



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2012) xxx-xxx

Controverse : le TPO est indispensable au diagnostic de l'allergie aux médicaments

Controversy: An OPT is essential for the diagnosis of drug allergy

M. Gouitaa

Hôpital Nord « Clinique des bronches, allergie et sommeil », CHU de Marseille, chemin des Bourrely, 13915 Marseille cedex 20, France

Résumé

L'hypersensibilité médicamenteuse allergique ou non allergique impose une démarche diagnostique précise dont fait partie le test de provocation (TP). À l'heure actuelle, les tests cutanés (prick test, IDR, patch test) ne sont validés que pour un nombre finalement restreint de molécules. La place de la biologie est croissante mais reste encore à déterminer souffrant d'un manque d'étude et de protocole standardisé. La place du TP est réelle et celui-ci doit être réalisé dans d'excellentes conditions de sécurité en respectant ses contre-indications. Il peut avoir plusieurs objectifs dont celui d'affirmer le diagnostic d'hypersensibilité allergique ou non allergique, ce d'autant qu'on ne dispose pas d'autres moyens diagnostiques totalement validés en particulier pour les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), et enfin l'objectif peut être également de proposer une alternative thérapeutique.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergie médicament ; Diagnostic ; Hypersensibilité médicamenteuse ; Test de provocation

Abstract

Allergic and non-allergic drug reactions require an accurate diagnostic approach, or which an oral provocation test (OPT) is essential. At present, skin tests (prick, intradermal, patch) have been validated only for a limited number of drug molecules. The place of laboratory assays in diagnosis is growing but requires further investigation due to a lack of data and standardized protocols. The place of OPTs is well recognized; they must be done under strict security conditions with consideration of contraindications. They can have several different objectives, one of which is to confirm the diagnosis of either an allergic or a non-allergic reaction, given that there are no other fully validated diagnostic means, in particular for non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The other objective is to be able to propose an alternative therapy.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Drug allergy, Non-allergic drug reaction, Diagnosis; Oral provocation test

1. Introduction

Le diagnostic de l'hypersensibilité médicamenteuse allergique ou non allergique nécessite une démarche précise et minutieuse. Il convient de distinguer tout d'abord selon la nomenclature revisitée, les réactions d'hypersensibilité allergique des réactions d'hypersensibilité non allergique et ainsi de différencier les réactions IgE médiées, des réactions non IgE médiées [1]. Cette démarche souvent longue nécessite de procéder par paliers en utilisant un certain nombre d'outils

diagnostiques. Cette démarche est nécessaire afin de prouver ou au contraire d'exclure l'imputabilité de la molécule dans la réaction d'hypersensibilité observée. Outre l'interrogatoire indispensable à l'initiation de cette démarche, le praticien dispose d'un panel d'examen paracliniques ; en commençant par les tests cutanés, des tests in vitro et enfin des tests de provocation (TP). Cependant, le type de réaction (immédiate ou retardée) ainsi que le médicament imputable détermineront le déroulement de la démarche diagnostique. En effet, les tests cutanés ne seront réalisés que pour certains médicaments en raison de leur valeur diagnostique établie (bêtalactamines) ; le mode de réalisation des tests (prick test, IDR, patch test) pourra varier en fonction du caractère immédiat ou non de la réaction

Adresse e-mail : marion.gouitaa@ap-hm.fr.

présumée d'hypersensibilité [2]. Les tests in vitro seront utilisés avec prudence et réflexion devant leur manque de validité à travers la littérature.

Enfin, les TP seront intégrés dans une démarche prudente uniquement en l'absence d'autre test disponible, fiable et moins dangereux. Ils doivent répondre aux besoins du patient dans une structure offrant un maximum de sécurité. Ils doivent être systématiquement précédés d'une réflexion en termes de bénéfice et de risque.

D'une façon générale, le principe du TP consiste en l'administration contrôlée du médicament dans le but d'établir ou a contrario d'exclure l'imputabilité du médicament dans la réaction d'hypersensibilité explorée. L'administration progressive du médicament permettra dans la majorité des cas de reproduire la réaction initiale à un moindre degré [3].

