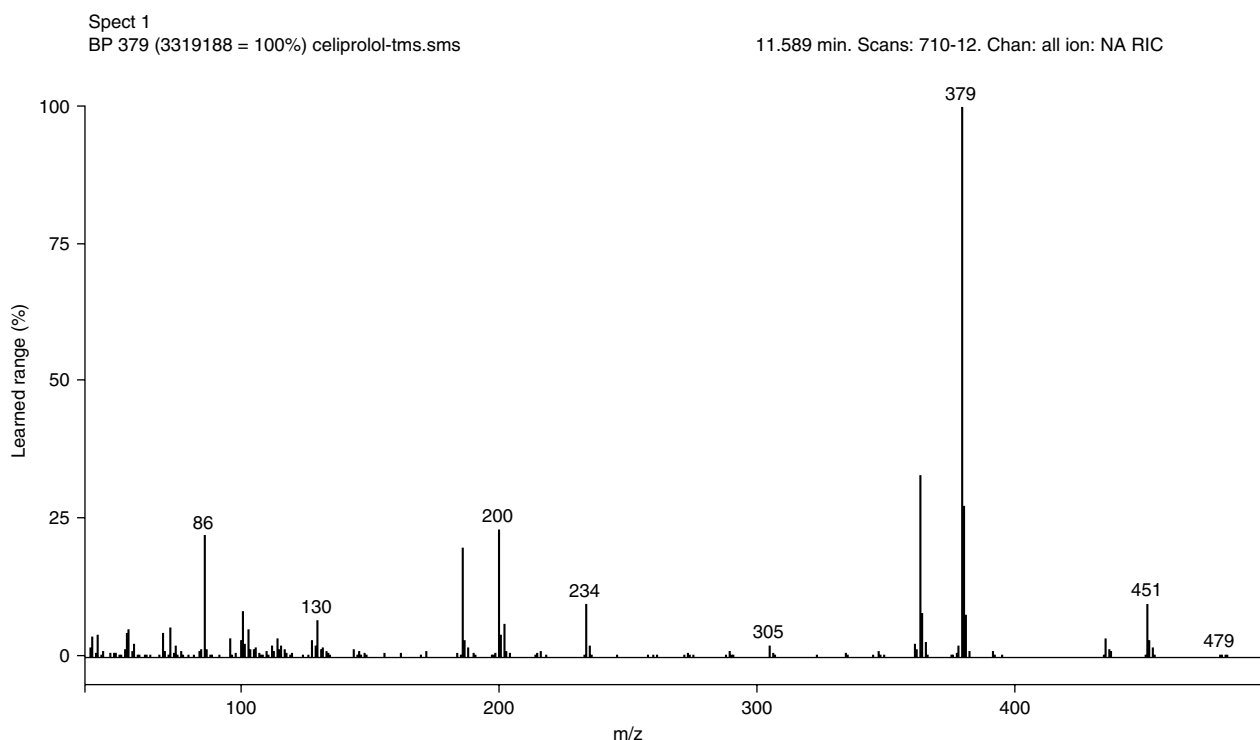


Fig. 2. Spectre du céliprolol obtenu avec le Saturn 2100 T.

à 84 pour mille administré à la patiente, a pour effet de normaliser l'électrocardiogramme. La tension artérielle et la fréquence pulmonaire sont surveillées jusqu'à sa sortie du service.

Observation N°2

Le 18 mars 2004 au matin, Monsieur T, 66 ans, est retrouvé mort dans son véhicule. La mort est estimée à moins de 4 heures avant l'examen. Lors de celui-ci, du sang périphérique, des urines et des résidus de vomissements sont recueillis. Une alcoolémie à 0,46 g/L est retrouvée ainsi que, par analyse par chromatographie liquide haute performance, de la zopiclone dans les urines et dans les vomissements, du céliprolol dans les urines, dans le sang (estimé à 4,5 mg/L) et dans les résidus. L'identité du céliprolol est confirmée par chromatographie gazeuse associée à une spectrométrie de masse (figure 2).

