

L'allergie aux quinolones

À propos de huit observations

F. ARBOIT¹, J.C. BESSOT², F. DE BLAY², A. DIETEMANN², C. CHARPENTIER², G. PAULI²

RÉSUMÉ

Considérée comme rare, l'allergie aux quinolones est probablement sous-estimée. Huit observations d'allergie aux fluoroquinolones sont ici rapportées : 3 à l'apurone, 2 à l'ofloxacine, 1 à la lomefloxacin, 1 à la ciprofloxacine et 1 à la sparfloxacine. Les manifestations cliniques survenant 5 à 30 min après l'administration médicamenteuse sont dans tous les cas sévères : choc anaphylactique grave dans 2 cas, dans tous les autres cas, urticaire généralisée et/ou œdème de Quincke avec dyspnée et survenue de malaise dans 2 cas. L'évolution a été favorable dans tous les cas sous traitement mais 3 patients ont cependant dû être hospitalisés en service de réanimation. La prise antérieure d'une quinolone était connue dans 6 cas. La valeur diagnostique des tests cutanés semble médiocre ; il serait également souhaitable d'avoir à disposition un dosage d'IgE spécifiques fiables.

SUMMARY

Eight cases of quinolone allergy. – Quinolone allergy is considered to be rare, but is probably underestimated. 8 cases of allergy to fluoroquinolones are reported: 3 to apurone, 2 to ofloxacin, 1 to lomefloxacin, 1 to ciprofloxacin and 1 to sparfloxacin. Clinical manifestations, occurring 5 to 30 min after drug administration, were severe in every case: serious anaphylactic shock in 2 cases, generalized urticaria and/or angio-neurotic oedema in all other cases with dyspnoea and development of malaise in 2 cases. A favourable course was observed in every case in response to treatment, but 3 patients had to be admitted to the intensive care unit. Previous administration of quinolones was known in 6 cases. Skin tests appear to have a poor diagnostic value and a reliable specific IgE assay would be useful.

Les quinolones sont des antibiotiques de synthèse. En 1962, l'acide nalidixique en fut le premier représentant. On distingue actuellement trois générations de quinolones ; sur le plan chimique, il existe quatre sous-familles définies par la nature de leur cycle. Les fluoroquinolones se caractérisent par une activité anti-bactérienne accrue, un spectre élargi, une bonne biodisponibilité orale et une excellente diffusion tissulaire. L'utilisation des fluoroquinolones est très large, elle représenterait 50 millions de prescriptions par an dans le monde. Au fur et à mesure que leurs indications s'élargissaient, des effets secondaires se sont progressivement manifestés. Parmi eux,

des troubles digestifs dans 5 p. cent des cas, des troubles neuropsychiatriques dans 2 p. cent des cas, des manifestations cutanées rares (vasculaites allergiques, éruptions bulleuses), des photosensibilisations particulièrement fréquentes avec certaines quinolones, notamment la sparfloxacine, des atteintes rénales, des manifestations rhumatologiques rarement à type d'arthralgies mais plus fréquemment à type de tendinites et de ruptures tendineuses. Ainsi, 421 cas de tendinites ont été recensés en 1992 et 1993, 287 étant attribuables à la pefloxacine. Considérée comme rare, l'allergie aux quinolones est probablement sous-estimée. Au cours des trois dernières années nous

1. Hôpital Belle-Ile, Service de Pneumologie, 57045 METZ Cedex.

2. Service de Pneumologie, Pavillon Laennec, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, BP 426, 67091 STRASBOURG Cedex.

Tirés à part : Pr G. Pauli, adresse ci-dessus.

Reçu le 16 juillet 1996. Accepté le 24 octobre 1996.

ARBOIT F., BESSOT J.C., DE BLAY F., DIETEMANN A., CHARPENTIER C., PAULI G. – L'allergie aux quinolones. À propos de huit observations. *Rev. fr. Allergol.*, 1997, 37 (1), 15-19.

avons recueilli 8 observations d'allergie aux fluoroquinolones. Nous rapportons ici leurs caractéristiques essentielles en détaillant l'une de ces observations, et en faisant une revue de la littérature des cas antérieurement publiés.

CAS CLINIQUES

Observation n° 1

Madame DUR... C., 27 ans, présente 5 minutes après la prise d'un comprimé de lomefloxacin pour une infection urinaire, une urticaire généralisée, un œdème de Quincke avec difficultés respiratoires, puis un état de choc nécessitant son admission en urgence dans un service hospitalier où elle est traitée par adrénaline et corticoïdes intraveineux. L'évolution sous traitement est favorable et un bilan allergologique est réalisé un mois plus tard. Dans les antécédents de la patiente on relève des infections urinaires à répétition, un asthme dans la petite enfance. Une sœur présenterait également une allergie médicamenteuse aux β -lactamines, son père et son grand-père étaient asthmatiques.