2. Indications et objectifs du test de provocation

L'objectif du TP varie en fonction de chaque situation clinique [4].

Il peut être d'exclure définitivement l'imputabilité d'un médicament devant une histoire clinique peu suggestive avec des symptômes non spécifiques. Cela peut revêtir un caractère indispensable lorsque le médicament concerné est également indispensable à la prise en charge du patient (aspirine en prévention des pathologies cardiovasculaires par exemple).

Il permet aussi d'établir définitivement le diagnostic lorsque les tests cutanés sont négatifs ou non validés, les tests in vitro négatifs également ou non réalisables, dans la mesure où la réaction initiale est compatible avec la pratique du TP. Dans ces deux situations, le médicament testé est bien la molécule suspectée comme responsable de la réaction initiale présumée d'hypersensibilité. Le TP prend alors l'étiquette de « gold standard » dans le diagnostic de l'allergie médicamenteuse dans ces deux situations. Cependant, on peut y mettre quelques réserves. En effet, si valeur prédictive positive du TP est excellente, en revanche, la valeur prédictive négative du TP est nettement plus variable selon les études et les familles de médicament étudiés [5,6]. On peut trouver plusieurs explications à cette variabilité ; notamment un contexte de prise simultanée de plusieurs thérapeutiques rendant possible la réaction d'hypersensibilité par des mécanismes pharmacologiques intriqués entre plusieurs médicaments (cofacteurs).

Le TP peut également être indispensable dans le but de proposer une alternative thérapeutique ; dans cet objectif les molécules testées seront celles dont les tests cutanés sont négatifs ou des molécules pour lesquelles les tests cutanés sont non validés mais dont leur utilisation est indispensable à la prise en charge du patient (antibiotiques de la classe des fluoroquinolones ou des macrolides, anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS]...).

Pour finir, le TP est aussi un moyen d'explorer les réactivités croisées (céphalosporine et pénicilline, AINS dans un contexte d'hypersensibilité avérée à l'aspirine) afin de proposer une alternative thérapeutique la plus cohérente possible avec le moindre risque.

3. Place du test de provocation dans le diagnostic de l'allergie médicamenteuse

Il convient pour être plus précis de différencier le TP médicamenteux selon des groupes de médicament. La valeur prédictive du TP va en effet considérablement varier en fonction de ces groupes, ce qui fera du TP un élément plus ou moins incontournable au diagnostic de l'allergie médicamenteuse. Ainsi, nous distinguerons le TP pour les bêtalactamines, pour les AINS, les antibiotiques appartenant à la classe des fluoroquinolones et celle des macrolides puis nous évoquerons les glucocorticoïdes.

3.1. Bêtalactamines

Si l'on se réfère aux recommandations européennes (ENDA), le TP médicamenteux fait partie intégrante de la démarche diagnostic des réactions immédiates ou retardées [7–9]. Les données de la littérature concernant, la sensibilité et la valeur prédictive des tests cutanés dans les réactions immédiates aux bêtalactamines sont variables et pour certains cette sensibilité n'excède pas 70 % alors même que les tests cutanés explorent les déterminants majeurs et mineurs de la pénicilline ainsi que la chaîne latérale et le médicament soupçonné. De plus, les résultats en termes de sensibilité et de spécificité des IgE spécifiques des patients allergiques aux bêtalactamines ont une grande variabilité selon les études et les méthodes de détection utilisées. À titre d'exemple, la spécificité en immuno-CAP des IgE spécifiques varie de 83,3 à 100 % et la sensibilité de 12,5 à 25 % [11]. Enfin, la sensibilité du test d'activation des basophiles (TAB) oscille aux alentours de 50 % alors que la spécificité est estimée à 93,3 % [10]. Par ailleurs, la sensibilité du TAB peut atteindre 60 % chez les patients dont les tests cutanés sont positifs avec les IgE spécifiques positifs alors qu'elle est estimée à 14 % quand les IgE spécifiques sont négatifs et le TP positif [10]. Ainsi, le TP reste indiqué devant une histoire clinique concordante avec une allergie immédiate, des tests cutanés négatifs, quelle que soit la valeur des IgE spécifiques et ou du TAB, dans la mesure où la réaction initiale est compatible avec la réaction du TP. En effet, les données actuelles concernant la biologie ainsi que les limites du TAB (interprétation délicate dépendante de nombreux cofacteurs tel que la viabilité des basophiles, expertise...) ne permettent pas de surseoir au TP. Pour finir, le TP sera indispensable face à une réaction retardée sans critère de gravité (exanthème maculopapuleux, urticaire retardée), la valeur diagnostique des tests cutanés (IDR à lecture retardée ou patch test) étant très largement insuffisantes [11]. La plupart du temps, le TP permettra d'infirmer l'imputabilité du médicament.