Discussion

Observation N°1

L'imprégnation alcoolique ne peut expliquer à elle seule la perte de connaissance. La syncope est imputable à l'intoxication

mixte par le bromazépam et le céliprolol, en présence d'alcool. Le taux de bromazépam, plus de 24 mg/L, est en faveur d'une prise massive,^[6] ce qui expliquerait l'hypotension et la dépression respiratoire potentialisées par la prise concomitante d'alcool. La présence de céliprolol dans les urines et le plasma, alors qu'un élargissement du complexe QRS et une dépression respiratoire ont été observés, incite à considérer une implication de ce β -bloquant. Notre recherche bibliographique n'a pas permis la collecte de publications traitant d'intoxication au céliprolol mais, dans notre cas, son implication peut être discutée selon plusieurs arguments :

Nous n'avons pas trouvé d'indication sur les concentrations thérapeutiques et toxiques du céliprolol, exception faite d'un seuil thérapeutique à 1 mg/L^[7] sans précision sur sa nature or les autres données pharmacocinétiques collectées sont contradictoires, en particulier la demi-vie de 4 à 6 heures^[1,2,5] ou 24 heures.^[3] La présence de céliprolol dans les urines et dans le sang confirme uniquement son absorption. En considérant que la concentration a été déterminée 14 heures au maximum après la prise, soit près de 3 demi-vies,^[1,2,5] la dose ingérée peut être estimée à plus de 1000 mg (figure 3).

L'élargissement du complexe QRS à 0,12 est caractéristique d'un effet stabilisant de membrane.^[9] Or, le pouvoir stabilisant de membrane n'est pas ou peu décrit dans la littérature^[1,3] pour

le céliprolol, souvent même, le céliprolol est décrit comme ne présentant pas d'effet stabilisant de membrane aux concentrations thérapeutiques. L'effet de stabilisation des membranes est confirmé par la normalisation du complexe QRS après injection de bicarbonate de sodium (traitement de la stabilisation membranaire).^[9] Seul un pouvoir stabilisant du céliprolol peut expliquer l'observation. Il reste important de noter qu'après la sortie des urgences et en l'absence de nouvelle injection de bicarbonate, le complexe QRS s'élargit de nouveau pour atteindre 0,12 vers 22 heures. Cette nouvelle information est en faveur d'une activité prolongée du céliprolol.

Lors d'intoxications volontaires ou non, l'alcool, les benzodiazépines et les β -bloquants sont assez fréquemment associés.^[10,11] Or, les benzodiazépines et les β -bloquants font partie des principales substances responsables d'hypotension orthostatique. La prise concomitante de ces molécules, dont l'effet a été potentialisé par l'alcool (par son action vasodilatatrice) avec la nicardipine (inhibiteur des canaux calciques) en concentration résiduelle, a conduit à une chute dramatique de la post-charge et du désamorçage de la pompe cardiaque. La stimulation électrique induite par le pacemaker devenait soudain inefficace en raison de l'hypoperfusion myocardique : la patiente était inerte, blême, en arrêt cardiorespiratoire. Il est à signaler que Waxman et al. ont

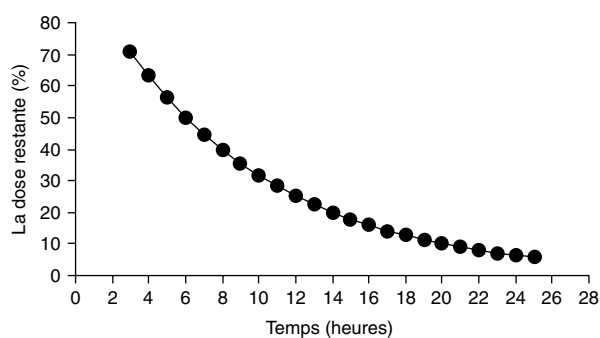


Fig. 3. Concentration relative du céliprolol en fonction du temps. Cette concentration est déduite de la pharmacocinétique de ce produit avec une demi-vie fixée à 6 heures (% Do = $\exp[-0,116 * \text{temps}]$).