Des pricks-tests sont réalisés avec les fluoroquinolones suivantes : pefloxacin, sparfloxacin, ciprofloxacin et lomefloxacin. La technique utilisée consistait à réduire en poudre un comprimé de fluoroquinolone et à dissoudre cette poudre dans quelques gouttes de sérum physiologique. Un prick-test est réalisé au travers de ce mélange déposé sur l'avant-bras. Un test témoin positif (phosphate de codéine à 9 p. cent) et un test témoin négatif (sérum physiologique) sont également effectués. Les pricks-tests sont négatifs pour la péflacine, le ciflox et le zagam, alors que le test à la lomefloxacin est très positif après 15 minutes, avec une papule de 10 mm de diamètre et un érythème de 13 mm de diamètre, ce test étant de dimension supérieure au test témoin positif (130 % du témoin positif).

Le diagnostic d'allergie à la lomefloxacin est posé en raison d'une symptomatologie clinique évocatrice survenant rapidement après la prise d'un comprimé de lomefloxacin, d'un test cutané positif en immédiat. Malgré la négativité des tests cutanés aux autres fluoroquinolones explorées, la prise de toute quinolone a été contre-indiquée et l'infection urinaire persistante a été traitée par une céphalosporine sans effet secondaire.

Les 7 autres observations sont rapportées dans le tableau I. L'atopie ne semble pas être un facteur de risque, elle était présente seulement chez 2 de nos patients (une allergie aux épithélia de chat et une allergie aux pollens de graminées). Par ailleurs, un patient avait un terrain asthmatique familial et une patiente était atteinte de syndrome

de Fernand Vidal. La prédominance féminine est nette (6 femmes). Les patients à risque sont ceux qui ont des infections répétées où les quinolones ont une indication : infections urinaires dans 4 cas, infections ORL ou bronchiques dans 4 cas. Les manifestations cliniques étaient généralisées : choc anaphylactique grave dans 2 cas, urticaire généralisée et/ou œdème de Quincke dans tous les autres cas avec dyspnée et sensation de malaise dans 2 cas. Le délai d'apparition des symptômes était brutal et évoquait fortement une réaction IgE dépendante. L'évolution des manifestations allergiques a été favorable dans tous les cas. Les traitements entrepris ont été les suivants : adrénaline et corticoïdes dans 3 cas, corticoïdes et antihistaminiques dans 4 cas, antihistaminiques seuls dans 1 cas. Une hospitalisation en service de réanimation a été nécessaire dans 3 cas. La prise antérieure d'une quinolone était connue dans 6 cas. Il s'agissait de la même quinolone dans 5 cas, et d'une quinolone d'une autre génération dans 1 cas. Aucune prise de quinolone n'a pu être retrouvée dans 2 observations.

MOYENS DIAGNOSTIQUES

Les données de l'anamnèse permettent d'évaluer la responsabilité des quinolones dans la survenue des manifestations allergiques. Les critères chronologiques sont importants ; ils concernent l'administration du médicament et la survenue des symptômes : arrêt du médicament et régression des symptômes, rechute des symptômes lors de la réadministration du médicament. La séméiologie rapportée peut être considérée comme très vraisemblable dans tous les cas. Des tests cutanés aux quinolones ont été réalisés dans les 8 observations. Les pricks tests étaient positifs dans 3 cas (lomefloxacin, apurone, sparfloxacin). Dans les autres cas le bilan a été complété par des intradermo-réactions réalisées avec la forme injectable : elles n'étaient positives que dans 3 cas lorsque la forme pure était utilisée (ciprofloxacin : 1 fois, ofloxacin : 2 fois). Dans 2 cas, malgré une symptomatologie anaphylactique typique, les tests cutanés en pricks sont restés négatifs pour l'apurone, ce médicament n'étant pas disponible sous une forme injectable.

DISCUSSION

Les accidents allergiques vis-à-vis des quinolones ont d'abord été rapportés pour les quinolones de première génération (tableau II). Réputées d'abord rares et bénignes, les réactions allergiques comportent cependant des chocs anaphylactiques et des œdèmes de Quincke sévères.

