

Fait clinique

Anaphylaxie sévère à l'amoxicilline avec tests cutanés et biologiques négatifs. Comment l'expliquer ?

Severe amoxicillin anaphylactic reactions with negative skin and blood tests: How can we explain this?

M. Salvidant^{a,*}, A.-L. Legeay^a, J.-P. Jacquier^c, F. Hacard^a, J.-F. Nicolas^{a,b}, F. Bérard^{a,b}

^a Service d'immuno-allergologie, hôpital Lyon-Sud, CHU de Lyon, pavillon 1K, 69495 Pierre-Bénite cedex, France

^b CIRI-Inserm 1111, 21, avenue Tony-Garnier, 69007 Lyon, France

^c 47, quai des Allobroges, 73000 Chambéry, France

Reçu le 23 février 2015 ; accepté le 20 mars 2015

Disponible sur Internet le 13 mai 2015

Résumé

L'anaphylaxie à l'amoxicilline correspond à une réaction d'hypersensibilité immédiate par activation mastocytaire soit de mécanisme allergique impliquant les immunoglobulines E soit de mécanisme non allergique. Les réactions les plus sévères (stade $\geq$ II) sont considérées allergiques et les tests cutanés et/ou biologiques sont positifs. Cependant, il arrive que ce bilan soit négatif chez des patients pourtant allergiques à l'amoxicilline (faux négatif ?), à l'origine d'un risque de réaction grave iatrogène au moment de la reprise du médicament. Nous rapportons le cas de deux patientes ayant développé une anaphylaxie à l'amoxicilline grade II/III. Les tests cutanés (prick, intradermoréaction) et biologiques (test d'activation des basophiles) étant négatifs, l'amoxicilline a été réintroduite chez les deux patientes et a déclenché un choc anaphylactique immédiat de grade II/III. Ces cas cliniques posent la question de la sensibilité des tests allergologiques mais aussi de la possibilité de réactions anaphylactiques allergiques dues à des effecteurs de l'immunité spécifique autres que les immunoglobulines E, ce qui est actuellement évoqué par plusieurs observations expérimentales.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Anaphylaxie ; Amoxicilline ; Mastocytes ; Tests cutanés ; Faux négatifs

Abstract

Amoxicillin-induced anaphylaxis is an immediate hypersensitivity reaction with mast cell activation either by an allergic mechanism involving immunoglobulin E or by some non-allergic mechanism. The most severe reactions (grade $\geq$ II) are considered to be allergic, with skin tests and/or blood tests typically positive. However, these tests may be negative in spite of true amoxicillin allergy (false negative tests?); severe reactions upon reintroduction of the drug in such cases have been reported. We report the case of two patients who experienced a grade II/III anaphylactic reaction to amoxicillin with subsequent skin tests (prick and intradermal) and blood test (basophil activation) negative. When amoxicillin was then administered to these two patients, it triggered an immediate anaphylactic shock reaction grade II/III. These cases address the question of the sensitivity of the allergy tests but also the possibility of an anaphylactic reaction mediated by non-IgE-specific immune effectors; this possibility has been supported by several experimental observations.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Anaphylaxis; Amoxicillin; Mast cells; Skin tests; False negative tests

* Auteur correspondant. Allergologie et immunologie clinique, centre hospitalier Lyon-Sud, 69495 Pierre-Bénite cedex, France.

Adresses e-mail : matthieu.salvidant@laposte.net (M. Salvidant), jean-francois.nicolas@chu-lyon.fr (J.-F. Nicolas).

1. Introduction

L'hypersensibilité immédiate allergique (HSIA) est classiquement décrite comme une réaction due aux immunoglobulines E (IgE). Les explorations allergologiques d'HSIA comportent d'abord des tests cutanés qui ont pour but d'activer les mastocytes cutanés en mettant en contact l'allergène testé et les IgE spécifiques de cet allergène présentes à leur surface. Si des IgE spécifiques de l'allergène sont présentes, l'association allergène-IgE va entraîner une dégranulation des mastocytes cutanés et une réaction d'hypersensibilité immédiate d'intensité variable selon la quantité d'IgE et leur affinité pour l'allergène.

