

Que faire devant une allergie médicamenteuse ?

A.-L. Rival-Tringali, N. Gunera-Saad, F. Bérard, J.-F. Nicolas

Parmi tous les effets secondaires des médicaments, les manifestations d'allure allergique sont fréquentes (1). Le médecin généraliste est souvent confronté à cette situation soit devant un accident secondaire à sa prescription, soit par une nécessité de traitement tenant compte des antécédents allergiques figurant dans le dossier du patient. Ainsi il est important de distinguer les vraies réactions allergiques potentiellement sévères contre-indiquant définitivement le médicament des réactions pseudo-allergiques encore appelées intolérances, parfois graves, mais pour lesquelles le pronostic vital est rarement mis en jeu et où le médicament pourra être repris le plus souvent (2, 3).

L'allergie ou hypersensibilité se définit par les manifestations dues à des effecteurs de l'immunité spécifique (anticorps ou lymphocytes spécifiques de médicaments) ; la pseudo-allergie, elle, par des manifestations d'allure allergique, mais non dues aux effecteurs de l'immunité. L'analyse des critères de pharmacovigilance permet d'établir un score d'imputabilité, mais ce score est souvent mis en défaut dans ce contexte de manifestations allergiques et ne permettra pas de dis-

tinguer les authentiques hypersensibilités des réactions d'intolérance. L'interrogatoire et l'examen clinique permettent d'identifier un accident de type immédiat ou de type retardé, d'évaluer sa gravité, d'adapter la prise en charge et d'orienter les tests allergologiques réalisables à distance.

LES RÉACTIONS DE TYPE IMMÉDIAT

Ce sont les manifestations apparaissant dans les minutes (< 1 h) suivant la prise d'un médicament quel que soit son mode d'administration. Il peut s'agir :

- d'un prurit généralisé isolé ;
- d'une urticaire aiguë : lésions érythémateuses, papuleuses, prurigineuses, bien délimitées, migratrices et fugaces (Figure 1) ;
- d'une urticaire profonde ou angio-œdème : localisation où le tissu sous-cutané plus important permet l'extension en profondeur de l'œdème (visage). Il existe alors une tuméfaction ferme, pâle, accompagnée d'une sensation de tension. Il peut être isolé ou associé à une urticaire. L'atteinte des muqueuses (langue, pharynx, larynx) constitue l'œdème de Quincke. Les signes de gravité sont la dyspnée, la dysphonie et la dysphagie ;
- d'un choc anaphylactique associant bronchospasme, toux, dyspnée sif-

flante, douleurs abdominales, vomissements, diarrhées, chute de PA, tachycardie et perte de connaissance pouvant aller jusqu'à l'arrêt cardiaque.

Ces manifestations, en dehors du choc anaphylactique, nécessitent l'arrêt immédiat du (des) traitement(s), et l'administration d'un antihistaminique H1 *per os* ou injectable. La corticothérapie même courte ne doit pas être systématique en présence d'un prurit généralisé, d'une urticaire ou d'un angio-œdème du visage sans signe systémique associé. En revanche, devant une symptomatologie plus sévère, il faut rapidement prévenir les secours afin de mettre en place une voie veineuse périphérique, injecter une ampoule de Polaramine®, débiter un aérosol O₂ + adrénaline (1 ampoule 0,5 mg) si gêne laryngée, administrer 40 mg de solumédrol® si extension, et 0,25 mg d'adrénaline en IM, IVL ou SC renouvelable si évolution vers le choc. Une prise en charge en réanimation peut être nécessaire avec remplissage, O₂ et intubation. Le médicament sera contre-indiqué en attendant le bilan allergologique. Le malade est ensuite confié à l'allergologue référent ou au service d'allergologie hospitalier.

À distance de l'accident (6 semaines minimum), des prick tests et des intra-

FIGURE 1 : URTICAIRE 15 MINUTES APRÈS UN COMPRIMÉ D'AMOXICILLINE (CLAMOXYL®).



FIGURE 2 : PRICK CLAMOXYL® POSITIF EN LECTURE À 20 MINUTES > TÉMOIN POSITIF HISTAMINE CONFIRMANTE L'HYPERSENSIBILITÉ IMMÉDIATE AU CLAMOXYL®.



dermoréactions (IDR) avec le ou les médicaments seront réalisés et les conclusions suivantes tirées.