Tableau I. – Caractéristiques des observations n° 2 à n° 8 d'allergie aux quinolones

Nom Prénom N° obs.	Âge	Sexe	Manifestations cliniques	Délai d'apparition des symptômes	Médicament responsable	Traitement antérieur	Indications	Tests cutanés	Réaction croisée avec autres quinolones
ED. Je. ②	79 ans	M	Œdème de Quincke Dyspnée, Malaise	5 minutes	Sparfloxacin	Ciprofloxacine	Angine	Prick Sparfloxacin (+)	Ciprofloxacine et Ofloxacine : → pricks (+)
PO. M-L ③	53 ans	F	Choc anaphylactique	30 minutes	Apurone	Apurone	Infection uri- naire	Prick Apurone (-)	NF
WE. Da ④	54 ans	F	Œdème de Quincke	Quelques minutes	Apurone	Apurone	Infection urinaire	Prick Apurone (-)	Logiflox et Ofloxacine : → pricks (+)
RE. An. ⑤	70 ans	F	Angio-œdème	Quelques minutes	Ciprofloxacine	Cipro. + Oflo.	Infection ORL et bronchique	Ciprofloxacine prick (-) intradermo. (+)	Péfloxacin, Ofloxacine → pricks (-) Ofloxacine : → intradermo. (+)
CR. Na. ⑥	21 ans	F	Urticaire généralisée	Quelques minutes	Ofloxacine	Ofloxacine	Infection ORL et bronchique	Ofloxacine : prick (-) intradermo. (+)	Ciprofloxacine : → pricks (-) → intradermo. (+) Péfloxacin : → pricks (+)
CA. Al ⑦	49 ans	M	Œdème de Quincke	Quelques minutes	Ofloxacine	Non connu	Infection bronchique	Ofloxacine : prick (-) intradermo. (+)	Ciprofloxacine, Péfloxacin : → pricks (-) Ciprofloxacine : → intradermo. (+)
MA. Pi. ⑧	21 ans	F	Urticaire généralisée, Malaise, Dyspnée	Quelques minutes	Apurone	Apurone	Infection urinaire	Apurone : prick (+)	Ofloxacine, Ciprofloxacine, Péfloxacin, Lomefloxacine : → pricks (+)

**Tableau II. – Dates de commercialisation
et formes galéniques des principales quinolones**

Molécule	Nom commercial	Date de commercialisation	Formes galéniques
<i>Quinolones de 1^{re} génération</i>			
Acide nalidixique	Negram	1965	forme orale
Acide oxolinique	Urotrate	1974	forme orale
Acide pipémidique	Pipram	1975	forme orale
Fluméquine	Apurone	1978	forme orale
<i>Quinolones de 2^e génération</i>			
Péfloxacin	Peflacin	1984	forme orale et injectable
Norfloxacine	Noroxine	1986	forme orale
Ofloxacine	Oflocet	1987	forme orale et injectable
Ciprofloxacine	Ciflox	1988	forme orale et injectable
Enoxacin	Enoxor	1993	forme orale
Lomefloxacine	Logiflox	1995	forme orale
<i>Quinolones de 3^e génération</i>			
Sparfloxacin	Zagam	1994	forme orale

Dix chocs anaphylactiques ont été rapportés : dans 5 cas pour la fluméquine [3, 10, 12], dans 2 cas pour l'acide pipémidique [4, 9] et dans 3 cas pour l'acide nalidixique [6, 13, 15]. En 1992, Gennaro [8] a repris dans sa thèse les réactions anaphylactiques majeures déclarées au Centre Français de Pharmacovigilance de 1984 à juin 1992. Les quinolones de première génération étaient en cause dans 43 cas, notamment la fluméquine dans 30 cas. Les quinolones de deuxième génération ont été considérées comme peu allergisantes, notamment après des études expérimentales effectuées chez l'animal pour l'ofloxacine. La publication de chocs anaphylactiques graves secondaires à la prise de fluoroquinolones a fait réviser ce point de vue. Davis [7] en 1989 a rapporté 15 réactions anaphylactiques graves imputables à la Ciprofloxacine. Dans le travail de Gennaro [8], 33 cas de réactions anaphylactiques sévères observées pour les quinolones de deuxième génération se répartissant en 16 cas d'allergie à la péfloxacin, 11 cas à l'ofloxacine, 3 cas à la norfloxacine et 3 cas à la ciprofloxacine. L'étude de Blayac [2] confirme la réalité des allergies aux fluoroquinolones et notamment à la péfloxacin. Dans les différentes études publiées il apparaît que l'incidence

des manifestations allergiques est faible par rapport au nombre de prescriptions de fluoroquinolones : de 18 à 23 pour 10 millions de jours de traitement. Récemment, plusieurs publications ont attiré l'attention sur la fréquence et la gravité des réactions anaphylactiques aux fluoroquinolones, notamment à la ciprofloxacine chez les patients atteints de SIDA [1, 11, 14, 17]. La prédominance féminine des réactions allergiques s'explique probablement par la plus forte prévalence des infections urinaires chez la femme. Les réactions anaphylactiques sont souvent graves et surviennent quelques minutes après la prise de la fluoroquinolone, le plus souvent chez des patients déjà sensibilisés par la prise antérieure de la même ou d'une autre quinolone ; cependant des réactions allergiques sévères ont été également observées chez des patients qui semblaient n'avoir jamais pris d'antibiotiques de cette classe antérieurement.

