

Fait clinique

Allergie aux antipaludéens de synthèse : à propos de deux cas

Allergy to synthetic antimalarial drugs: report of two cases

M. Nyunga^b, A. Meybeck^a, B. Wallaert^a, N. Just^{b,*}

^a Service de pneumologie et immunoallergologie, clinique des maladies respiratoires, hôpital Albert-Calmette, 59037 Lille cedex, France

^b Service de pneumologie I, hôpital Victor-Provo, 11–17, boulevard Lacordaire, 59056 Roubaix cedex, France

Reçu le 7 août 2003 ; accepté le 20 octobre 2003

Résumé

L'hypersensibilité aux antipaludéens de synthèse est peu décrite dans la littérature. La chloroquine sulfate est un antipaludéen de synthèse d'utilisation répandue. Nous rapportons deux observations personnelles d'hypersensibilité retardée à la chloroquine sulfate mises en évidence par un test de provocation orale associé à un protocole de réintroduction sur plusieurs jours. La chloroquine sulfate est une molécule de demi-vie longue. Ces deux cas illustrent le fait que la négativité des tests cutanés peut être faussement rassurante, d'où la rareté des cas de réactions d'hypersensibilité à la chloroquine sulfate décrits dans la littérature. La poursuite du bilan allergologique par ce schéma (test de provocation orale suivi d'une réintroduction sur plusieurs jours) peut permettre d'identifier les cas douteux d'hypersensibilité à la chloroquine ou tout autre antimalarique de demi-vie longue.

© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Few cases of hypersensitivity reactions due to antimalarials are described in the literature. Chloroquine sulfate is a widely used antimalarial drug with a long elimination half-life. We report two cases of delayed hypersensitivity to chloroquine diagnosed by open oral challenge and programmed re-introduction of the drug over several days. These cases point out the possibility of false negative skin tests, from which it follows that there are few reports of chloroquine hypersensitivity syndrome in the medical literature. We recommend that the allergy work-up when these conditions suspected include open oral challenge and drug re-introduction over several days. This approach may help identify cases of possible hypersensitivity to chloroquine or other anti-malarial drugs with a long elimination half-life.

© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Chloroquine sulfate ; Hypersensibilité retardée ; Test de provocation orale

Keywords : Antimalarial drugs; Chloroquine; Delayed hypersensitivity; Diagnosis; Open oral challenge

La Nivaquine® (chloroquine sulfate) est un antipaludéen de synthèse de la famille des amino-4-quinoléines. C'est une molécule d'utilisation répandue. Elle trouve son indication dans le traitement préventif et curatif du paludisme, mais aussi dans le traitement symptomatique d'action lente de la polyarthrite rhumatoïde et du lupus érythémateux. Les réactions allergiques à la Nivaquine®, (urticaire, œdème de

Quincke, éruption cutanée, prurit), sont peu décrites dans la littérature [1,2]. Les auteurs rapportent deux observations personnelles d'hypersensibilité à la Nivaquine® (chloroquine sulfate).

1. Cas clinique n° 1

Une jeune fille âgée de 17 ans, française, s'était rendue au Nicaragua pour un séjour humanitaire de 21 jours en août 2001. Elle avait débuté la chloroquine sulfate à la dose de 100 mg la veille du départ. Le traitement avait été maintenu à

* Auteur correspondant. Service de réanimation médicale, centre hospitalier de Roubaix, boulevard Lacordaire, BP 359, 59056 Roubaix cedex, France.

Adresse e-mail : nicolas.just@ch-roubaix.fr (N. Just).

la même dose pendant toute la durée de son séjour et quatre semaines après son retour, selon les recommandations [3]. Elle n'avait jamais pris de chloroquine sulfate avant et n'avait pas d'autre médication de façon concomitante. Une réaction urticarienne était apparue de façon retardée, soit 25 jours après le début de la prise de la chloroquine sulfate. Deux jours plus tard un œdème du visage avec une gêne respiratoire étaient apparus dans la nuit, raison pour laquelle elle a consulté aux urgences. Le bilan biologique retrouvait un syndrome inflammatoire avec une protéine-C-réactive élevée à 52 mg/l. Il existait des IgE élevées à 710 KU/l. La parasitologie des selles ainsi que le bilan infectieux (sérologies du VIH et des hépatites A, B, C) étaient négatifs. Cette urticaire géante était résolutive après arrêt de la chloroquine sulfate et sous corticoïdes et antihistaminiques. La patiente désirant se rendre de nouveau au Nicaragua, il importait de préciser l'origine de cette réaction allergique. L'interrogatoire retrouvait un antécédent d'asthme d'effort. Le bilan complet d'urticaire réalisé était négatif (sérologies parasitaires, sérologie de l'hépatite B et streptococcique, complément total ainsi que les fractions C3-C4, cryoglobulinémie, électrophorèse des protéines sériques, protéine-C-réactive, hormonémie thyroïdienne, IgE totales et les tests multiallergéniques FX 5, FX7, FX8). Les tests cutanés à la chloroquine sulfate ont été réalisés en prick- et patch-tests. Ils étaient négatifs en lecture immédiate et douteux à 72 heures.