Les tests sont positifs

On note alors l'apparition en 20 minutes d'une papule urticarienne apparaissant en regard de la zone du test. On retiendra le diagnostic d'hypersensibilité immédiate ; on contre-indiquera le médicament ; on fournira une carte d'allergie au patient (Figure 2). Puis, on recherchera des réactivités croisées avec les molécules de la même famille pour proposer la réintroduction d'une molécule (négative en test) bien tolérée. L'allergie représente seulement 7 % des réactions immédiates (réactions dites IgE dépendantes) : en effet, les IgE dirigées contre le médicament provoquent en présence du médicament une dégranulation rapide et brutale des mastocytes et des basophiles responsable d'une histamino-libération massive pouvant conduire au choc (4). Les manifestations débutent rarement après la demi-heure suivant l'administration et ne peuvent pas être prévenues par une prémédication par antihistaminique.

FIGURE 3 ET 4 : EXANTHÈME MACULOPAPULEUX 4 JOURS APRÈS UN TRAITEMENT PAR PYOSTACINE® (PRISTINAMYCINE).



TABLEAU I : DIFFÉRENCE ENTRE ALLERGIE ET PSEUDO-ALLERGIE SUR L'ANAMNÈSE DES RÉACTIONS IMMÉDIATES.

| | Allergie immédiate | Intolérance |
|---|----------------------------|---|
| Sévérité | Oui | Rare |
| Délai/prise | < 1 h | > 1 h |
| Médicament(s) | 1 seul | Plusieurs |
| Dose dépendance | Non | Oui |
| Antécédent d'urticaire chronique | Non | Oui |
| Antécédent d'atopie | Non | Oui |
| Tests cutanés | Positifs | Négatifs |
| Réintroduction | Non : contre-indication | Oui si accident peu sévère sous anti-H1 et/ou antileucotriènes |

TABLEAU II : DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE DEVANT UNE ALLERGIE AUX MÉDICAMENTS.

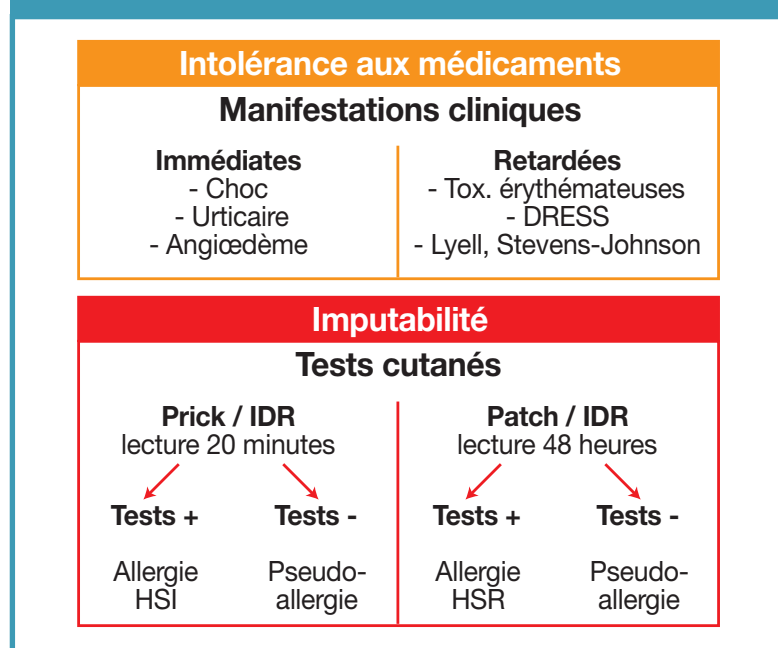


FIGURE 5 : PATCH PYOSTACINE® POSITIF À ++ EN LECTURE À 48 HEURES CONFIRMANT L'HYPERSENSIBILITÉ À LA PYOSTACINE®.



Si l'accident est ancien (plus de 3 mois), les IgE du patient peuvent ne plus être à un taux suffisant pour positiver les tests. Il faut donc réactiver l'immunité par une dose de rappel du médicament (1/10 de la dose unitaire) et renouveler les tests 1 à 3 mois après. Ceux-ci sont réalisés à l'hôpital.