L'HSIA aux bêta-lactamines, principalement l'amoxicilline, est fréquente. Leur exploration est codifiée, avec d'abord la réalisation de tests cutanés avec des concentrations croissantes du médicament (prick-test, puis intradermoréaction [IDR]). Si les tests sont négatifs, et si la réaction à l'amoxicilline date de plus de trois mois, on procède à la réintroduction d'une dose minime d'amoxicilline (50 mg soit 1/10^e de la posologie minimale existante pour le médicament) qui, si elle se passe bien, permet de re-convoquer le patient pour une nouvelle série de tests cutanés pour éventuellement envisager la réintroduction d'une dose pleine de l'amoxicilline (500 mg) après avoir réalisé un test de provocation labial et/ou buccal. Si l'accident date de moins de 3 mois, et que les tests cutanés sont négatifs, on procède à une réintroduction d'emblée d'amoxicilline 500 mg.

Les tests cutanés aux bêta-lactamines (notamment l'amoxicilline) ont une très bonne sensibilité et spécificité. Des tests biologiques (test d'activation des basophiles [TAB], dosage des IgE spécifiques) accompagnent souvent les investigations afin d'étayer les arguments allant ou non dans le sens d'une HSIA. Cependant, certains patients ayant développé une anaphylaxie à l'amoxicilline avec toutes les caractéristiques cliniques d'une allergie IgE sévère ont un bilan allergologique négatif. Cette situation est extrêmement rare à notre avis et nous n'en avons observé que deux cas en plus de 15 ans d'explorations allergologiques à l'amoxicilline dans notre service.

2. Observations

2.1. Cas clinique n° 1

Il s'agit d'une patiente âgée de 59 ans, qui a pour antécédents principaux une mastocytose systémique, une thrombocythémie essentielle, une thyroïdectomie, une myopéricardite. Elle n'a pas de terrain atopique personnel. La patiente est traitée par lévothyrox, aténolol, acétylsalicylate de lysine, pravastatine, rabéprazole, hydrocarbamine.

L'histoire de la maladie débute en 2010 où une suspicion d'allergie à l'amoxicilline avait été évoquée au cours de l'épisode de myopéricardite. Il n'y avait pas eu d'investigations allergologiques.

En mars 2012, elle est traitée par amoxicilline et prédnisolone dans le cadre d'un syndrome pseudo-grippal. Le traitement par corticoïde est stoppé au bout de 5 jours alors que la prise d'amoxicilline est poursuivie. Au 7^e jour de traitement, soit

2 jours après l'arrêt du corticoïde, 30 minutes après la prise d'un comprimé d'amoxicilline, sont survenus un angio-œdème et une hypotension, justifiant une hospitalisation de 24 h.

En août 2012, des tests cutanés à l'amoxicilline sont réalisés, avec prick-test à la concentration de 50 mg/mL, négatif, puis les IDR aux concentrations de 0,05 mg/mL puis 0,5 mg/mL, négatifs également. Le test cutané à l'histamine était positif, il n'y avait pas eu de test à la codéine. Le rappel d'amoxicilline à la dose de 50 mg per os provoque, 15 minutes après l'administration, un prurit palmo-plantaire associé à un flush, des nausées et vomissements, avec une chute de pression artérielle systolique jusqu'à 50 mmHg. L'épisode a été rapidement traité par 5 mg de polaramine, une dose totale de 0,5 mg d'adrénaline et 120 mg de méthylprédnisolone. Une tryptasémie a été mesurée à 733 µg/L 1 h 45 après le rappel, confirmant la dégranulation mastocytaire chez cette patiente au taux de base de tryptase à 30–35 µg/L. En revanche, l'histaminémie dosée au même moment que la tryptase est restée négative.

