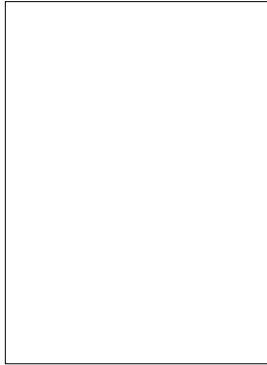


Le diagnostic de l'allergie aux médicaments
John Libbey Eurotext, Paris © 2005, pp. 7-16



1

Diagnostic de l'allergie aux médicaments : place des tests cutanés

JEAN-FRANÇOIS NICOLAS, ISABELLE GUILLOT, FLORENCE COUSIN,
NATHALIE SAAD, AUDREY NOSBAUM, EMILIE BERTHOUX,
ANNE KERHOAS °, AURORE ROZIERES, JACQUES BIENVENU*,
FRÉDÉRIC BERARD

*UF Immunologie Clinique et Allergologie,
* Laboratoire d'Immunologie,
° Service de Pharmacie CHU Lyon-Sud, 69495 Pierre-Bénite Cedex,
INSERM U 503, IFR 128, Tour Pasteur, 20 av. Tony-Garnier, 69007 Lyon*

Les médicaments sont des xénobiotiques qui interagissent avec de nombreux systèmes d'activation cellulaire pour exercer leurs effets thérapeutiques. La pseudo-allergie et l'allergie aux médicaments sont deux effets secondaires majeurs des médicaments, parfois difficiles à différencier, qui impliquent des mécanismes différents [1-3]. Différencier les deux types d'intolérance aux médicaments est d'importance puisque les réactions allergiques peuvent être mortelles alors que les réactions pseudo-allergiques sont parfois sévères mais exceptionnellement fatales.

Terminologie : allergie, pseudo-allergie, intolérance

Les progrès récents réalisés dans la compréhension des réponses immunitaires dirigées contre les molécules chimiques démontrent l'existence de réactions immunes spécifiques d'antigène médicamenteux que l'on appelle « allergène médicamenteux ». Les médicaments se comportent comme des haptènes et ont la propriété d'interagir avec des acides aminés spécifiques portés par des protéines endogènes ou exogènes. Ceci aboutit à la formation d'un médicament immunogène capable d'induire une réponse immunitaire spécifique du médicament [4-6].

Le terme « allergie » doit donc être considéré comme synonyme d'« hypersensibilité » et réservé aux effets secondaires dus aux effecteurs de l'immunité spécifiques c'est-à-dire aux immunoglobulines (Ig) et aux lymphocytes T. Les manifestations qui n'impliquent pas les Ig ou les lymphocytes T correspondent alors aux « pseudo-allergies », que les effets secondaires soient dus à un effet pharmacologique ou non. À titre d'exemple, les urticaires et angio-œdèmes aux AINS et aux inhibiteurs d'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine sont des manifestations anaphylactoïdes non médiées par IgE ; on leur réservera donc le terme d'intolérance aux AINS ou intolérance aux IEC [3].

Il est important de noter qu'un médicament donné peut induire les deux types de réactions : pseudo-allergie et allergie avec une expression clinique proche [1]. Seul le bilan immunologique peut permettre de progresser en individualisant l'existence d'Ig ou de LT spécifique de médicament, ce qui permettra de parler d'allergie. Encore faudrait-il que nous ayons à notre disposition des tests cliniques et biologiques fiables, ce qui n'est pas encore le cas.

Classification de l'allergie aux médicaments

Les manifestations cliniques des allergies aux médicaments (AM) peuvent facilement se classer dans les quatre types d'hypersensibilités de Gell et Coombs [2].

– Les AM de type I mettent en jeu des IgE spécifiques de médicament et sont médiées par le relargage d'amines vaso-actives par les mastocytes et basophiles. Cliniquement, il s'agit du choc anaphylactique, des urticaires et angio-œdèmes

sévères associés à des manifestations systémiques, survenant avec les antibiotiques et les anesthésiques.

– Les AM de type II sont dues à des IgG spécifiques qui peuvent activer le complément et aboutir à une cytotoxicité. À titre d'exemple, les cytopénies médicamenteuses et les pemphigus induits.

