



Fait clinique
Maladie sérique à l'ofloxacin
Serum sickness to ofloxacin

E. Berthoux, F. Bérard, I. Guillot, J. Bienvenu, A. Rozieres, J.-F. Nicolas*

Unité immunologie clinique et allergologie, centre hospitalier Lyon-Sud, 69495 Pierre-Bénite, France

Reçu le 1 mars 2007 ; accepté le 10 mai 2007

Résumé

Les réactions d'hypersensibilité (HS) médicamenteuse sont relativement rares et résultent le plus souvent d'une HS immédiate (type I) ou retardée (type IV). Les réactions d'HS semi-retardée (type III), par complexes immuns circulants, sont exceptionnelles et leur diagnostic est difficile puisque aucun test spécifique n'est actuellement disponible. Nous rapportons le cas d'une patiente ayant présenté un choc, moins d'une heure après la dernière prise, au deuxième jour d'un traitement par ofloxacin. Les tests cutanés à lecture immédiate à l'ofloxacin, effectués six mois plus tard, ont été négatifs et bien tolérés. De nouveaux tests cutanés, effectués quatre et huit semaines plus tard, ont été négatifs, mais ont déclenché une réaction syndromique identique à la réaction initiale, associée à une augmentation du taux des complexes immuns circulants, trente minutes après l'injection intradermique d'ofloxacin à la concentration de 50 µg/ml, puis d'un prick à 5 µg/ml. Les tests cutanés et un test de provocation à la ciprofloxacine, effectué en milieu hospitalier, ont été négatifs. Ces résultats suggèrent fortement le diagnostic d'HS semi-retardée à l'ofloxacin, sans réactivité croisée avec la ciprofloxacine. La rapidité d'apparition des symptômes résulte probablement d'un taux sérique élevé des anticorps (IgG) spécifiques de l'ofloxacin, pour lesquels aucune méthode de dosage n'est disponible. Une allergie par HS du type III doit donc être évoquée lors de réactions graves, de chronologie immédiate ou accélérée, aux médicaments, en l'absence d'arguments cliniques ou biologiques orientant vers une HS immédiate ou retardée et doit faire rechercher une élévation du taux des complexes immuns circulants au moment de la réaction.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Allergic reactions to drugs are rare. Most of them result from immediate and delayed-type hypersensitivity. Circulating immune complex-induced reactions are exceedingly rare and difficult to diagnose due to the absence of pertinent specific tests. We report the case of a female patient who experienced a shock, the second day of a treatment with ofloxacin. Immediate responses in skin tests with ofloxacin were negative six months after the reaction. However, although negative, skin tests performed four weeks later induced a syndromic reaction with high levels of circulating immune complexes, less than 30 minutes after the intradermal injection of ofloxacin at the concentration of 50 µg/ml. A similar reaction was observed one month later, after a prick test with ofloxacin at the concentration of 5 µg/ml. Skin and oral challenge tests, performed in the hospital with ciprofloxacin, were negative. These results strongly suggest the diagnosis of semilate hypersensitivity to ofloxacin, without cross-reactivity with ciprofloxacin. The immediate chronology of the symptoms, induced by treatment and skin tests with ofloxacin probably results from high levels of specific antibodies (IgG). Type III hypersensitivity should be suspected in patients reporting severe drug-induced immediate and accelerated reactions when skin and/or biological tests for immediate and delayed-type hypersensitivity are negative or not pertinent, and should lead to the determination of circulating immune complex levels at the time of the reaction.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Maladie sérique ; Ofloxacin ; Quinolones ; Hypersensibilité semi-retardée ; Complexes immuns circulants

Keywords: Serum-sickness; Ofloxacin; Quinolones; Type III hypersensitivity; Circulating immune complexes

1. Introduction

Les réactions d'hypersensibilité (HS) médicamenteuse ne représentent qu'une faible proportion des réactions adverses aux médicaments. Les mécanismes les plus fréquemment

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jean-francois.nicolas@chu-lyon.fr (J.F. Nicolas).

incriminés sont les HS des types I (HS immédiate ou HSI, médiée par les IgE) et IV (HS retardée ou HSR, médiée par les lymphocytes T) de la classification de Gell et Coombs.