Le bilan a été poursuivi. Les tests cutanés ont été renouvelés un mois après aux mêmes concentrations et sont restés négatifs. Le TAB retrouvait un témoin positif à 94 %, un témoin négatif à 2 %, une activation par l'amoxicilline à 3 %, à la ceftriaxone à 3 %, à la cefpodoxime à 10 %. Les IgE totales étaient à 10 kU/L, les IgE spécifiques étaient négatives (< 0,10 kU/L) pour amoxicilline, ampicilline, pénicilline G, pénicilline V, céfaclor.

2.2. Cas clinique n° 2

Il s'agit d'une patiente de 31 ans, ayant pour antécédents une toxicomanie à l'héroïne sevrée, une gastrite à *Helicobacter pylori*. Son atonie personnelle est représentée par un asthme. Son traitement comporte budénoside inhalé et méthadone.

L'histoire de la maladie commence en novembre 2011, au cours d'un traitement par amoxicilline, clarithromycine et pantoprazole pour une éradication d'*H. pylori* 15 minutes après la 1^{re} prise du traitement, elle ressent un bourdonnement au niveau des oreilles, avec palpitations, bouffées de chaleur, nausées et vomissements, puis malaise avec perte de connaissance. Elle a été prise en charge aux urgences sans traitement spécifique et la clarithromycine a été remplacée par du métronidazole. Elle prend donc le traitement par amoxicilline, métronidazole, pantoprazole le lendemain et présente un tableau similaire immédiatement après la prise sans perte de connaissance cette fois.

En mai 2012, des tests cutanés à l'amoxicilline sont réalisés. Le prick-test (25 mg/mL d'amoxicilline) était négatif. Une 1^{re} IDR avec une solution d'amoxicilline à 0,25 mg/mL est ensuite réalisée, négative. Une 2^e IDR à 2,5 mg/mL est alors pratiquée et 10 minutes après sa réalisation, la patiente développe une anaphylaxie avec bourdonnement d'oreille, palpitations, érythème généralisé, dyspnée, nausées et vomissement avec une tension artérielle conservée. L'IDR qui a déclenché les symptômes est restée négative. La tryptasémie dosée au décours était légèrement augmentée à 13 µg/L, son taux de base se situant à 7,8 µg/L.

En septembre 2012, une nouvelle exploration allergologique est réalisée. Le prick-test à l'amoxicilline (50 mg/mL) est

négatif. Les IDR n'ont pas été réalisées en raison de l'accident antérieur et ont été remplacées par des tests de provocation labiale avec des solutions contenant de l'amoxicilline aux concentrations de 0,05, 0,5, 5 et 50 mg/mL, imbibées sur des compresses. Cinq minutes après la dernière concentration, la patiente développe une anaphylaxie avec érythème cutané généralisé et conjonctival, bourdonnement d'oreille, prurit des mains et céphalées sans chute de tension artérielle. L'épisode a été rapidement résolutif avec une ampoule de polaramine injectable. La tryptasémie et l'histaminémie, dosées 20 minutes et 1 h 20 après le dernier contact avec l'amoxicilline, étaient respectivement à 10,6 puis 16,7 µg/L et 20 puis 21 nmol/L. Un TAB a été réalisé lors d'une autre hospitalisation, avec un témoin positif à 45 %, un témoin négatif à 1 %, une activation par l'amoxicilline à 2 %, donc négative. Les IgE totales étaient faiblement augmentées à 178 kU/L, et les IgE spécifiques étaient très faiblement positives pour la pénicilline G (0,15 kU/L), la pénicilline V (0,17 kU/L), l'ampicilline (0,13 kU/L) et l'amoxicilline (0,13 kU/L). Il n'y avait pas d'IgE spécifiques de céfador.

3. Discussion

Les 2 cas présentés sont bien des allergies immédiates à l'amoxicilline sur les arguments suivants :

- présentation clinique ;
- immédiateté des symptômes après exposition à l'amoxicilline ;
- symptômes déclenchés par de très faibles doses d'amoxicilline ;
- élévation de la tryptasémie, très importante chez la patiente atteinte de mastocytose, beaucoup plus modérée chez la 2^e patiente.