– Les AM de type III sont médiées par des complexes immuns circulants (CIC) formés par l'Ig spécifique et le médicament. Ces CIC peuvent précipiter dans la lumière des petits vaisseaux et donner une vasculite touchant différents organes (peau, rein,...). À titre d'exemple, les vascularites leucocytoclasiques et les maladies sériques après prise de médicaments.

– Les AM de type IV impliquent des LT spécifiques de médicament. La présentation des protéines hapténisées par des cellules présentatrices aux LT spécifiques aboutit à leur activation et à la production de cytokines inflammatoires (LT CD4 +) ou à leur fonction cytotoxique (LT CD8 +) ou aux deux. À titre d'exemple, le syndrome de Lyell, la majorité des toxidermies érythémateuses (exanthèmes maculo-papuleux) et les eczémas de contact aux médicaments.

Si l'utilisation de la classification de Gell et Coombs facilite l'analyse des accidents allergiques, il faut néanmoins comprendre que certains accidents sont complexes associant des mécanismes de type différents.

Démarche diagnostique devant une intolérance aux médicaments

Les manifestations cliniques les plus fréquentes de l'intolérance aux médicaments sont à expression cutanéomuqueuse et sont soit de type immédiat soit de type retardé. La question qui est alors posée est de savoir si les accidents correspondent à une allergie (HS immédiate ou retardée) ou à une pseudo-allergie.

La démarche diagnostique est alors la suivante. Les tests cutanés sont au premier plan de cette démarche mais ne peuvent être interprétés qu'en fonction de la clinique.

Les symptômes cliniques lors de l'accident orientent vers le type d'accident : immédiat ou retardé

1. Les patients présentant avec des accidents d'allure allergique dont la survenue est associée à une prise médicamenteuse sont appelés « intolérants ».

2. L'examen clinique des lésions, l'anamnèse et l'interrogatoire permettent alors de les classer en deux catégories selon le type d'accident :

– intolérance de type immédiat : exanthème aigu fugace, urticaire aiguë, œdème segmentaire du visage (encore appelé angioœdème ou œdème de Quincke), choc anaphylactique associant manifestations cutanées, digestives (diarrhée, vomissement), respiratoire (asthme), circulatoire (chute de TA, arrêt cardiaque).

– intolérance de type retardée : toxidermie érythémateuse, exanthème maculopapuleux, érythème pigmenté fixe, érythème polymorphe, syndrome de Stevens Johnson, syndrome de Lyell

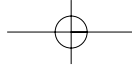
3. L'analyse des critères de pharmacovigilance permet d'établir un score d'imputabilité. Ce score permet de lier l'accident présenté à la prise médicamenteuse, mais ne permet pas la différenciation entre allergie et pseudo-allergie.

Tests cutanés – Prick, test intradermique (IDR), test épicutané (patch-test)

Les tests cutanés représentent actuellement l'étape la plus importante dans le diagnostic de l'allergie aux médicaments [6].

1. Les patients « intolérants de type immédiat » vont subir des tests cutanés cherchant à mettre en évidence une HS immédiate : prick tests et intradermo-réaction lus à 30 minutes. Les médicaments testés sont, soit des formes injectables, soit des formes per os (*per os*) solubilisées par les pharmaciens de l'hôpital [7]. Les tests débutent par les prick utilisant la solution prête à emploi. Si les prick sont négatifs, les IDR sont réalisées en injectant 50 microlitres de la solution prick diluée au 1 :1 000, puis au 1 :100. Les concentrations supérieures ne sont en général pas testées en raison de la fréquence des tests faussement positifs. La voie intradermique n'est en effet pas une voie habituelle de délivrance des médicaments.

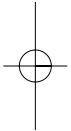
2. Les patients « intolérants de type retardé » vont subir des tests cutanés cherchant à mettre en évidence une HS retardée : patch tests et intradermo-réaction, lus à



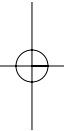
48/72 heures. Les médicaments testés sont, soit des formes injectables, soit des formes perses solubilisées par les pharmaciens de l'hôpital [7]. Les patchs tests sont appliqués sur la peau du dos du patient. Leur réalisation ainsi que leur interprétation suivent celles qui sont validées pour le diagnostic des eczémas allergiques de contact [8]. Les IDR sont réalisées en injectant 50 microlitres de la solution prick diluée au 1 :1 000, puis au 1 :100. Les concentrations supérieures ne sont en général pas testées en raison de la fréquence des tests faussement positifs.