Les critères diagnostiques retenus dans la littérature reposent avant tout sur l'anamnèse, en l'absence de fiabilité des tests cutanés et des tests biologiques. En effet, si la clinique apparaît typique de manifestations réagéniques, la preuve d'une sensibilisation à IgE est plus difficile à obtenir. La fiabilité des tests cutanés semble médiocre : des réactions cutanées positives ont été observées chez des sujets témoins. Ainsi, Davila [6], chez 10 sujets témoins jamais exposés à une quinolone observe des pricks tests positifs avec la ciprofloxacine injectable (2 mg/ml) ; d'autre part, Vieluf [16] constate, dans un pourcentage élevé de cas, des réactions positives chez des sujets témoins lors de la réalisation de pricks tests et d'intradermoréactions à l'ofloxacine et à la ciprofloxacine. Ces résultats remettent en cause l'intérêt et la nécessité de la pratique des tests cutanés dans la recherche d'une allergie aux quinolones. De même, des tests cutanés négatifs ne permettent pas de récuser le diagnostic d'une allergie aux quinolones. Les tests biologiques ne semblent pas non plus apporter une aide supplémentaire. Dans les trois publications où la recherche d'IgE spécifiques a été effectuée [6, 11, 17], les résultats ont été négatifs. Dans ces conditions se pose l'indication du test de provocation par voie orale. Cependant, compte tenu du risque de réactions anaphylactiques graves, surtout si le tableau clinique initial a été préoccupant, ce test, s'il est effectué, doit être réalisé en milieu hospitalier sous surveillance médicale stricte avec monitoring des fonctions cardio-circulatoires. Le faible nombre de tests de provocation par voie orale aux quinolones retrouvés dans la littérature est le reflet de cette indication difficile. Onze cas seulement sont mentionnés dans la littérature, 7 d'entre eux ayant été réalisés par Colas [4, 5] qui considère que seul le test de provocation orale a une valeur dans le diagnostic de l'allergie aux quinolones.

La structure de base des quinolones est identique et peut expliquer l'existence de réactions croisées. Elle comprend un cycle pyridine auquel est accolé un cycle aromatique. Les quinolones de deuxième génération ont été obtenues en substituant un dérivé fluoré en 6 et un hétérocycle azoté en 7. Des réactions croisées peuvent être cliniquement suspectées lorsque le patient a pris antérieurement d'autres quinolones que celle qui a déclenché dès la première prise une réaction anaphylactique. C'est le cas de l'observation n° 2 où le patient avait pris pour la première fois un comprimé de sparfloxacine, récemment commercialisée, et avait pris antérieurement de la ciprofloxacine. Dans l'étude de Gennaro [8], l'allergie survenait lors de la prise d'un premier comprimé dans 10 cas, alors que la quinolone concernée n'avait jamais été prise antérieurement. En revanche, la prise antérieure d'une autre quinolone ou d'une autre génération de quinolone était connue. Dans un certain nombre de cas où toute prise de quinolone peut être exclue, la possibilité d'une allergie à d'autres quinolones a été évoquée ; chloroquine, glafénine, tiliquinol, nitroxoline. Enfin, pour expliquer la sensibilisation des patients qui réagissent dès la prise du premier comprimé de quinolone, l'éventualité d'une sensibilisation antérieure par voie alimentaire a été soulevée. Les quinolones sont en effet largement utilisées dans l'industrie agro-alimentaire, dans les élevages industriels (volailles, lapins, veaux) et en pisciculture.

L'existence d'une allergie à une quinolone contre-indique la prise ultérieure de toute autre quinolone, en raison des allergies croisées entre quinolones d'une même génération, mais également de générations différentes. Lorsque la prise de quinolone est impérative, par exemple chez des enfants atteints de mucoviscidose et d'infection à *Pseudomonas*, l'indication d'une désensibilisation peut se poser. Lantner [9 bis] a proposé un protocole de désensibilisation par voie orale à la ciprofloxacine ; l'utilisation de doses progressivement croissantes de ciprofloxacine administrées toutes les 15 minutes, a permis chez une enfant atteinte de mucoviscidose ayant présenté antérieurement des manifestations urticariennes après traitement par ciprofloxacine, la reprise d'un traitement par cette fluoroquinolone pendant 6 mois, à raison de 500 mg deux fois par jour.

