

## **TITRE**

Sensibilisation cutanée à l'ofloxacine à l'origine d'une allergie immédiate à l'ofloxacine per os.  
Immediate systemic allergy to quinolones after skin sensitization to ofloxacin

## **AUTEURS**

Anne-Lise LEGEAY, Matthieu SALVIDANT, Florence HACARD, Jean-François NICOLAS\*, Frédéric BERARD\*

Service Allergologie et Immunologie Clinique, CHU Lyon-Sud, 69495 Pierre-Bénite Cx  
INSERM U 1111 – CIRI, 21 av Tony Garnier, 69007 Lyon

**Correspondance** : JF Nicolas, Allergologie et Immunologie Clinique, CHU Lyon-Sud, 69495 Pierre-Bénite Cx ; mel : [jean-francois.nicolas@chu-lyon.fr](mailto:jean-francois.nicolas@chu-lyon.fr) fax : +33478861526)

## **Résumé**

La sensibilisation cutanée à l'origine d'une réaction allergique systémique aux médicaments est connue, mais non décrite par la voie auriculaire. Nous rapportons le cas d'une patiente présentant une réaction d'hypersensibilité immédiate allergique à l'ofloxacine après sensibilisation par des gouttes auriculaires.

Mots clés : Hypersensibilité immédiate allergique aux médicaments ; Sensibilisation cutanée ; quinolones ; gouttes auriculaires

## **Abstract**

Cutaneous drug sensitization is well known but rarely described in the context of local inner-ear therapy. We report a case of immediate systemic allergy to quinolones after sensitization to ofloxacin eardrops.

Keywords : Immediate allergic hypersensitivity to drugs ; cutaneous sensitization ; Quinolones ; eardrops

## **Introduction**

L'hypersensibilité allergique aux médicaments se manifeste habituellement après sensibilisation par voie systémique. Cependant une sensibilisation cutanée est possible et rapportée dans différents domaines comme les antibiotiques manipulés par les infirmières (1) et les AINS topiques comme le kétoprofène (2)(3). Nous rapportons le cas d'une patiente avec hypersensibilité immédiate allergique à l'ofloxacine (antibiotique de la famille des quinolones) qui semble s'être sensibilisée par voie cutanée dans les mois précédents lors d'instillations répétées de gouttes d'ofloxacine prescrites pour une otite.

## **Observation**

Patiente de 50 ans, sans antécédent en dehors d'une rhinite saisonnière, chez qui nous diagnostiquons (le 21 déc 2012) une hypersensibilité immédiate allergique (HSIA) à l'ofloxacine devant une histoire clinique compatible, confirmée par un prick positif à 20 minutes pour l'ofloxacine lors du bilan allergologique réalisé un mois après l'accident. La figure 1 résume la chronologie des prises médicamenteuses et des explorations allergologiques de la patiente.

Neuf mois plus tôt (1er fev 2012) la patiente présente au cours du traitement d'une otite une 1<sup>ère</sup> éruption généralisée, eczématiforme, débutant 4 jours après la fin de 10 jours de cefpodoxime (Orelox®) et au

4<sup>e</sup> jour d'un traitement par ofloxacine en goutte auriculaire. L'éruption persiste pendant 1 mois et à aucun moment il n'y a eu d'atteinte des oreilles. Le premier bilan allergologique par patch tests (ofloxacine 5mg/mL et de cefpodoxime 10mg/mL) était négatif à 48 - 72 heures (2 nov 2012) (lecture selon les critères ICDRG). Les prick tests n'avaient pas été réalisés en raison de la présentation clinique de cette histoire évoquant une hypersensibilité retardée médicamenteuse. Dans un premier temps, cefpodoxime (100mg) est réintroduit sans problème (3 nov 2012). Quelques semaines plus tard (1<sup>er</sup> dec 2012), la réintroduction d'ofloxacine (200mg) se complique d'une nouvelle éruption, cette fois urticarienne apparaissant dans l'heure qui suit, et persistant environ 1h30. Le 2<sup>e</sup> bilan allergologique (21 dec 2012) fera poser le diagnostic d'hypersensibilité immédiate allergique en raison de prick tests positifs pour l'Ofloxacine (prick à la concentration de 5mg/mL : papule de 7mm/érythème 20mm (P7/E20mm) pour un témoin négatif à 0mm et un témoin positif à l'histamine 10mg/mL de P10/E14mm), ainsi que d'un test d'activation des basophiles positif pour l'ofloxacine (95% pour un témoin négatif à 3% et un témoin positif à 97%).