Même constat est fait quant à l'exploration des réactions imputables aux céphalosporines [12,13] avec une sensibilité des tests cutanés pour les réactions immédiates de l'ordre de 85 %. Quant à l'exploration des réactions retardées pour les céphalosporines, il semble que la sensibilité des tests cutanés (lecture retardée des IDR ou patch test) ne permette pas de surseoir aux TP [13]. Autre objectif, le TP dans le cadre des réactions d'hypersensibilité imputables aux bêtalactamines

(pénicillines, céphalosporines mais aussi carbapénem et aztréonam) est incontournable dans le but d'explorer un certain nombre de réactivité croisée afin de proposer une alternative thérapeutique la plus sécurisée possible. En effet, les tests cutanés ne permettent pas toujours de dépister les réactivités croisées. Il est admis qu'un test cutané positif pour une céphalosporine chez un patient allergique aux pénicillines est bien synonyme de réactivité et d'allergie croisée. En revanche, l'inverse n'est pas toujours vrai. La tolérance d'une céphalosporine avec un test cutané négatif chez un patient allergique aux pénicillines ne tombe pas sous le sens [14].

3.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens et acétaminophène

Il est bien admis que l'hypersensibilité vis-à-vis des AINS souffre cruellement de l'absence de moyens diagnostics validés. La valeur diagnostic des tests cutanés ainsi que celle des tests biologiques est faible et le TP prend toute sa place non seulement en termes de preuve diagnostique mais aussi en termes d'alternative thérapeutique. Par ailleurs, la valeur diagnostique des signes cliniques ainsi que leurs grandes variabilités ne sont pas suffisantes pour établir le diagnostic [15] et le TP permet le plus souvent lorsqu'il teste le médicament suspecté d'exclure son imputabilité. De plus la réalisation d'un TP pour proposer une alternative thérapeutique semble indiscutable ce d'autant que la réaction initiale aura été immédiate et sévère. C'est dans cette situation et parce que l'utilisation d'un AINS est indispensable face à une situation pathologique particulière qu'un TP recherchera alors la tolérance d'un AINS de type anti-COX2. Enfin, pour certains, le TP aura également comme objectif d'explorer les réactivités croisées [16] en particulier face aux réactions anaphylactiques. C'est dans ce cas précis que l'hypersensibilité semble sélective et que l'exclusion de l'ensemble des AINS paraît abusive et non raisonnée [16]. Enfin, il convient d'évoquer l'hypersensibilité au paracétamol (acétaminophène) ; en effet, même si ces réactions sont rares, elles peuvent aller de la toxidermie peu sévère jusqu'à certaines réactions allergiques sévères (bronchospasmes) et systémiques. Les mécanismes n'étant pas toujours IgE médiés et les données concernant les tests cutanés (IDR, prick test ou patch test) souvent absentes de la littérature, le TP reste le seul moyen pour affirmer le diagnostic [17].