Tests immunobiologiques

En dehors du diagnostic de l'HS immédiate aux pénicillines et curares grâce au dosage des IgE spécifiques, le diagnostic biologique d'allergie aux médicaments était considéré comme peu sensible et peu spécifique. Des progrès récents permettent d'espérer la mise à disposition rapide de tests biologiques capables d'aider au diagnostic d'HS immédiate et d'HS retardée (cf. chapitre « Perspectives »)



Diagnostic

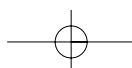


1. Les patients qui développent des tests cutanés positifs sont appelés « allergiques ». Le médicament est formellement contre-indiqué. Des tests complémentaires peuvent être réalisés afin de déterminer des réactivités croisées avec d'autres médicaments de même famille ou de famille proche. Une carte d'allergique est remise comportant les médicaments contre-indiqués et ceux qui sont autorisés dans la famille. Les patients allergiques ne représentent qu'une minorité (10 %) des patients intolérants aux médicaments.

2. Les patients qui ont des tests négatifs sont appelés « pseudo-allergiques ». Les patients pseudo-allergiques représentent la majorité (90 %) des patients intolérants aux médicaments.

Deux attitudes sont alors possibles :

- Le médicament incriminé est réintroduit. Il est généralement bien toléré. Dans certains cas d'intolérance sévère la réintroduction peut induire une réaction similaire à celle qui a justifié le bilan. Nous réservons cette attitude aux patients ayant présenté des accidents peu sévères.



– Un médicament de remplacement est proposé et réintroduit. Dans ce cas, les accidents sont exceptionnels.

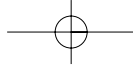
3. Limites du diagnostic se basant sur les tests. La principale limite est la non-connaissance de la sensibilité et de la spécificité des tests immuno-allergologiques pour la plupart des médicaments. Malgré cette limitation, la démarche diagnostique que nous réalisons depuis 4 ans n'a jamais abouti à des accidents sévères lors de réintroduction de médicaments.

Diagnostic de l'urticaire aux médicaments

La démarche diagnostique décrite ci-dessus a été appliquée au diagnostic de l'urticaire/angioedème aux médicaments, qui représente la plus fréquente des réactions d'intolérance [3,10,11]. Les conclusions permettent de mettre en évidence les points suivants :

Une minorité de patients est allergique

- seuls 5 % des patients développent des tests positifs,
- ces patients ont fait presque toujours des accidents sévères,
- l'urticaire était exceptionnellement isolée,
- des signes d'anaphylaxie (choc plus ou moins sévère, angio-œdème) étaient présents,
- l'accident s'est déclenché dans l'heure, et souvent dans les minutes, ayant suivi la prise médicamenteuse,
- les médicaments en cause sont variés mais on retrouve surtout des bêtalactamines et les anesthésiques généraux,
- des IgE spécifiques sont souvent retrouvées, mais pas toujours,
- les tests d'histamino-libération sont souvent positifs, mais pas toujours,
- la physiopathologie implique le trio médicament/IgE/mastocyte-basophile.



Une majorité de patients est pseudo-allergique

- 95 % des patients ont des tests cutanés négatifs,
- le médicament peut être redonné sans problème, dans la majorité des cas,
- l'urticaire est en général isolée et non sévère,
- il n'y a pas d'autre signe d'anaphylaxie,
- les médicaments en cause sont principalement : aspirine, AINS, antibiotiques, produits de contraste iodés, anesthésiques locaux et généraux, codéine, inhibiteurs d'enzyme de conversion de l'angiotensine,
- les patients sont souvent porteurs d'une urticaire chronique ou d'un terrain urticarien personnel (antécédents d'urticaire) ou familial,
- la physiopathologie implique l'effet toxique des médicaments sur des mastocytes « fragiles ».

Perspectives de la recherche

La recherche dans l'allergie aux médicaments doit se développer à tous les niveaux : recherche clinique, biologique, physiopathologique et thérapeutique dans le but de caractériser les mécanismes immunologiques et de proposer une conduite à tenir :

1. éviction du médicament et des médicaments donnant des réactions croisées ;
2. proposition d'une molécule de remplacement dans le cas où le traitement est obligatoire ;
3. décision d'induction de tolérance (accoutumance) ou autre méthode d'immunothérapie spécifique d'antigène.