Cependant, les tests cutanés se sont révélés négatifs ce qui nous amène à poser deux questions :

- S'il s'agit d'une anaphylaxie impliquant des IgE, pourquoi les tests cutanés sont-ils négatifs ?
- S'il ne s'agit pas d'une anaphylaxie impliquant des IgE, quels sont les effecteurs responsables de la réaction ?

Pour rappel, l'anaphylaxie implique classiquement des mastocytes qui, lorsqu'ils sont activés, dégranulent leur contenu d'histamine à l'origine des manifestations allergiques.

Les mastocytes peuvent être activés non spécifiquement par des agents histamino-libérateurs, tels que la codéine, le venin d'abeille... [1].

Ils peuvent également être activés spécifiquement lorsque les IgE présentes à leur surface reconnaissent un antigène pour lequel elles ont une grande affinité.

Mais d'autres acteurs de l'immunité, spécifique ou non, peuvent aussi activer spécifiquement les mastocytes : les composés du complément et les complexes immuns circulants (CIC). Les anaphylatoxines (C3a et C5a) produites lors de l'activation du système du complément peuvent se fixer sur leurs récepteurs à la surface des mastocytes induisant leur

activation [2]. De même, les CIC formés d'IgG anti-amoxicilline liées au médicament peuvent interagir avec les récepteurs Fcγ de membrane des mastocytes [3]. Enfin, des travaux expérimentaux récents montrent que l'anaphylaxie n'est pas réservée à l'activation mastocytaire [3]. Les polynucléaires neutrophiles, les polynucléaires basophiles, les monocytes et les macrophages peuvent être activés par des CIC et induire une anaphylaxie par l'intermédiaire de la production de *platelet-activating factor* (PAF) [3,4].

3.1. Dans l'hypothèse où la réaction anaphylactique de ces patientes était dépendante d'IgE, pourquoi les tests étaient-ils négatifs ?

Peu d'hypothèses s'offrent à la discussion de cette éventualité.

La première serait simplement liée au fait que les tests allergologiques n'ont pas une sensibilité ni une spécificité de 100 % [5]. Ainsi, les tests n'auraient pas permis, malgré une sensibilisation certaine cliniquement, de déceler chez ces patientes l'allergie à l'amoxicilline. Ces cas cliniques rappelleraient donc l'importance de la clinique et donc de ne pas se fier, par principe de précaution, à des tests allant contre les certitudes acquises lors de l'interrogatoire des patients.

La deuxième hypothèse serait que les patientes aient omis (ou simplement que l'on ne leur ait pas demandé) le fait qu'elles prenaient un traitement antihistaminique et/ou corticoïde les jours précédant les tests, les rendant donc négatifs. Ainsi, on pourrait insister sur l'importance de l'interrogatoire quant à la prise d'antihistaminique et/ou de corticoïdes avant chaque test allergologique.

La dernière hypothèse serait, en se basant uniquement sur le premier cas clinique, qu'il pourrait exister chez certains patients une différence de sensibilité à l'amoxicilline entre les mastocytes du tissu conjonctif (cutanés) et les mastocytes muqueux. Ainsi, chez cette patiente, les mastocytes cutanés, peu sensibles n'auraient pas ou peu suffisamment dégranulé au moment des tests cutanés à l'amoxicilline, rendant les tests faussement négatifs. La réintroduction d'amoxicilline per os, mettant en contact l'allergène avec les mastocytes muqueux, aurait quant à elle provoqué leur dégranulation à l'origine des manifestations systémiques. Cette hypothèse pourrait nous pousser à évoquer, en cas de non-concordance entre la clinique et la paraclinique, la possibilité de développer de nouveaux outils visant à déterminer si les deux grands types de population mastocytaire ont des sensibilités différentes face à un même allergène. Par exemple, il serait possible, dans les cas litigieux comme exposés plus tôt, d'isoler les deux types mastocytaires, de les mettre en contact avec des concentrations identiques d'allergène, et de doser l'histamine et/ou la tryptase libérée après contact.

3.2. Dans l'hypothèse d'une anaphylaxie n'impliquant pas des IgE, quels seraient les effecteurs responsables de la réaction ?