Méthode d'estimation de la dose ingérée : la dose ingérée est déduite de la formule proposée par Belhadj-Tahar et al.^[8] :

$$DI = Ct * [Vd/Bd] * Pd / [\% DR]$$

où : DI = dose ingérée ; Ct = concentration du céliprolol à un temps donné ; [Vd/Bd] = constante = 6 ; Vd = volume de distribution (4,5 L/kg) ; Bd = biodisponibilité (0,75) ; Pd = poids corporel ; % DR = % de dose restante (voir figure 2).

Exemple d'application :

1. cas n°1 :

[Céliprolol]H14 = 0,6 mg/L et Pd = 60 kg

$$DI = 0,6 * 6 * 60 / 0,2 = 1080 \text{ mg}$$

2. cas n°2 :

[Céliprolol]H4 = 4,5 mg/L et Pd = 70 kg

$$DI = 4,5 * 6 * 70 / 0,56 = 3375 \text{ mg.}$$

rapporté un autre cas similaire d'arrêt cardiaque lors d'une intoxication associant le propranolol et le vérapamil chez un jeune homme porteur d'un pacemaker.^[12]

Après la syncope, les valeurs de pression artérielle se sont rapidement normalisées (125/73 mmHg), ce qui est en faveur d'une correction par le stimulateur cardiaque. Celui-ci a, d'ailleurs, sans doute masqué les autres signes d'intoxication comme la bradycardie et le choc cardiogénique. En effet, les électrocardiogrammes signent l'entraînement permanent du cœur par le pacemaker, pendant toute la surveillance menée aux urgences. Le cœur n'a repris une activité autonome qu'après l'administration de bicarbonate de sodium. Le stimulateur cardiaque a ainsi possiblement participé à la sauvegarde de la malade en relançant le rythme aussitôt après le rétablissement de la post-charge. Ce phénomène ayant déjà été décrit par d'autres auteurs.^[5] Finalement, il conviendra de retenir le céliprolol comme participant activement à cette intoxication. Lui seul peut avoir initié une stabilisation membranaire, même si cet effet a été soit potentialisé par la benzodiazépine, l'alcool et/ou la nicardipine soit amplifié par un surdosage. Dans tous les cas, le phénomène a été assez puissant pour que, pendant le séjour aux urgences, le stimulateur cardiaque n'ait pas pu corriger l'élargissement du complexe QRS sans l'administration de bicarbonates. Le fait que, pendant quasiment toute cette période, le cœur n'ait été entraîné que par le pacemaker indique aussi l'intensité de l'atteinte cardiaque. En l'absence de données toxicocinétiques sur cette molécule, sa concentration plasmatique n'est extrapolée qu'à partir de la pharmacocinétique à des doses thérapeutiques (figure 4). Ceci d'autant plus que l'effet observé est sûrement dû au céliprolol qui a été potentialisé par le bromazépam, la nicardipine résiduelle et l'alcool.

Observation N°2

Cette possible intoxication médicamenteuse peut être rapprochée du cas précédent, en raison de la similarité de l'association : alcool, benzodiazépine (ou assimilé) et céliprolol. De nouveau, le taux d'alcoolémie (0,46 g/L) ne peut expliquer à lui seul la mort toxique de M. T. Le décès est plus vraisemblablement imputable à une intoxication au céliprolol en présence de zopiclone et d'alcool.