Recherche clinique

L'interrogatoire du patient, l'histoire clinique et le diagnostic précis de l'éruption restent essentiels pour définir le caractère immédiat ou retardé de l'accident médicamenteux.

Les tests cutanés ont pour but : 1. de définir le médicament en cause dans l'accident lors de prise de plusieurs médicaments ; 2. de confirmer le mécanisme immédiat ou retardé de l'allergie. Nous disposons pour cela de prick-tests, intradermo-réactions et tests épi-cutanés qui seront lus en immédiat (30 min après la pose) et en retardé

(72 h et jusqu'à 7 jours après la pose). Les tests cutanés aux médicaments ne sont pas standardisés et les efforts actuels sont dirigés vers la mise au point de batteries de tests de familles médicamenteuses (batterie pénicilline, batterie d'anesthésiques locaux) au sein de réseaux cliniques locaux, nationaux et européens.

Recherche biologique

Les tests biologiques et immunologiques actuels ne sont pas satisfaisants pour l'aide au diagnostic. Ce sont pourtant eux qui devraient permettre d'affirmer la nature immunologique d'un accident médicamenteux en individualisant la présence d'Ig ou de LT spécifiques de médicament.

De nouveaux tests d'allergie immédiate, comme l'induction d'expression du CD63/CD203c sur les basophiles ou les IgE spécifiques de médicaments sont en cours de validation [12]. En ce qui concerne les réponses retardées médiées par les lymphocytes T, les tests de transformation lymphoblastiques sont considérés à tort comme peu intéressants (sauf peut-être pour les pénicillines) [13]. Les progrès dans l'analyse de la réponse lymphocytaire T spécifique d'antigène [14] devraient permettre de progresser rapidement dans l'individualisation chez un patient donné de LT spécifiques d'antigène. Plusieurs pistes sont actuellement explorées : 1. expression de marqueurs précoces (CD69) et tardifs (CD25) d'activation des LT analysés par cytométrie de flux ; 2 ; analyse des LT producteurs de cytokines de type 1 et de type 2 par ELISPOT ou cytométrie de flux.

Recherche physiopathologique

La question posée est de savoir pourquoi quelques patients prenant des médicaments font des accidents allergiques, alors que la très grande majorité des sujets tolèrent leurs médicaments (15). Il est possible d'aborder cette question en prenant pour exemple les connaissances acquises ces dernières années dans l'analyse des réponses immunitaires spécifiques d'haptènes de contact et responsables d'eczémas [16-19]. À partir du moment où un produit chimique est capable d'interaction avec des acides aminés il est capable d'induire une réponse immunitaire. Habituellement cette réponse immunitaire est de type tolérogène c'est-à-dire qu'elle est médiée par des lymphocytes T régulateurs (suppresseurs) qui vont s'opposer au développement des LT effecteurs et au développement des LB producteurs d'IgE spécifiques. Ce type

de réponse caractérise le sujet normal tolérant tous les chimiques en contact avec ses épithéliums de revêtement. Chez quelques sujets, il y a rupture de tolérance, c'est-à-dire expansion de LT et LB effecteurs qui vont aboutir aux différents tableaux cliniques immédiats et retardés de l'allergie/hypersensibilité [19].

L'hypothèse est la même pour l'allergie aux médicaments. À partir du moment où un médicament est capable d'interagir avec des acides aminés, il y aura induction de réponse immune dont la nature effectrice (allergie aux médicaments) ou toléro-gène (bonne tolérance aux médicaments) va dépendre de l'individu, de la voie d'introduction du médicament (certaines voies d'introduction étant plus immunogènes que d'autres) et de l'existence d'autres facteurs mal connus (infection concomitante, stress psychologique associé [20] par exemple).

L'abord de la physiopathologie de l'allergie aux haptènes médicamenteux nécessite des modèles animaux qui sont en train d'être développés. Il nous appartiendra alors de vérifier les hypothèses développées ci-dessus et en particulier de déterminer s'il est possible d'induire une tolérance spécifique chez un individu allergique à une molécule donnée [21].