3.3. Autres antibiotiques : fluoroquinolones et macrolides

En l'état actuel des connaissances, les tests cutanés à lecture immédiate ne sont pas relevant dans le diagnostic des réactions de type immédiates imputables aux fluoroquinolones et aux macrolides ; en effet, la sensibilité, la spécificité ainsi que la valeur prédictive positive et négative reste indéterminés ou de faibles valeurs [18,19]. Certes, les réactions immédiates secondaire aux macrolides semblent rares mais sont décrites et seul le TP pourrait permettre d'en affirmer le diagnostic ce d'autant qu'aucune publication ne permet d'évaluer l'apport de la biologie (test activation des basophiles) dans ce domaine. Les fluoroquinolones sont plus pourvoyeuses de réactions

d'hypersensibilité immédiate. Dans ce domaine, la biologie semble plus séduisante mais les résultats concernant les IgE spécifiques sont variables (positifs chez un peu plus de 50 % des patients pour Manfredi et al., positifs uniquement chez 31,56 % pour Aranda et al. [20]. Les résultats concernant le TAB sont eux aussi variables et nécessitent de plus grande cohorte. Aranda et al. [20] signalent un TAB positif chez 71,05 % de patient ayant présenté une réaction immédiate. Ainsi, l'ensemble de ces résultats laisse bien une place diagnostique au TP pour les fluoroquinolones, outre son intérêt dans l'étude des réactivités croisées fréquentes au sein de cette classe antibiotique.

3.4. Glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes systémiques étant rarement responsables de réactions immédiates (prévalence estimée entre 0,1 et 0,3 %) [21], nous disposons de très peu d'études permettant de définir les limites de spécificité et de sensibilité des tests cutanés. Récemment, Aranda et al. [20] ont confirmé l'existence de réaction immédiate IgE médiée pour la méthylprednisolone [22]. Ces réactions surviennent chez des patients pour lesquelles les glucocorticoïdes revêtent un caractère souvent indispensable (asthmatiques, transplanté rénal). Le TP reste alors le seul moyen pour en affirmer le diagnostic et proposer une alternative thérapeutique, cela d'autant que les réactivités croisées ne semblent pas encore bien déterminées.

4. Conclusion

Le diagnostic de l'allergie médicamenteuse impose de procéder par étape. À l'heure actuelle, il reste encore pour un certain nombre de classe thérapeutique un manque indiscutable de validité des tests cutanés et des tests in vitro. Par ailleurs, la forme galénique de certains médicaments ne permet pas de réaliser des tests cutanés ou des tests in vitro et impose donc d'utiliser le TP comme moyen diagnostique. Ainsi pour certains antibiotiques, les AINS, les glucocorticoïdes, ni les tests cutanés ni la biologie ne permettent à eux seuls d'affirmer le diagnostic d'hypersensibilité allergique. De plus, les tests cutanés positifs autorisent de porter le diagnostic de sensibilisation dans la mesure où ils sont considérés comme de vrais positifs, ce qui n'est pas toujours le cas. Le TP est alors l'étape ultime afin de confirmer l'hypersensibilité médicamenteuse en démontrant un lien de causalité entre l'accident et la molécule testée. On peut souligner que le TP en lui-même ne donnera pas de renseignement sur le mécanisme allergique ou non allergique de la réaction. Cependant, il permettra en l'intégrant aux résultats des tests cutanés et de la biologie éventuellement réalisée de proposer une conduite à tenir précise aux patients en termes de prévention et d'alternative thérapeutique. Il est dans ce sens toujours informatif et indissociable de la démarche diagnostique. Ne pas réaliser de TP peut être préjudiciable aux patients dans certaine situation. Par ailleurs, l'émergence de nouvelles thérapeutiques impose (PCI, biothérapie) si l'on veut avancer en terme épidémiologique mais aussi en termes de compréhension des mécanismes,

de procéder aux TP dans le cadre de protocole de recherche clinique. Les résultats sont alors à confronter à ceux des tests cutanés et de la biologie afin de standardiser les protocoles, de déterminer les limites de sensibilité et de spécificité des tests cutanés et affiner la place de la biologie dans le diagnostic de l'allergie médicamenteuse (TAB, TAL).

Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Johansson S, Bieber T, Dahl R, Peter S, Friedmann PS, Bobby Q, et al. Revised nomenclature for allergy for global use. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-6.
- [2] Demoly P, Bousquet J. Drug allergy diagnosis works up. *Allergy* 2002;57(Suppl. 72):37-40.
- [3] Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med* 2004;140:1001-6.
- [4] Aberer W, Kränke B. Provocation tests in drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin N Am* 2009;29:567-84.
- [5] Ponvert C, Weilenmann C, Wassenberg J, Walecki P, Bourgeois ML, de Blic J, et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: a prospective follow-up study in retreated children after negative responses in skin and challenge tests. *Allergy* 2007;62:42-6.
- [6] Pichichero ME, Pichichero DM. Diagnosis of penicillin, amoxicillin, and cephalosporin allergy: reliability of examination assessed by skin testing and oral challenge. *J Pediatr* 1998;132:137-43.
- [7] Torres MJ, Mayorga C, Leyva L, Guzman A, Cornejo-Garcia JA, Juarez C, et al. Controlled administration of penicillin to patients with a positive history but negative skin and specific serum IgE tests. *Clin Exp Allergy* 2002;32:270-6.
- [8] Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003;58:961-72.
- [9] Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K, et al. Diagnosis of non immediate reactions to betalactam antibiotics. *Allergy* 2004;59:1153-60.
- [10] Mayorga C, Sanz ML, Gamboa PM, García BE. In vitro diagnosis of immediate allergic reactions to drugs: an update. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20(2):103-9.
- [11] Padial A, Antunez C, Blanca-Lopez N, Fernandez TD, Cornejo-Garcia JA, Mayorga C, et al. Non immediate reactions to betalactams: diagnostic value of skin testing and drug provocation test. *Clin Exp Allergy* 2008;38:822-8.
- [12] Romano A, Guéant-Rodriguez RM, Viola M, Amoghly F, Gaeta F, Nicolas JP, et al. Diagnosing immediate reactions to cephalosporins. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1234-42.
- [13] Galera C, Kacimi D, Jolivet A, Bousquet PJ, Demoly P. Cephalosporin allergy: interest in skin testing. *Rev Fr Allergol* 2010;50:398-405.
- [14] Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernández J, Mayorga C, Rodríguez J, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* 2009;64:183-93.
- [15] Viola M, Rumi G, Valluzzi RL, Gaeta F, Caruso C, Romano A. Assessing potential determinants of positive provocation tests in subjects with NSAID hypersensitivity. *Clin Exp Allergy* 2011;41:96-103.
- [16] Chaudhry T, Hissaria P, Wiese M, Hedde R, Kette F, Smith W. Oral drug challenges in NSAID-induced urticaria, angioedema and anaphylaxis. *Intern Med J* 2011. doi: 10.1111/j.1445-5994.2011.02601.x [in press].
- [17] Kvedariene V, Bencheriout AM, Messaad D, Godard P, Bousquet J, Demoly P. The accuracy of the diagnosis of suspected paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity: results of a single-blinded trial. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1366-9.
- [18] Mori F, Barni S, Pucci N, Rossi E, Azzari C, de Martino M, et al. Sensitivity and specificity of skin tests in the diagnosis of clarithromycin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104(5):417-9.
- [19] Tilles SA, Slatore CG. Hypersensitivity reactions to non-beta-lactam antibiotics. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24(3):221-8.
- [20] Aranda A, Mayorga C, Ariza A, Doña I, Rosado A, Blanca-Lopez N, et al. In vitro evaluation of IgE-mediated hypersensitivity reactions to quinolones. *Allergy* 2011;66:247-54.
- [21] Freymond N, Catelain A, Queille E, Augéy F, Nicolas JF. Allergic reaction to methylprednisolone. *Rev Med Interne* 2003;24:698-700.
- [22] Aranda A, Mayorga C, Ariza A, Doña I, Blanca-Lopez N, Canto G, et al. IgE-mediated hypersensitivity reactions to methylprednisolone. *Allergy* 2010;65:1376-80.