2. Cas clinique n° 2

Une femme âgée de 30 ans présentait des crampes musculaires diffuses dans le cadre d'une sclérose en plaques. Dans ce contexte un traitement par Hexaquine® avait été prescrit. Une réaction urticarienne d'apparition semi-retardée, une heure 30 minutes après la première prise médicamenteuse, était observée. Cette urticaire était résolutive en ambulatoire sous corticoïdes et antihistaminiques. L'Hexaquine® a été dès lors proscrite à la patiente sur les données de l'anamnèse et de la clinique. Associé à la sclérose en plaques, le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde avait été récemment porté. La chloroquine sulfate étant un traitement possible de ce rhumatisme articulaire inflammatoire, il devenait donc important de préciser son statut allergologique vis-à-vis de cette molécule. L'interrogatoire retrouvait un antécédent d'allergie médicamenteuse (urticaire après une prise de roxithromycine). Les tests cutanés à la chloroquine sulfate, au benzoate de quinine, au chlorhydrate de thiamine, et à l'Hexaquine® ont été réali-

sés en prick-tests et en patch-tests. Ils étaient négatifs. Le bilan complet d'urticaire réalisé était négatif.

3. Résultats des investigations allergologiques

L'enquête allergologique, pour les deux patientes, était poursuivie par la réalisation de tests cutanés à partir de matières premières composant un comprimé de chloroquine sulfate de 100 mg. Les tests cutanés en prick-tests et en intradermo-réaction (IDR) ont été effectués avec de la chloroquine sulfate (2 mg/ml) et tous ses excipients : amidon de blé (5 mg/ml), gélatine (1,25 mg/ml), magnésium stéarate (0,75 mg/ml), silice colloïdale hydratée (0,75 mg/ml), sucre pulvérisé amylacé (0,6 mg/ml). Ces matières premières étaient diluées avec du sérum physiologique phénolé (dilutions allant du 1/1000 à la solution pure). Les IDR ont été réalisées en injectant 0,15 ml de chaque produit pour obtenir une papule de 3 mm. Elles étaient positives si la papule était le double de celle du témoin positif. Les réactions des tests cutanés ont été comparées à un témoin négatif (sérum physiologique), et à des témoins positifs (histamine et phosphate de codéine). De plus les tests à la chloroquine sulfate et aux excipients ont été effectués chez cinq témoins, sains et non atopiques : ils étaient tous négatifs pour les excipients et positifs pour la solution pure de chloroquine sulfate, témoignant d'une réaction d'irritation [4].

Les prick-tests pour la chloroquine sulfate (Tableau 1) étaient positifs avec la solution pure avec une réaction papuleuse de 10 mm pour un témoin codéine de 4 mm dans le premier cas, et une papule de 8 mm pour un témoin codéine à 5 mm dans le second cas. Cette positivité ne s'accompagnait pas de manifestations cliniques. Les IDR aux dilutions 1/1000, 1/100 et 1/10 étaient négatives. Devant la négativité des tests cutanés et l'absence d'arguments en faveur d'une toxidermie, un test de provocation orale (TPO) à la chloroquine sulfate contre placebo a été proposé aux patientes (Tableau 1). Après obtention du consentement éclairé et la mise en place d'une voie veineuse périphérique, et en l'absence de lésions cutanées, des doses progressivement croissantes de chloroquine sulfate ont été administrées sous contrôle médical et à proximité d'un service de réanimation, pour une dose totale journalière de 100 mg. Après quatre heures de surveillance et devant l'absence de survenue de manifestation d'hypersensibilité, chaque patiente avait regagné son domicile avec une prescription journalière de 100 mg de chloroquine sulfate pour une durée de sept jours. Cette