Dans le cas de l'HSI, le diagnostic repose sur un « trépied » associant la description clinique de l'accident (réaction immédiate et souvent grave, à type de choc, œdème de Quincke avec atteinte laryngée), la positivité des tests cutanés (TC) avec le médicament en cause (pricks et/ou intradermo-réactions (IDR) à lecture immédiate), et, éventuellement, les résultats des explorations biologiques (dosages des IgE sériques spécifiques du médicament, tests de la libération d'histamine et/ou des leucotriènes et tests d'activation des basophiles en cytométrie de flux). La démarche diagnostique des réactions d'HSR repose sur les TC à lecture retardée (patch-tests et/ou intradermoréactions) et, éventuellement, des tests biologiques mesurant l'activation lymphocytaire en présence du médicament et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (interféron-gamma notamment) par les lymphocytes T spécifiques par des méthodes du type Elisa ou Elispot.

L'HS de type III, par complexes immuns circulants (CIC), est exceptionnelle. Classiquement, les symptômes associent des arthralgies fébriles, des adénopathies, une éruption cutanée (urticaire, purpura, livedo), parfois un tableau abdominal aigu, voire un choc dit « anaphylactoïde », résultant de la libération des anaphylatoxines C3a et C5a lors de l'activation du complément par les CIC. Il n'existe pas de tests spécifiques, cutanés ou biologiques, pour ce type d'HS. Les stigmates biologiques les plus fréquemment retrouvés sont une hypo-complémentémie, une augmentation du taux des CIC et, éventuellement, des signes d'atteinte glomérulaire [1].

2. Observation

Nous rapportons le cas d'une patiente de 40 ans, sans antécédent allergique connu, mais porteuse d'une maladie de Cacchi et Ricchi, responsable d'infections urinaires à répétitions nécessitant de fréquents traitements antibiotiques, par des fluoroquinolones notamment.

En août 2004, au deuxième jour d'un traitement par ofloxacin et dans l'heure suivant la dernière prise, la malade a ressenti un prurit des deux mains, rapidement suivi d'un malaise général avec flou visuel, douleurs abdominales, nausées et vomissements, frissons, hypothermie, polypnée et sensation d'oppression thoracique, enfin hypotension évoluant vers un choc avec perte de connaissance répondant favorablement aux manœuvres de réanimation. Le diagnostic d'HSI à l'ofloxacin a alors été suspecté.

Les pricks tests et IDR à lecture immédiate, effectués six mois plus tard (février 2005) avec des solutions d'ofloxacin et d'amoxicilline (utilisée à titre de contrôle) (ofloxacin : concentration des pricks : 5 mg/ml, concentration des IDR : 5 et 50 µg/ml ; amoxicilline : concentration des pricks : 50 mg/ml, concentration des IDR : 50 et 500 µg/ml) ont été négatifs. En raison de la courte demi-vie des IgE et du délai entre la date de l'accident et la réalisation des TC, une seconde série de TC a été programmée un mois plus tard, à la recherche d'une éventuelle « relance » de la sensibilisation par la série initiale de TC. Lors