Les tests sont négatifs

On parlera alors de pseudo-allergie et la réintroduction du médicament sera réalisée si l'accident a été peu grave. Cette éventualité représente la majorité des patients qui présentent des réactions urticariennes. Les mastocytes sont activés par un effet "toxique" direct du médicament et/ou blocage enzymatique. Les manifestations sont d'apparition plus tardive, dose dépendante, et facilement contrôlées par les antihistaminiques et/ou les antileucotriènes ; elles sont donc rarement sévères. Chez ces patients, plusieurs médicaments ont été responsables de réactions identiques, et l'on retrouve souvent un terrain d'urticaire chronique (Tableau I). Les accidents d'intolérance aux médicaments ultérieurs pourront être prévenus par des antihistaminiques H1 qui sont débutés la veille (ou au moins 3 heures avant) du début du traitement, poursuivis toute la durée du traitement et arrêtés le lendemain de la fin du traitement (5).

LES RÉACTIONS DE TYPE RETARDÉ

On retrouve ici différentes entités cliniques.

L'exanthème maculopapuleux

La présentation clinique est polymorphe, constituée de lésions maculopapuleuses de taille variable confluant en plaques (Figures 3-4). L'exanthème débute 3 à 15 jours après le début du traitement. Il représente la toxidermie la plus fréquente. D'abord localisé, il s'étend progressivement à l'ensemble du corps. Il peut être purpurique, scarlatiniforme ou morbilliforme. La fièvre et le prurit sont souvent présents et il peut exister aussi une hyperéosinophilie. L'évolution est favorable en moins

d'une semaine avec desquamation. L'étendue des lésions, la survenue de lésions des muqueuses, un œdème du visage, un décollement cutané avec signe de Nikolsky, l'altération de l'état général doivent faire craindre une évolution vers une toxidermie bulleuse grave.

Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS syndrome (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*)

Il survient de façon brutale associant une éruption étendue, voire une érythrodermie maculopapuleuse, un œdème du visage, une fièvre élevée, des adénopathies, une atteinte viscérale (hépatite, néphropathie, pneumopathie...), une hyperéosinophilie (> 1 500) et une lymphocytose.

L'érythème pigmenté fixe

Dans les heures ou jours suivant la prise médicamenteuse, on relève l'apparition d'un prurit et/ou brûlure localisée, puis de plaques ovalaires érythémato-violacées, œdémateuses, parfois bulleuses, laissant le plus souvent une séquelle pigmentée. L'atteinte de la muqueuse génitale est évocatrice, mais des lésions cutanées isolées sont possibles. Les récurrences après réintroduction du médicament surviennent aux mêmes endroits.

La pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)

C'est une éruption disséminée œdémateuse fébrile qui se couvre rapidement de pustules non folliculaires prédominant dans les plis et le tronc. On retrouve une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles. La régression se fait en 15 jours avec desquamation.

Les syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell

Ils débutent 10 jours après le début du traitement par un érythème fébrile compliqué rapidement d'érosions

muqueuses et de bulles. Le signe de Nikolsky est positif (décollement cutané par le frottement de la peau non bulleuse). Le pronostic est réservé compte tenu des troubles hydro-électrolytiques et du risque septique. Une extension des lésions supérieure à 30 % de la surface corporelle définit le syndrome de Lyell, une atteinte inférieure à 10 % correspond au syndrome de Stevens-Johnson. Entre 10 et 30 % d'atteinte de surface corporelle, ce sont les formes frontières.

Autres réactions possibles

- La photosensibilité : quelques heures après l'exposition, on note l'apparition d'un érythème, d'un œdème, et parfois de bulles en zone photoexposée.
- La photoallergie : eczéma débutant en région photoexposée et diffusant aux zones couvertes.
- L'eczéma de contact aux médicaments ou après administration systémique.
- Le purpura vasculaire : lésions purpuriques palpables qui ne s'effacent pas à la vitropression. Des arthralgies, des douleurs abdominales, etc. peuvent s'y associer.

Ces réactions imposent l'arrêt de tous les médicaments si possible, sinon au moins des plus imputables. Il faut réaliser une NFP pour rechercher une hyperéosinophilie, un bilan hépatique à la recherche d'une cytololyse et une créatinémie pour éliminer une insuffisance rénale. Une biopsie cutanée peut être pratiquée pour confirmer le diagnostic. Le traitement repose sur les antihistaminiques s'il existe un prurit, et sur la corticothérapie locale associée aux émoullissants. Les tableaux plus sévères doivent faire hospitaliser les patients pour surveillance et peuvent nécessiter une corticothérapie générale (DRESS) ou des immunoglobulines intraveineuses (syndrome de Lyell). Le patient doit être adressé à l'allergologue référent ou au service d'allergologie hospitalier.