Tableau 1
Résultats des tests cutanés et des tests de provocation orale à la chloroquine sulfate

Observations	Tests cutanés	Tests de provocation orale
1	Prick pur : positif IDR (1/1000 à 1/10) : pas de réaction	J0 : pas de réaction J1–J7 : pas de réaction J14 : urticaire généralisée
2	Prick pur : positif IDR (1/1000 à 1/10) : pas de réaction	J0 : pas de réaction J3 : arrêt de la chloroquine sulfate Eruption maculo-papuleuse

durée de sept jours avait été choisie arbitrairement, compte tenu de la longue demi-vie d'élimination du médicament [5]. La première patiente a présenté, sept jours après l'arrêt du médicament, une réaction urticarienne diffuse débutant au niveau des membres inférieurs et associée à un œdème du visage. Cet épisode a rapidement cédé sous antihistaminiques et corticoïdes. Dans le second cas la prise de chloroquine sulfate a été interrompue trois jours après le TPO devant l'apparition d'un prurit généralisé associé à une éruption maculo-papuleuse aux membres inférieurs. Cet épisode a été résolutif après l'arrêt de la chloroquine sulfate et la prise d'antihistaminiques.

4. Discussion

La chloroquine sulfate est un antipaludéen de synthèse de la famille des amino-4-quinoléines qui se fixe à 50 % aux protéines plasmatiques. L'absorption est rapide et intense avec des concentrations maximales obtenues entre la deuxième et la sixième heure. L'excrétion est essentiellement urinaire avec une demi-vie d'élimination longue de 10 à 30 jours. Il en résulte une accumulation dans l'organisme et une longue durée d'action. Les principaux effets secondaires sont des troubles digestifs, l'hématotoxicité, la neurotoxicité, des atteintes cutanées et des phanères [5].

La littérature rapporte peu de cas de manifestations d'hypersensibilité à la chloroquine sulfate : éruption pustuleuse [2], pemphigoïde bulleuse [6]. Kanny et al. [1] rapportent un cas d'hypersensibilité retardée à la chloroquine sulfate probable devant l'histoire clinique et la positivité des patch-tests chez un homme de 47 ans. Il a présenté à deux reprises (8 jours après la première prise et lors de la réintroduction de la chloroquine sulfate), un syndrome d'hypersensibilité associant hyperthermie, éruption cutanée bulleuse et des troubles digestifs.

Dans les deux observations relatées, les manifestations d'hypersensibilité à la chloroquine sulfate sont survenues quelques jours après la première prise. Le bilan allergologique retrouvait la négativité des tests cutanés et l'apparition de manifestations allergiques quelques jours après la réintroduction du médicament. Ces deux tableaux cliniques sont comparables à ceux décrits dans la littérature avec d'autres antimalariques de demi-vie longue (mefloquine, Fansidar®). Les réactions allergiques sembleraient pouvoir survenir très longtemps après l'arrêt du médicament [7,8]. Nous avons également constaté ce long délai de réaction chez la patiente décrite dans la première observation. La pathogénie de cette hypersensibilité à la chloroquine sulfate ne semble donc pas médiée par les IgE. Il s'agit le plus vraisemblablement d'une hypersensibilité retardée de type IV selon la classification de Gell et Coombs. Cette réaction retardée a été mise en évidence par un test de provocation orale associée à un protocole de réintroduction prolongée sur sept jours, compte tenu de la longue demi-vie d'élimination de la chloroquine sulfate. Ce procédé a permis d'identifier la chloroquine sulfate comme

facteur favorisant de ces deux réactions d'hypersensibilité. Rechercher une hypersensibilité à la chloroquine sulfate ne doit pas s'arrêter à la simple lecture immédiate des tests cutanés mais doit s'accompagner de tests épicutanés à lecture retardée, secondairement complétés par un test de provocation orale avec réintroduction prolongée sur plusieurs jours. La méconnaissance de réactions retardées associées à la chloroquine sulfate a probablement pu contribuer à la rareté des cas de réactions allergiques à la Nivaquine® décrits dans la littérature.