de la deuxième série de TC (mars 2005), des symptômes associant dyspnée, malaise général, nausées, diarrhée et frissons sont survenus trente minutes après l'injection intradermique d'ofloxacin à la concentration de 50 µg/ml, alors même que l'IDR à l'ofloxacin était négative. Le taux des complexes immuns circulants, dont le dosage a été effectué aussitôt, a été quatre fois supérieur à la normale (89 Ru/ml pour une normale <20), sans abaissement associé du taux du complément, et s'est normalisé dix jours plus tard. Ces résultats ont donc fortement évoqué le diagnostic d'HS semi-retardée à l'ofloxacin. Une troisième série de TC a été effectuée un mois plus tard, à la recherche d'une éventuelle réactivité croisée avec d'autres fluoroquinolones, une famille d'antibiotiques très importants pour la malade en raison de ses antécédents d'infections urinaires à répétition. À cette occasion (mars 2005), un prick à l'ofloxacin à la concentration de 5 µg/ml a été négatif, mais a induit une réaction comparable à celle observée au mois de février, associée à une importante élévation du taux des CIC ($\times 3$ par rapport à la normale), suivie d'une rapide diminution (50 % dès le lendemain). Les TC à la ciprofloxacine ont été négatifs et bien tolérés et un test de provocation par voie orale, effectué en milieu hospitalier avec cet antibiotique, n'a induit aucune réaction.

Le diagnostic retenu a donc été celui de maladie sérique à l'ofloxacin, contre-indiquant définitivement la prescription de cette molécule, sans contre-indication de la ciprofloxacine.

3. Discussion

Nous rapportons un cas de maladie sérique grave, évoquant une réaction anaphylactique, à une quinolone. Deux autres diagnostics ont été discutés. Une HSI à l'ofloxacin avec tests cutanés faussement négatifs, comme cela est rapporté par Manfredi et al. [2] chez des patients avec IgE anti-quinolones et tests cutanés négatifs, a été éliminée devant l'absence d'élévation des taux sériques d'histamine et de tryptase dans les heures qui ont suivi l'accident induit par les tests de mars 2005. Le diagnostic de réaction anaphylactoïde par activation du complément par le médicament, comme rapporté dans les accidents aux produits de contraste iodés [3] n'a pas été retenu en raison du taux élevé de CIC dans notre cas qui suggère l'implication d'IgG ou d'IgM dans la pathologie.

La maladie sérique résulte de la formation d'anticorps (IgG) spécifiques, suite à l'administration de médicaments ou substances biologiques comme, en particulier, les immunoglobulines administrées par voie intraveineuse [4]. Il s'agit d'une complication classique des traitements par les sérums antilymphocytaires administrés pour le contrôle des rejets de greffe [5]. Classiquement, les patients présentent, vers le septième jour du traitement, des signes cliniques associant une éruption cutanée à type de vascularite, parfois purpurique, de la fièvre, des adénopathies, des arthralgies et des douleurs abdominales. Au plan biologique, c'est vers le douzième jour qu'il est possible de mettre en évidence une consommation du complément, avec chute des taux de C3 et de C4, et l'apparition de CIC ($\times 4$ fois la normale, en moyenne). L'atteinte rénale est

fréquente, avec une glomérulonéphrite liée à des dépôts d'IgG et de C3 le long de la membrane basale glomérulaire [6,7].

En l'absence d'atteinte cutanée, rénale ou neurologique, le diagnostic de maladie sérieuse doit être évoqué devant un accident de chronologie accélérée (24–48 heures après le début du traitement), à type d'arthralgies, de douleurs abdominales, voire de choc simulant une réaction anaphylactique grave, comme dans le cas ici rapporté. Le diagnostic est conforté par la mise en évidence d'une hypocomplémentémie (inconstante) et d'une augmentation du taux des CIC au moment ou au décours immédiat de la réaction et par la négativité du bilan allergologique effectué a posteriori.

Comme dans toute allergie médicamenteuse, quel qu'en soit le mécanisme immunologique, la substance en cause doit formellement et durablement être contre-indiquée, pour éviter tout risque de récurrence grave.