À distance (6 semaines minimum), des tests épicutanés (patch tests) et/ou des IDR à lecture retardée seront réali-

sés avec le ou les médicaments suspects sur la peau saine du dos de façon à identifier la molécule responsable surtout lorsque plusieurs médicaments peuvent être en cause. Si les tests sont positifs à 48 ou 72 heures (cotation en nombre de croix), on retiendra l'hypersensibilité retardée (allergie retardée), on contre-indiquera le médicament et on remettra une carte d'allergie au patient. On cherchera un médicament de remplacement en testant en patch des médicaments de la même famille (recherche de réactivité croisée) ou d'une autre famille (Figure 5).

Au contraire, si les tests sont négatifs, on retiendra une pseudo-allergie et le médicament sera réintroduit uniquement si l'accident était peu sévère. La réintroduction des médicaments n'est pas conseillée dans les toxidermies sévères (bulleuses).

L'hypersensibilité retardée fait appel à l'immunité spécifique due aux lymphocytes T spécifiques du médicament et est responsable des tableaux les plus sévères. Chez un individu sensibilisé, l'accident se développe 1 à 3 jours après le début du traitement. En revanche, un patient peut se sensibiliser en cours de traitement, et l'accident surviendra alors 7 à 15 jours après le début de ce traitement. En revanche, les réactions pseudo-allergiques retardées ont un caractère de dose dépendance dans leur déclenchement et/ou extension et peuvent être dues à la toxicité directe du médicament et/ou à l'addition de multiples médicaments sur un terrain particulier dans un contexte de pathologie sous-jacente. À ce sujet, il faut signaler la fréquence des éruptions eczématiformes du sujet âgé, dues à la multiplicité des traitements, et en particulier à la prescription d'inhibiteurs calciques.

CONCLUSION

Tout effet indésirable d'allure allergique au cours de prises médicamenteuses doit être considéré comme une réaction d'hypersensibilité jusqu'à preuve du contraire et doit faire suspendre le traitement au moins temporairement. Les allergies vraies

immédiates ou retardées sont cependant rares. Il est important de consigner précisément les manifestations cliniques présentées par le patient (délai entre les réactions et la prise du médicament, durée du traitement) et la (ou les) molécule(s) imputable(s) : DCI et nom commercial. Ainsi, l'exploration immuno-allergologique par les tests cutanés prendra ici toute sa place (Tableau II). Un diagnostic final sera porté en fonction du tableau clinique, des résultats des tests cutanés et une stratégie thérapeutique sera alors proposée : contre-indication pour certaines molécules et réintroduction d'autres afin de conserver un arsenal thérapeutique confortable au lieu d'une longue liste d'éviction médicamenteuse.

Références

1. Queuille E., Favier B., Savet M., Cousin F., Bureau J., Nicolas J.-F. "Pharmacologie allergologique. Place du pharmacien dans le diagnostic et le suivi des intolérances médicamenteuses". *J Pharm Clin*, 2002, 21 : 255-259.
2. Cousin F., Catelain A., Philips K., Favier B., Queuille E., Nicolas J.-F. "L'hypersensibilité immédiate est rarement en cause dans les urticaires médicamenteuses". *Ann Dermatol Venerol*, 2003 Mar ; 130 (3) : 321-4.
3. Cousin F., Philips K., Favier B., Bienvenu J., Nicolas J.-F. "Drug-induced urticaria". *Eur J Dermatol*, 2001 ; 11 (3) : 181-7.
4. Bérard F., Saint-Mezard P., Cousin F., Mecheri S., Nicolas J.-F. "Urticaires — Mécanismes immunologiques et non immunologiques". *Ann Dermatol Venerol*, 2003 ; 130 (5 Suppl) : 10-5.
5. Eymard B., Cousin F., Nicolas J.-F. "Prévention d'un angio-œdème à l'aspirine par l'association antileucotriène/antihistaminique". *Ann Dermatol Venerol*, 2003 (in press).