L'existence d'une HSIA à une quinolone nous a fait réaliser un bilan allergologique aux curares en raison de la publication récente de P. Rouzair et al. qui rapporte l'existence de réactions croisées entre quinolones et curares (4). Notre patiente allergique à l'Ofloxacine présentait en effet des tests pricks positifs pour la célocurine (P5/E10mm) (témoin négatif à 0mm et positif à l'histamine à P5/E10mm) et des IgE spécifiques anti-ammonium quaternaires à 37kU/L

(N<0.1kU/L). Les tests cutanés (pricks et/ou IDR) pour les autres curares testés (esmeron, mivacron, nimbes, tracrium, norcuron) étaient négatifs. La célocurine est donc contre indiquée pour les anesthésies générales ultérieures.

En résumé, cette patiente a été suivie dans notre service pour deux éruptions distinctes: (1) la première, faisait suite à une otite traitée, était eczématiforme et persistait plusieurs semaines. Aucun argument n'a été retenu en faveur d'une réaction allergique (retardée) aux médicaments ; (2) la deuxième, urticarienne et transitoire faisait suite à la réintroduction d'ofloxacine per os et amena au diagnostic d'allergie IgE. De plus la patiente est aussi allergique IgE à la célocurine par réactivité croisée quinolones-curares (4).

## **Discussion**

Cette patiente, allergique IgE à l'ofloxacine, semble s'être sensibilisée par voie topique lors de l'instillation d'ofloxacine en gouttes auriculaires. En effet, la dernière prise connue d'ofloxacine avant celle responsable de l'anaphylaxie est l'administration de gouttes auriculaires plusieurs fois par jour pendant 4 jours pour une otite, 9 mois avant l'accident. Ce traitement par gouttes auriculaires a été alors parfaitement toléré localement et la patiente n'a développé aucun symptôme local évocateur d'une réaction allergique (urticair, eczéma), ce qui suggère qu'elle n'était pas sensibilisée à cette époque.

On pourrait également évoquer une sensibilisation active induite par les patch tests lors de la 1<sup>ère</sup> exploration allergologique en considérant alors le patch comme dernière exposition tolérée à l'ofloxacine. En effet, il s'agit là d'un effet indésirable iatrogène rare mais bien réel, devant faire rediscuter chaque indication de test(5).

Peuvent être discutés d'autres mécanismes de sensibilisation notamment par réaction croisée à d'autres médicaments, comme évoqué par l'équipe de Brian A. Baldo.(6) La présence d'anticorps anti ammonium quaternaire n'est pas rare chez les patients présentant une hypersensibilité médicamenteuse, ces anticorps reconnaissent divers médicaments comme les anesthésiants, les opiacés, la doxycycline et les quinolones. Il nous faudrait alors connaître pour cette patiente toutes les prises médicamenteuses ayant eu lieu dans l'intervalle des explorations afin d'éliminer une autre source de sensibilisation que les gouttes auriculaires d'ofloxacine.

Bien que considérée comme rare, la sensibilisation par voie topique pour une réaction immunitaire ou allergique systémique est connue depuis longtemps et exprimée dans différents modèles (cf infra). En effet, la peau est un organe à travers lequel l'induction des réponses immunitaires est facile puisque les eczémas allergiques sont la conséquence d'une sensibilisation par voie cutanée à des chimiques non protéiques (haptènes) et à des allergènes protéiques (7)(8). Cette facilité de sensibilisation cutanée est mise à profit dans les nouvelles méthodes de vaccination utilisant la voie épicutanée ou intradermique (9). Nous n'avons retrouvé qu'un seul cas similaire au notre de sensibilisation par

gouttes auriculaires à l'origine d'une réaction allergique systémique lors de la prise de l'allergène per os (10). Dans ce cas l'allergène était l'huile essentielle du cumin noir, les patch-tests étaient positifs et la réaction allergique se présentait comme un eczéma de contact systémique.