La maladie sérieuse doit être distinguée de la pseudomaladie sérieuse rapportée avec certains médicaments comme les pénicillines, les céphalosporines (surtout le céfclor en pédiatrie) [8,9], les cyclines, le bupropion (Zyban®) [10,11]. Quelques cas ont également été rapportés avec les quinolones (ciprofloxacine notamment). La symptomatologie clinique est généralement plus fruste, avec surtout des manifestations cutanées, le plus souvent à type d'urticaire et articulaires (arthrites et arthralgies) apparaissant après plusieurs jours de traitement, dans un contexte subfébrile. Elle ne comporte pas d'adénopathie ni d'atteinte rénale, aucune élévation du taux des CIC ni aucune hypocomplémentémie et elle guérit sans laisser de séquelles en une à deux semaines après l'arrêt du médicament en cause. Les mécanismes responsables de la pseudomaladie sérieuse sont encore incomplètement connus. Au moins en ce qui concerne les bêta-lactamines, a été évoquée une altération du métabolisme hépatique du médicament, responsable de la formation de métabolites immunoréactifs [12]. Enfin, bien que, selon les recommandations internationales, le médicament suspect doit être définitivement contre-indiqué, il apparaît que, au moins chez l'enfant, le risque de récurrence est très faible [13].

4. Conclusion

Les réactions d'HS du type III, médiées par les CIC, aux médicaments et substances biologiques sont rares, sauf chez les

patients traités par des sérums antilymphocytaires. Il n'existe pas de tests spécifiques pertinents en permettant le diagnostic. Il faut penser à ce type de réaction devant des signes cliniques atypiques, parfois graves, apparaissant de façon accélérée, mais aussi, parfois, immédiate, après la prise d'un médicament ou d'une substance biologique. Il faut alors faire doser les taux du complément et des CIC, dont les modifications seront un bon argument chez un patient chez qui le reste du bilan allergologique, effectué a posteriori, est négatif.

Références

- [1] Nangaku M, Couser WG. Mechanisms of immune-deposit formation and the mediation of immune renal injury. *Clin Exp Nephrol* 2005; 9(3):183–91.
- [2] Manfredi M, Severino M, Testi S, Macchia D, Ermini G, Pichler WJ, et al. Detection of specific IgE to quinolones. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(1):155–60.
- [3] Laroché D, Aimone-Gastin I, Dubois F, Huet H, Gerard P, Vergnaud MC, et al. Mechanisms of severe, immediate reactions to iodinated contrast material. *Radiology* 1998;209(1):35–6.
- [4] Von Pirquet CF, Shick B. Serum Sickness. Baltimore: Williams et Wilkins; 1951.
- [5] Cantarovich D, Giral-Classe M, Houramant M, Dantal J, Blanco G, Lerat L, et al. Prevention of acute rejection with antithymocyte globulin, avoiding corticosteroids, and delaying ciclosporin after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1673–6.
- [6] Lawley TJ, Bielory L, Gasco P, Yancey KB, Young NS, Frank MM. A study of human serum sickness. *J Invest Dermatol* 1985;85:129s–32s.
- [7] Bielory L, Gascon P, Lawley TJ, Young NS, Frank MM. Human serum sickness: a prospective analysis of 35 patients treated with equine antithymocyte globulin for bone marrow failure. *Medicine* 1988;67:40–57.
- [8] King BA, Geelhoed GC. Adverse skin and joint reactions associated with oral antibiotics in children: the role of cefaclor in serum sickness like reactions. *J Paediatr Child Health* 2003;39:677–81.
- [9] Isaacs D. Instructive case of serum sickness-like reaction to cefaclor. *J Paediatr Child Health* 2001;35:298–9.
- [10] Ralph ED, John M, Rieder MJ, Bombassaro AM. Serum sickness-like reaction possibly associated with meropenem use. *Clin Infect Dis* 2003;36:e149–51.
- [11] Friedmann PS, Lee MS, Friedmann AC, Barnetson St C. Mechanisms in cutaneous drug hypersensitivity reactions. *Clin Exp Allergy* 2003;33:861–72.
- [12] Kearns GL, Wheeler JG, Childress SH, Letzig LG. Serum sickness-like reactions to cephalor: role of hepatic metabolism and individual susceptibility. *Pediatr Pharmacol Ther* 1994;125:805–11.
- [13] 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.