La deuxième observation apporte une notion méritant d'être considérée : existe-t-il une probable réaction croisée entre les différents antipaludéens ? En effet, cette patiente présentait initialement une réaction d'hypersensibilité immédiate lors de la prise d'Héxaquine®, composé de benzoate de quinine et de chlorhydrate de thiamine. L'éventualité d'introduire la chloroquine sulfate pour traiter sa polyarthrite débutante nous a incité à réaliser un bilan allergologique plus précis qui confirme, par un test de réintroduction, une allergie à la chloroquine sulfate. Cette positivité pourrait s'expliquer par une probable réaction croisée entre la quinine et la chloroquine sulfate. En effet l'analyse de la structure chimique de ces deux molécules objective un noyau « quinoline » commun (Fig. 1). Or ce noyau « quinoline » représente la base structurale de tous les antipaludéens de synthèse. Il pourrait introduire la notion de réaction d'hypersensibilité croisée entre les différents antipaludéens de synthèse. Ce mécanisme n'est pas évoqué ni décrit dans la littérature. Cela mérite d'être infirmé ou confirmé à l'avenir.

Il est également important de souligner que les dérivés de la quinine sont présents dans l'alimentation. Ils rentrent, à de très faibles concentrations, dans la composition de certaines boissons dites « toniques ». Des données de la littérature mettent en évidence que la quinine à faible dose peut être responsable de la survenue d'effets cutanés de type immunoallergiques. Un cas de réaction urticarienne 30 à 40 minutes après l'ingestion d'une boisson tonique est relaté par l'équipe de Gonzalez [9]. Le bilan allergologique suggérait un mécanisme d'hypersensibilité IgE-médiée. Asero [10] rapporte le premier cas hypersensibilité semi-retardée induit par la quinine présente dans la nourriture. Bien qu'en l'absence d'études, l'existence de réactions d'hypersensibilité à la quinine alimentaire nous incite à recommander la prudence aux patients présentant une hypersensibilité à la chloroquine vis-à-vis d'un certain type d'alimentation.

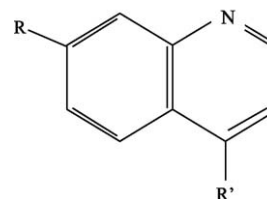


Fig. 1. Le noyau quinoléine est la structure moléculaire commune à la chloroquine sulfate et au benzoate de quinine pouvant expliquer en partie des réactions croisées entre antipaludéens de synthèse (R et R' : chaînes latérales).

5. Conclusion

L'hypersensibilité retardée à la chloroquine sulfate a été mise en évidence dans ces deux observations par la réalisation d'un TPO associé à un protocole de réintroduction sur plusieurs jours. Ceci souligne l'intérêt de réaliser un TPO avec une réintroduction médicamenteuse sur quelques jours lorsque l'on suspecte une réaction d'hypersensibilité due à une molécule à demi-vie longue. La négativité en lecture immédiate des tests cutanés peut être faussement rassurante. Cette façon de procéder peut permettre d'identifier les cas douteux d'hypersensibilité à la chloroquine sulfate et les éventuelles réactions croisées avec les autres antipaludéens de synthèse même si le mécanisme reste encore à évaluer.

Références

- [1] Kanny G, Renaudin JM, Lecompte T, Moneret-Vautrin DA. Chloroquine hypersensitivity syndrome. *Eur J Intern Med* 2002;13:75–6.
- [2] Assier-Bonnet H, Saada V, Bernier M, Clerici T, Saiag P. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by hydroxy chloroquine. *Dermatology* 1996;193:70–1.
- [3] White NJ. Drug treatment and prevention of malaria. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;34:1–14.
- [4] Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002;57:45–51.
- [5] Krishna S, White NJ. Pharmacokinetics of Quinine, Chloroquine and Amodiaquine. Clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 1996;30:263–99.
- [6] Millard T, Smith H, Black M, Barker J. Bullous pemphigoid developing during systemic therapy with chloroquine. *Clin Exp Dermatol* 1999;24:263–5.
- [7] Mc Bride S, Lawrence C, Reid C. Fatal toxic epidermal necrolysis associated with mefloquine antimalarial prophylaxis. *Lancet* 1997;349:101.
- [8] Van den Enden E, Van Gompel A, Colebunders R, Van den Ende J. Mefloquine-induced Stevens-Johnson syndrome. *Lancet* 1991;337:683.
- [9] Gonzalez R, Merchan R, Crespo JF, Rodriguez J. Allergic urticaria from tonic water. *Allergy* 2002;57:52–64.
- [10] Asero R. Fixed drug eruptions caused by tonic water. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:198–9.