L'implication directe de la zopiclone peut être rapidement écartée pour plusieurs raisons :

Cette molécule est moins toxique que les benzodiazépines vraies et, en cas de surdosage isolé en zopiclone, seule une dépression du système nerveux central est observée.^[5] L'état de la victime varie de la somnolence au coma. Dans ce type de mono-intoxication, l'évolution a toujours été favorable.^[5]

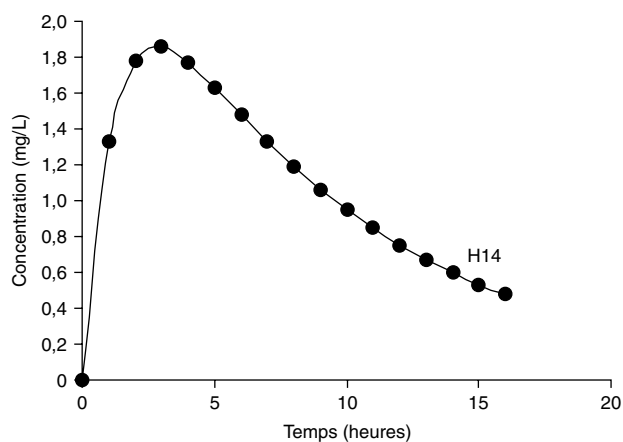


Fig. 4. Modélisation de la toxicocinétique du céliprolol après une prise de 1080 mg.

Kuntze et al. ont décrit un usage excessif de zopiclone à plus de 337,5 mg par jour (soit 45 comprimés par jour) en association avec de l'alcool, sans effet indésirable.^[13]

Finalement, si la zopiclone seule ne permet pas d'expliquer le décès, elle a pu potentialiser, avec l'alcool, les effets toxiques du céliprolol chez une personne relativement âgée et présentant un lourd antécédent de tumeur bronchique avec probablement des séquelles médiastinales liées au traitement néoplasique.

Si aucun cas documenté d'intoxication mortelle au céliprolol n'a pu être retrouvé, les β -bloquants ont une toxicité commune. Et comme nous l'avons envisagé dans le cas clinique précédent, le céliprolol n'est pas dénué d'un effet stabilisant de membrane. Les β -bloquants possédant cette propriété sont les plus toxiques.^[2] La mort peut survenir par choc cardiogénique même si, selon Witchitz, l'intoxication est bien tolérée.^[3]

La prise massive de céliprolol est confirmée par la présence de céliprolol dans les vomissements, une concentration plasmatique de près de 4,5 mg/L, soit 4 fois et demi supérieure au « seuil thérapeutique ». La dose ingérée et absorbée est estimée à près de 3,3 g (figure 3).

Comme toujours dans les contextes d'intoxication par mélange de substances, il est difficile d'exclure ou d'inclure la participation aux effets ou la potentialisation de ceux-ci par les autres produits. Vraisemblablement, en absence de céliprolol, la victime aurait survécu à cet épisode. En l'absence d'autres raisons possibles et envisageables, le médecin a conclu à une mort par ingestion de toxiques, le céliprolol ayant provoqué un arrêt cardiaque.

Cet arrêt cardiaque ne survient que 3 à 4 heures après l'ingestion et coïncide très probablement avec le pic plasmatique (figure 3). Pendant cette période, l'activité physiologique de clairance a

continué normalement comme en témoigne la présence dans les urines de céliprolol et de zopiclone.

Conclusion

Ces deux cas montrent l'imputabilité du surdosage au céliprolol dans l'arrêt cardiaque chez des sujets de plus de soixante ans et porteurs de cardiopathies stabilisées (par pacemaker et/ou par médicaments). Ces arrêts cardiaques sont liés à l'effet stabilisateur membranaire du céliprolol survenant lors de l'effondrement brutal de la post-charge par les vasodilatateurs (alcool, benzodiazépines et autres). Le traitement symptomatique de l'une de ces intoxications non fatale, a consisté en une mise en décubitus et l'apport d'ions bicarbonates pour rétablir la balance électrolytique transmembranaire pour tenter de s'opposer à l'effet stabilisateur du céliprolol.