De nombreux travaux mettent en avant l'intervention d'effecteurs autres que les IgE dans les réactions d'anaphylaxie.

En premier lieu, il faut préciser que certaines molécules peuvent elles-mêmes être des effecteurs directs de l'activation mastocytaire, entraînant une réaction d'anaphylaxie [1]. Chez les patientes présentées, l'amoxicilline pourrait avoir provoqué une dégranulation mastocytaire via une protéine G par sa fixation non spécifique aux mastocytes lors des IDR ou du test de provocation orale.

Les anaphylatoxines C3a et C5a peuvent également stimuler les mastocytes entraînant leur dégranulation [1,2]. Ainsi, il est plausible que l'amoxicilline soit reconnue par des Ig de type Gou M présentes dans le sérum, formant un complexe immunitaire circulant (CIC) amoxicilline-IgG/M provoquant l'activation de la voie principale du complément puis la production de C3a et C5a activant les mastocytes via leurs récepteurs. Chez des patients fortement suspects d'être allergiques à l'amoxicilline et présentant des tests cutanés négatifs, il pourrait être envisageable de rechercher la formation de CIC amoxicilline-IgG/M sur des échantillons de sang mis en contact avec l'amoxicilline, et de doser le C3a et le C5a.

Mais d'autres effecteurs cellulaires peuvent également être activés via ces CIC et libérer un autre médiateur impliqué dans l'anaphylaxie : le PAF. Il serait donc envisageable, en cas de discordance entre la clinique et les tests cutanés et biologiques, de doser le PAF après mise en contact *in vitro* de l'amoxicilline avec le sérum du patient [3,4].

4. Conclusion

L'allergie à l'amoxicilline est très fréquente, mais nombreux sont les patients chez qui l'allergie suspectée correspond à une hypersensibilité immédiate non allergique. Les tests allergologiques cutanés et biologiques permettent le plus souvent de conclure à une allergie vraie à l'amoxicilline ou non. Mais il arrive que l'interprétation des tests allergologiques usuels n'aille pas dans le sens d'une allergie, alors que la clinique est très

évocatrice, poussant les équipes à réaliser des tests de provocation orale qui peuvent s'avérer dangereux pour les patients. Les travaux de nombreuses équipes apportent des précisions sur le phénomène d'anaphylaxie, qui s'avère être plus compliqué que la simple interaction entre mastocytes et IgE, et qui pourrait dans certains cas expliquer la discordance entre la clinique et la paraclinique.

L'amoxicilline est un antibiotique largement utilisé, et ne pas pouvoir conclure formellement à une allergie ou non peut pousser certaines équipes à le contre-indiquer, à tort ou à raison, impliquant de nouveaux tests allergologiques afin d'éliminer les réactions croisées avec les autres bêta-lactamines, mais surtout la privation d'un antibiotique majeur. De nouveaux tests biologiques doivent être développés afin d'apporter pour chaque patient des conclusions sûres sans passer par l'épreuve de provocation orale, potentiellement dangereuse chez ces patients à l'histoire clinique évocatrice d'anaphylaxie sévère.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Saint-Mézard P, Bosset F, Cousin S, Ionescu MA, Nicolas JF. Mastocytes et peau. *Rev Fr Allergol* 2002;42:193–8.
- [2] Sayah S, Leon P, Chan P, Fontaine M. Les récepteurs des anaphylatoxines C3a (C3aR) et C5a (C5aR). *Med Sci* 1998;14:291–9.
- [3] Bruhns P. Les IgG, leurs récepteurs et les neutrophiles : acteurs de la réaction anaphylactique ? *Rev Fr Allergol* 2012;52:333–9.
- [4] Tsujimura Y, Obata K, Mukai K, Shindou H, Yoshida M, Nishikado H, et al. Basophils play a pivotal role in immunoglobulin-G-mediated but not immunoglobulin-E-mediated systemic anaphylaxis. *Immunity* 2008;28:581–9.
- [5] Ponvert C. Valeurs diagnostique et prédictive des tests cutanés aux médicaments et substances biologiques. *Rev Fr Allergol* 2006;46:14–28.