Références

1. Barbaud, A., M.C. Bene, and G. Faure. 1997. Immunological physiopathology of cutaneous adverse drug reactions. *Eur J Dermatol* 7 : 319-23.
2. Demoly P, Hillaire-Buys D. Classification and epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004 ; 24 : 345-56.
3. Cousin F, Catelain A, Philips K, Favier B, Queuille E, Nicolas JF. Immediate hypersensitivity is rarely implicated in drug induced urticaria. *Ann Dermatol Venereol* 2003 ; 130 : 321-4.
4. Padovan E, Bauer T, Tongio MM, Kalbacher H, Weltzien HU. 1997. Penicilloyl peptides are recognized as T cell antigenic determinants in penicillin allergy. *Eur J Immunol* 27 : 1303-7.
5. Schnyder B, MauriHellweg D, Zanni M, Bettens F, Pichler WJ. Direct, MHC-dependent presentation of the drug sulfamethoxazole to human alpha beta T cell clones. *J Clin Invest* 1997 ; 100 : 136-41.
6. Demoly P. Anaphylactic reactions—value of skin and provocation tests. *Toxicology*. 2005 ; 209 : 221-3.7
7. Queuille E, Favier B, Savet M, Cousin F, Bureau J, Nicolas JF. Pharmaco-allergologie : place du pharmacien dans le diagnostic et le suivi des intolérances médicamenteuses. *J Pharm Clin* 2002, 21 : 255-9.
8. Devos SA, Van Der Valk PG. Epicutaneous patch testing. *J Dermatol* 2002 ; 12 : 506-13.
9. Bircher, A. Drug-induced urticaria and angioedema. *Eur J Dermatol* 1999 ; 9 : 657-63.
10. Cousin F, Philips K, Favier B, Bienvenu J, Nicolas JF. Drug-induced urticaria. *Eur J Dermatol* 2001 ; 11 : 181-7.
11. Nicolas JF, Cousin F, Thivolet J. *Aspirine et AINS. Intolérance ou Allergie*. Paris : John Libbey Eurotext, 2001 : 182.
12. Zanni MP, vonGreyerz S, Schnyder B, MauriHellweg D, Brander C, Kalbermatten C, Pichler WJ. T cell reactions in patients showing adverse immune reactions to drugs. *Inflamm Research* 1996; 45 : S79-S84.
13. Abastado JP. Analyse de la réponse immunitaire lymphocytaire T. In *Immunodermatologie — Séminaire 1999*. JF Nicolas, J Thivolet, Ed. Paris : John Libbey Eurotext, 1999 : 99-108.

14. Monneret G, Benoit Y, Debard AL, Gutowski MC, Topenot I, Bienvenu J. Monitoring of basophil activation using CD63 and CCR3 in allergy to muscle relaxant drugs. *Clin Immunol* 2002 ; 102 : 192-9.
15. Griem, P., M. Wulferink, B. Sachs, J. Gonzalez, and E. Gleichmann. 1998. Allergic and auto-immune reactions to xenobiotics : how do they arise ? *Immunol Today* 19 : 133- 141.
16. Krasteva M, Kehren J, Horand F, Choquet G, Kaiserlian D, Nicolas JF. Dual role of dendritic cells in the induction and the down-regulation of antigen-specific cutaneous inflammation. *J Immunol* 1997;160 : 1181-90.
17. Saint-Mezard P, Berard F, Dubois B, Kaiserlian D, Nicolas JF. The role of CD4 + and CD8 + T cells in contact hypersensitivity and allergic contact dermatitis. *Eur J Dermatol* 2004, 14 : 131-8.
18. Kehren J, Desvignes C, Krasteva M, Ducluzeau MT, Assossou O, Horand F, et al. Cytotoxicity is mandatory for CD8 (+) T cell-mediated contact hypersensitivity. *J Exp Med* 1999; 189 : 779-86.
19. Nicolas JF, Horand F, Ducluzeau MT, Kehren J, Akiba I, Choquet G, Krasteva M. Régulation de l'inflammation cutanée. Tolérance immunitaire cutanée. In *Immunodermatologie*. JF Nicolas, J Thivolet, Ed. Paris : John Libbey Eurotext, 1997 : 99-110.
20. Saint-Mezard P, Krasteva M, Chavagnac C, Bosset S, Akiba H, Kehren J, et al. Afferent and efferent phases of allergic contact dermatitis (ACD) can be induced after a single skin contact with haptens : evidence using a mouse model of primary ACD. *J Invest Dermatol* 2003 ; 120 : 641-7.
21. Dubois B, Chapat L, Goubier A, Kaiserlian D. CD4 + CD25 + T cells as key regulators of immune responses. *Eur J Dermatol* 2003 ; 13 : 111-6.