Références

- Borchard U. Pharmacological properties of β -adrenoceptor blocking drugs. *J Clin Bas Cardiol* 1998; 1: 5-9
- ((Author: please provide full access date)) Bhavin D, Amit S, Pranav D. Recent and old facts about β -blockers. *Bombay Hospital Journal* 2002; 44 (1) [online]. Available from URL: http://bhj.org/journal/2002_4401_jan/review_56.htm
- Witchitz S. Bêtabloqueurs : traité de cardiologie. Paris : Elsevier, 2001
- Noboru T. Vasodilating-adrenoceptor blockers as cardiovascular therapeutics. *Pharmacol Ther* 2003; 100: 215-34
- Love JN, Litovitz TL, Howell JM, et al. Characterization of fatal beta blocker ingestion: a review of the American Association of Poison Control Centers data from 1985 to 1995. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35 (4): 353-9
- Michaud K, Romain N, Giroud C, et al. Hypothermia and undressing associated with non-fatal bromazepam intoxication. *Forensic Sci Int* 2001; 124 (2-3): 112-4
- Flanagan RJ. Guidelines for the interpretation of analytical toxicology results and unit of measurement conversion factors. *Ann Clin Biochem* 1998; 35: 261-7
- Belhadj-Tahar H, Maignan C, Caram E, et al. Intoxication au paraquat : discordance entre pronostic et évolution à propos d'un cas [abstract]. IX^{ème} Congrès de Société Française de Toxicologie analytique ; La Cluzaz ; 2001 mars 12-16. *Ann Toxicol Analytique* 2001; XIII (2): 146-7
- Gerard JL, Lehoux P, Lepage O. Intoxications graves par les cardiotropes : conférences d'actualisation. Paris : Elsevier, 2002: 555-71
- Love JN, Howell JM, Litovitz TL, et al. Acute beta blocker overdose: factors associated with the development of cardiovascular morbidity. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000; 38 (3): 275-81
- Reith DM, Dawson AH, Epid D, et al. Relative toxicity of beta blockers in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996; 34 (3): 273-8
- Waxman AB, White KP, Trawick DR. Electromechanical dissociation following verapamil and propranolol ingestion: a physiologic profile. *Cardiology* 1997; 88 (5): 478-81
- Kuntze MF, Bullinger AH, Mueller-Spahn F. Excessive use of zopiclone: a case report [letter]. *Swiss Med Wkly* 2002; 132: 523

Correspondance et offprints : *Olivier Roussel*, Centre Technique de la Gendarmerie Nationale, Institut de Recherche Criminelle de la Gendarmerie Nationale, 1 boulevard Théophile Sueur, 93110 Rosny-sous-Bois, France.
E-mail : tox.ircgn@gendarmerie.defense.gouv.fr

Toxidermie photodistribuée induite par les inhibiteurs de la pompe à protons

Photodistributed Cutaneous Drug Reaction Induced by Proton Pump Inhibitors

Nadia Raison-Peyron,¹ Haai Bid Co Minh,¹ Jean-Louis Peyron,¹ Pascal Demoly² and Bernard Guillot¹

1 Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Eloi, Montpellier, France

2 Service d'Allergologie, Hôpital Arnaud de Villeneuve, CHU Montpellier, Montpellier, France

Texte reçu le 29 avril 2004 ; accepté le 9 novembre 2004

Cas notifié au CRPV de Montpellier, le 5 octobre 2002

Mots clés : toxidermie, inhibiteurs de la pompe à protons, éruption photodistribuée, syndrome de Gougerot-Sjogren

Keywords: cutaneous drug reaction, proton pump inhibitors, photodistributed eruption, Gougerot-Sjogren syndrome

Introduction

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont des molécules de la famille des benzimidazolés.