En ce qui concerne les médicaments, l'immunisation par voie cutanée est rapportée chez les infirmières qui manipulent des pénicillines. L'étude de Feyzullah Cetinkaya et al montre que 12% des 320 infirmières incluses, dont aucune ne présente d'histoire clinique d'allergie médicamenteuse, ont des tests cutanés pricks positifs à la pénicilline (1). Pour les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en particulier le kétoprofène, un photo-allergène puissant, certains patients se sensibilisent lors de l'application topique du médicament et déclenchent une photo-eczéma de contact systémique (2)(3). Ce phénomène est aussi bien connu avec d'autres haptènes non médicamenteux comme les métaux, en particulier le nickel qui provoque lors des prises orales (tests de provocation) des eczémas de contact systémiques et des urticaires généralisées chez des patients sensibilisés et porteur d'un eczéma de contact au nickel (11)(12).

### **Conclusion :**

Il s'agit à notre connaissance du 1<sup>er</sup> cas décrit de sensibilisation médicamenteuse par goutte auriculaire permettant l'expression d'une réaction d'hypersensibilité immédiate allergique systémique.

**Conflit d'intérêt : aucun.**

## **Références :**

1. Cetinkaya F, Ozturk AO, Kutluk G, Erdem E. Penicillin sensitivity among hospital nurses without a history of penicillin allergy. *J Adv Nurs*. 2007 Apr;58(2):126–9.
2. Lakshmi C, Srinivas CR. Systemic (allergic) contact dermatitis to diclofenac. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2011 Aug;77(4):536.
3. Devleeschouwer V, Roelandts R, Garmyn M, Goossens A. Allergic and photoallergic contact dermatitis from ketoprofen: results of (photo) patch testing and follow-up of 42 patients. *Contact Dermatitis*. 2008 Mar;58(3):159–66.
4. Rouzair P, Nosbaum A, Mullet C, Diot N, Dubost R, Bienvenu F, et al. Immediate allergic hypersensitivity to quinolones associates with neuromuscular blocking agent sensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013 Jun;1(3):273–9.e1.
5. Castelain M. [Side effects, complications and contraindications of patch-tests]. *Ann Dermatol Vénéréol*. 2009 Sep;136(8-9):645–9.
6. Baldo BA, Pham NH. On the question of the association between immediate hypersensitivity to quinolones and neuromuscular blocking drug sensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013 Dec;1(6):709–10.
7. Berard F, Marty J-P, Nicolas J-F. Allergen penetration through the skin. *Eur J Dermatol*. 2003 Aug;13(4):324–30.
8. Vocanson M, Hennino A, Rozières A, Poyet G, Nicolas J-F. Effector and regulatory mechanisms in allergic contact dermatitis. *Allergy*. 2009 Dec;64(12):1699–714.
9. Nicolas J-F, Guy B. Intradermal, epidermal and transcutaneous vaccination: from immunology to clinical practice. *Expert Rev Vaccines*. 2008 Oct;7(8):1201–14.
10. Nosbaum A, Ben Said B, Halpern S-J, Nicolas J-F, Bérard F. Systemic allergic contact dermatitis to black cumin essential oil expressing as generalized erythema multiforme. *Eur J Dermatol*. 2011 Jun;21(3):447–8.
11. Stoltz A, Sauvage C, Lamblin C, Bolard F, Wallaert B. Urticaire chronique par allergie alimentaire au nickel. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 2003 Dec;43(8):492–6.
12. Jensen CS, Menné T, Lisby S, Kristiansen J, Veien NK. Experimental systemic contact dermatitis from nickel: a dose–response study. *Contact Dermatitis*. 2003 Sep 1;49(3):124–32.

## LEGENDE DE LA FIGURE

Figure 1. Chronologie des prises médicamenteuses, de l'accident allergique et résultats du bilan allergologique :