CONCLUSION

Si l'allergie aux quinolones a longtemps été considérée comme peu préoccupante en raison de sa rareté et de son expression clinique modérée essentiellement cutanée, les données actuelles

issues de la pharmacovigilance et des publications de la littérature ont modifié cette évaluation. En effet, l'allergie aux quinolones, si elle reste rare, peut se révéler par des tableaux cliniques graves. Il paraît donc souhaitable que l'ensemble des médecins soit informé en raison de la large pres-

cription de ces antibiotiques et de la possibilité d'allergies croisées entre les différentes quinolones. Il est cependant encore nécessaire de mieux évaluer la valeur diagnostique des tests cutanés et de mettre au point un dosages d'IgE spécifiques fiables.

RÉFÉRENCES

1. Berger T.G., Franklin N. – Anaphylactoid reaction to ciprofloxacin in a patient infected with the human immunodeficiency virus *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1992, 26, 256-257.
2. Blayac J.P., Pinzani D., Hillaire Buys D. – Fluoroquinolones and anaphylaxis. Abstract. 1st Congress of the European Association for clinical Pharmacology and Therapeutics, 28 septembre 1995.
3. Ciardelli P., Dor P., Vervloet D., Charpin J. – Anaphylactic reaction to flumequine - Diagnosis confirmation by oral challenge. Communication. Congrès de l'Académie Européenne d'Allergie et d'Immunologie, Bruxelles, mai 1984.
4. Colas C., Pola J., Zapata C., Dominguez A., Gimeno A., Duce F. – Quinolones hypersensitivity : clinical and immunological aspects. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, 91, 365, Abst.
5. Colas C., Pola J., Zapata C., Dominguez M.A., Sagredo M.A., Pardo M.P. – Skin tests in ciprofloxacin adverse reactions. *Eur. J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 47, suppl. 12, 191.
6. Davila I., Diez M.L., Quirce S., Fraj J., De La Hoz B., Lazaro M. – Cross reactivity between quinolones. Report of three cases. *Allergy*, 1993, 48, 388-390.
7. Davis H.E., Mc Goodwin E., Reed T.G. – Anaphylactoid reactions reported after treatment with ciprofloxacin. *Ann. Intern. Med.*, 1989, 11, 1041-1043.
8. Gennaro G. – Quinolones et choc anaphylactique : À propos d'un bilan réalisé au Centre Régional de Pharmacovigilance du Languedoc Roussillon. *Thèse Pharm.*, 1992, Paris 5.
9. Gerber D. – Anaphylaxis caused by pipemidic acid. *S. Afr. Med. J.*, 1985, 67, 999.
- 9 bis. Lantner R.R. – Ciprofloxacin desensitization in a patient with cystic fibrosis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1995, 96, 1001-1002.
10. Marsepoil T., Blin F., Lo J.M., Horel D'ancona F., Sebbah J.L. – Un cas de choc anaphylactique a la fluméquine. *Presse Méd.*, 1985, 14, 32, 1712.
11. Peters B., Pinching A.J. – Fatal anaphylaxis associated with ciprofloxacin in a patient with AIDS - related complex. *Br. Med. J.*, 1989, 298, 605.
12. Pinzani V., Gennaro G., Petit P., Blayac J.P. – Chocs anaphylactiques et prise de Fluméquine. À propos de 3 cas. *Thérapie*, 1992, 47, 440.
13. Seropian E. – Imminent Shock : a useful diagnostic in drug pathology. *Allergol. Immunopathol.*, 1976, 4, 435-440.
14. Soetikno R.M., Hohnson J.L., Carey J.T. – Ciprofloxacin - induced anaphylactoid reaction in a patient with AIDS. *Ann. Pharmacother.*, 1993, 27, 1404.
15. Valdivieso R., Pola J., Losada E., Subiza J., Armentia A., Zapata C. – Severe anaphylactoid reaction to nalidixic acid. *Allergy*, 1988, 43, 71-73.
16. Vieluf D., Russwurm M.D., Przybilla B., Ring J. – Anaphylactoid reactions to quinolones *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 87, 228, Abst.
17. Wurtz R.M., Abrams D., Becker S., Jacobsen M.A., Mass M.M., Marks S.H. – Anaphylactoid drug reactions to ciprofloxacin and rifampin in HIV-infected patients *Lancet*, 1989, 1, 955-956.