L'oméprazole (Mopral®, Zoltum®) est le premier médicament antisécrétoire gastrique IPP à avoir été mis sur le marché en France. Il s'agit du traitement de référence pour le reflux gastro-oesophagien symptomatique, pour le traitement curatif des oesophagites sévères, pour le traitement préventif des rechutes d'oesophagites et pour le traitement d'éradication d'*Helicobacter pylori* en association avec deux antibiotiques.

Nous rapportons un cas de toxidermie récidivante photodistribuée à différents IPP, chez une femme atteinte d'une gastrite sévère à *H. pylori* et d'un syndrome de Gougerot-Sjogren.

Observation

Une femme de 56 ans, d'origine caucasienne, vivant en Guadeloupe, aux antécédents de syndrome de Gougerot-Sjogren

(arthralgies, syndrome sec orculo-buccal) depuis 3 ans, était traitée à trois reprises depuis janvier 2002 pour une gastrite érythémateuse sévère (avec métaplasie intestinale) à *H. pylori*. A chaque fois, elle recevait un traitement associant un ou deux antibiotiques et un IPP. Dès le premier traitement par clarithromycine (Naxy 50®) 1 cp/jour, ceftodoxime (Orelox®) 1cp/jour pendant 7 jours et oméprazole (Mopral 20®) 2 cp/jour pendant 1 mois, elle présentait au 15e jour du traitement des lésions érythématosquameuses, prurigineuses, à bordure annulaire infiltrée, siégeant sur les membres supérieurs, inférieurs et le décolleté. Celles-ci ne régressaient qu'un mois après l'arrêt de l'oméprazole qui n'avait pas été interrompu lors de la survenue de l'éruption. Elle faisait une poussée identique en mars 2002, 8 jours après un nouveau traitement associant ofloxacine (Oflocet 200®) 2 cp/jour pendant 10 jours et rabéprazole (Pariet 20®) 2 cp/jour pendant 1 mois. Les lésions ont régressé en 2 mois. A distance de l'éruption, les antibiotiques étant suspectés en premier lieu, elle avait des tests de provocation orale aux quatre antibiotiques qui se révélaient négatifs. Elle recevait en juillet 2002 un nouveau traitement associant clarithromycine (Naxy 500®) 1 cp/jour, amoxicilline (Clamoxyl 500®) 4 cp/jour pendant 7 jours et ésoméprazole (Inexium 40®) 2 cp/jour pendant sept jours puis Inexium 20® 1 cp/jour pendant 2 mois. Cinq jours après le début de ce traitement, l'éruption récidivait et régressait en 1 mois et demi après arrêt de tout traitement. Les dermo-corticoides (Locoid® crème) étaient inefficaces. La malade signalait qu'elle n'avait aucune éruption pendant les périodes où elle ne prenait pas d'IPP.

Vue en consultation dans le service en septembre 2002, les lésions cutanées étaient toujours présentes et prédominaient nettement sur les zones découvertes, sauf le visage (figure 1). Il n'y avait pas de lésions muqueuses. Le reste de l'examen clinique était sans particularité. La biopsie d'une lésion cutanée montrait des images d'altération vacuolaire de la jonction dermo-épidermique, des corps de nécrose kératinocytaire et une périvasculite lymphocytaire en faveur d'une toxidermie. Le bilan biologique (numération formule sanguine, vitesse de sédimentation, bilan hépatique, fonction rénale) était sans particularité. Il existait des anticorps antinucléaires (au 1/640°) et des anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles de type anti SS-A et anti SS-B positifs (respectivement 25 et 26 UI/mL) témoins du syndrome de Gougerot-Sjogren.

Des tests épicutanés ainsi que des photo-patch tests à tous les médicaments pris, dilués à 30 % dans l'eau et la vaseline ainsi que purs étaient tous négatifs à 48, 72 heures et à 1 semaine.

L'histoire clinique faisant suspecter la responsabilité des IPP dans la survenue de cette toxidermie récidivante, ceux-ci ont été arrêtés définitivement. Par la suite, la patiente a reçu à nou-



Fig. 1. Lésions érythémato-papuleuses des avant-bras.

veau les mêmes antibiotiques associés à de la ranitidine (Azantac®) sans réapparition des lésions cutanées. Aucune récurrence n'était observée 2 ans après l'arrêt des IPP.

Discussion

Malgré la négativité des patch-tests et des photopatch-tests, le diagnostic de toxidermie récidivante à différents IPP a été retenu chez la patiente. Ces derniers étaient les seuls médicaments pris lors des trois épisodes et il n'y a pas eu de récurrence depuis leur remplacement par une autre classe thérapeutique alors que les antibiotiques étaient réintroduits sans problème. L'imputabilité intrinsèque des IPP a été cotée I3 (vraisemblable) selon les critères de la pharmacovigilance française.^[1]

L'éruption cutanée était nettement photodistribuée, prédominant sur le décolleté et les membres chez une patiente vivant en Guadeloupe. Cette patiente avait par ailleurs un syndrome de Gougerot-Sjogren avec présence, à des taux significatifs, d'anticorps anti SS-A, anti SS-B et d'anticorps anti-nucléaires. Celui-ci n'était pas traité par des médicaments systémiques lors de la survenue de l'éruption cutanée, la patiente ayant en particulier une contre-indication à l'utilisation de l'hydroxychloroquine en raison d'une rétinopathie et devant le caractère peu évolutif de la maladie.

Au cours du syndrome de Gougerot-Sjogren, des manifestations dermatologiques peuvent se voir. Des lésions érythémateuses annulaires ont été rapportées, surtout chez les patients d'origine asiatique.^[2-5] Dans un article, la photosensibilité de ces lésions est soulignée.^[5] Cependant, notre patiente n'a jamais présenté ce type de lésions en dehors de la prise de médicaments. Elle vit dans une région de fort ensoleillement et supporte parfaitement les expositions solaires. Le rôle favorisant du syndrome de Gougerot-Sjogren dans la survenue de cette toxidermie

ne peut être formellement éliminé car les réactions cutanées médicamenteuses y seraient plus fréquentes.^[6-8]

Le diagnostic de lupus cutané subaigu aurait pu être évoqué devant le caractère annulaire des lésions avec photosensibilité et présence d'anticorps anti SS-A. Néanmoins, l'évolution favorable à l'arrêt des IPP et l'aspect histologique cutané sont peu en faveur de ce diagnostic. Quant à un lupus induit, aucun cas n'a, à notre connaissance, été rapporté avec cette classe médicamenteuse.

Les IPP sont des molécules de la famille des benzimidazolés. Grâce à leur mécanisme d'action, ils diminuent la sécrétion d'acide au niveau de la cellule pariétale gastrique. Ils peuvent être à l'origine de toxidermies diverses, quoique rarement rapportées dans la littérature. D'après les enquêtes de pharmacovigilance, la prévalence des toxidermies à l'oméprazole est d'environ 0,5 %.^[9] Ce sont surtout des exanthèmes maculo-papuleux, plus rarement des urticaires, des angio-oedèmes et encore moins fréquemment des syndromes de Stevens-Johnson ou de Lyell, des pustuloses exanthématisques aiguës généralisées, des vasculaites, des érythrodermies, des éruptions à type de pityriasis rosé de Gibert, des érythèmes noueux, des syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse.^[9-21] Les réactions photoallergiques n'ont, à notre connaissance, jamais fait l'objet de publications précises mais elles sont citées dans certains articles.^[13] Les réactions croisées entre les différents IPP sont possibles.^[13,18]

Un cas clinique similaire au nôtre a été rapporté en 1999 sans toutefois que le caractère photodistribué des lésions ait été souligné.^[18] Il existait des réactions croisées entre l'oméprazole et le lanzoprazole. Chez notre patiente, il existait des réactions croisées entre l'oméprazole, le rabéprazole et l'ésoméprazole, ce dernier étant l'isomère S de l'oméprazole.

Les effets secondaires cutanés des IPP, quoique rares, méritent d'être connus du fait de leur très grande prescription.

Références

1. Begaud B, Evreux JC, Jouglard J, et al. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. *Thérapie* 1985; 40: 111-8
2. Haimowitz JE, McCauliffe DP, Seykora J, et al. Annular erythema of Sjogren's syndrome in a white woman. *J Am Acad Dermatol* 2000; 4: 1069-72
3. Kawakami T, Saito R. The relationship between facial annular erythema and anti-SSA/Ro antibodies in three East Asian women. *Br J Dermatol* 1999; 140: 136-40
4. Yamagami Y, Ichikawa K, Mukuno A, et al. Recurrent annular erythema in a case of seronegative Sjogren's syndrome. *J Dermatol* 1998; 25: 167-70
5. Tsukazaki N, Wanatabe M, Shimizu K, et al. Photoprovocation test and immunohistological analysis of inducible nitric oxide synthase expression in patients with Sjogren's syndrome associated with photosensitivity. *Br J Dermatol* 2002; 147: 1102-8
6. Katz J, Marmary Y, Livney A, et al. Drug allergy in Sjogren's syndrome [letter]. *Lancet* 1991; 337: 239
7. Tishler M, Paran D, Yaron M. Allergic disorders in primary Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1998; 27: 166-9

8. Antonen JA, Markula KP, Pertovaara MI, et al. Adverse drug reactions in Sjogren's syndrome: frequent allergic reactions and a specific trimethoprim-associated systemic reaction. *Scand J Rheumatol* 1999; 28: 157-9
9. Schneider S, Hebuterne X, Chichmanian RM, et al. Urticaire liée à l'oméprazole. *Gastroenterol Clin Biol* 1994; 18: 534-5
10. Bowlby HA, Dickens GR. Angioedema and urticaria associated with omeprazole confirmed by drug rechallenge. *Pharmacotherapy* 1994; 14: 119-22
11. Natsch S, Vinks MH, Voogt AK, et al. Anaphylactic reactions to proton pump inhibitors. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 474-6
12. Gonzales P, Soriano V, Lopez P, et al. Anaphylaxis to proton pump inhibitors. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2002; 30: 342-3
13. Cockayne SE, Glet RJ, Gawkrödger DJ, et al. Severe erythrodermic reactions to the proton pump inhibitors omeprazole and lansoprazole. *Br J Dermatol* 1999; 141: 173-5
14. Odeh M, Lurie M, Oliver A, et al. Cutaneous leucocytoclastic vasculitis associated with omeprazole. *Postgrad Med J* 2002; 78: 114-5
15. Borrás-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Navarro-Blasco F, et al. Erythrodermia induced by omeprazole. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2001; 39: 219-23
16. Dewerd S, Vaillant L, Machet L, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by lansoprazole [letter]. *Acta Derm Venereol* 1997; 77: 250
17. Cox NH. Acute disseminated epidermal necrosis due to omeprazole [letter]. *Lancet* 1992; 340: 857
18. Lair G, Le Ru Y, Sassolas B, et al. Erythème polymorphe médicamenteux d'évolution subaiguë aux inhibiteurs de la pompe à protons: réactions croisées entre lansoprazole et oméprazole. *La Lettre du Gerda* 1999; 16: 53-4
19. Buckley C. Pityriasis rosea-like eruption in a patient receiving omeprazole [letter]. *Br J Dermatol* 1996; 135: 660-1
20. Ricci RM, Deering KC. Erythema nodosum caused by omeprazole. *Cutis* 1996; 57: 434
21. Baudot S, Milpied-Homsi B, Andres P, et al. Syndrome d'hypersensibilité au lansoprazole. *Thérapie* 1999; 54: 491-2

Correspondance et offprints : *Nadia Raison-Peyron*, Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Eloi, 80 avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier Cedex 5, France.
E-mail : n-raison@chu-montpellier.fr