



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

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

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2016) xxx–xxx

Réactions d'hypersensibilité médicamenteuse en cardiologie

Drug allergy in cardiology

C. Mouton-Faivre*, A. Barbaud

Service de dermatologie et consultation d'allergo-anesthésie, hôpital de Brabois, centre hospitalier universitaire de Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy, France

Reçu le 21 janvier 2016 ; accepté le 23 janvier 2016

Mots clés : Angioedème bradykinique ; Produits de contraste iodés ; Acide acétylsalicylique

Keywords : Drug allergy; Angioedema; Bradycardia; Iodine contract agents; Aspirin

Les médicaments prescrits par les cardiologues sont peu pourvoyeurs de réactions d'hypersensibilité immédiate (HSI). En revanche, ils sont à l'origine de réactions d'hypersensibilité retardée (HSR) mais aussi de réactions différentes cliniquement de l'allergie mais souvent présentées au médecin allergologue : les angioedèmes bradykiniques (AE).

1. Allergie et anti-HTA

Les angioedèmes bradykiniques déclenchés lors de la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) bien que non allergiques sont une entité clinique bien connue des allergologues. Au total, 0,6 à 1 % sujets traités par un IEC présentent un AE surtout ceux qui ont présenté une toux sous IEC [1]. Les IEC bloquent la dégradation de la bradykinine (BK) en inhibant l'action de l'ECA ; les sartans saturant les récepteurs de la BK engendrant un rétrocontrôle positif sur la synthèse de la BK.

À ne pas confondre avec les AE histaminiques, les AEB sont reconnaissables cliniquement par l'aspect de l'œdème non érythémateux non prurigineux, siégeant le plus souvent au niveau du visage ou de la sphère ORL. Insensibles aux anti-histaminiques et aux corticoïdes, ils doivent être urgemment traités par inhibiteurs des récepteurs de la BK icatibant ou par

concentré plasmatique d'inhibiteur de la C1-estérase (Berinert). Un antécédent d'AE quelle que soit son étiologie doit faire contre-indiquer la prescription de cette classe. Les AE peuvent survenir dans les jours, les mois ou les années qui suivent la prescription et persister durant les 6 mois qui suivent leur arrêt. L'étude biologique du C1 inhibiteur (C1 inh) et celle, génétique du facteur XII permettrait de dépister une anomalie révélée par ces thérapeutiques. Par ailleurs, il vient d'être mis en évidence chez les patients présentant un AEB avec C1 inh normal, un taux de *plasminogen activator inhibitor-2* (PAI-2) effondré. Or, un déficit en PAI-2 augmente la synthèse de plasmine laquelle active le facteur XII à l'origine de la cascade inflammatoire aboutissant à l'excès de production de la BK [2].

Les anti-HTA d'action centrale et les β bloqueurs ne génèrent pas de réaction allergique.

Inhibiteurs calciques : le diltiazem peut provoquer des exanthèmes maculo-papuleux (EMP) survenant dans les 8 jours qui suivent le début du traitement. L'EMP peut récidiver ou non lors de la prescription d'un autre inhibiteur calcique. Il pourrait y avoir des réactions croisées préférentielles entre les non-dihydropyridines diltiazem et vérapamil et plus rares avec les dihydropyridines. Les tests épicutanés avec ce médicament permettent de guider la prescription d'un médicament de la même classe thérapeutique [3].

Diurétiques : la spironolactone à l'origine d'eczéma de contact chez les ouvriers travaillant à sa fabrication est responsable d'éruption cutanée allant de l'urticaire au *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS) syndrome. La

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : c.mouton@chu-nancy.fr (C. Mouton-Faivre).

réalisation de tests épicutanés avec ce médicament prudemment dilué à 1 ou 2 % permettrait d'établir le diagnostic étiologique de l'éruption chez des patients polymédiqués [4].

2. Allergie et anticoagulants

2.1. Antiagrégants plaquettaires

L'aspirine, acide acétylsalicylique : responsable aux posologies antalgiques, d'urticaire avec AO et/ou d'asthme est le plus souvent tolérée aux posologies antiagrégantes de 75–100 mg/jour. Le mécanisme physiopathologique de ces réactions d'hypersensibilité ne correspond pas à un mécanisme IgE-dépendant, l'aspirine comme les AINS inhibe la voie de la cyclo-oxygénase aboutissant à partir des phospholipides membranaires à un excès de synthèse des leucotriènes aux dépens des prostaglandines. Cet excès de leucotriènes aboutit à la réaction clinique cutanée ou bronchospastique (avec exacerbation d'une polypose ethmoïdale en cas d'un syndrome de Fernand Widal complet) [5]. Cette réaction est dose-dépendante. Ce mécanisme n'est pas reproductible par des tests cutanés ou biologiques. La réaction est aléatoire au contraire des réactions IgE-dépendantes. La réintroduction de l'aspirine chez un patient intolérant doit avoir lieu quand l'asthme $\pm$ polypose sinusienne est (sont) contrôlé (s) par la thérapeutique. C'est donc sous traitement anti-asthmatique par corticoïde inhalé que se fera la progression des doses par exemple de 10 mg en 10 mg jusqu'à la dose thérapeutique souhaitée en contrôlant le débit expiratoire de pointe (DEP) et l'état cutané. Nous conseillons la surveillance du patient jusqu'à 24 heures après la fin de la réintroduction car contrairement à l'allergie IgE-dépendante, la réaction peut survenir tardivement. Certains proposent de faire dans ces cas des réintroductions sur 2 jours consécutifs [4].

Héparines : les HBPM sont à l'origine de réactions d'hypersensibilité retardée rares mais bien connues. Les plaques indurées érythémateuses prurigineuses en regard du site cutané injecté sont les plus fréquentes avec les HBPM, rares avec le fondaparinux. Elles se compliquent parfois d'EMP. Par contre les nécroses au site d'injection ne sont pas des hypersensibilités, elles imposent l'arrêt des héparines, les IDR sont alors interdites car elles déclencheraient une nouvelle nécrose. Les réactions d'hypersensibilité aux HBPM peuvent être explorées au moyen d'intradermoréactions (IDR) à lecture retardée avec les différentes HBPM et fondaparinux dans le but de conseiller la prescription avec l'HBPM non diluée dont l'IDR pure est négative en lecture à 72 heures. Aucun cas d'allergie à l'héparine n'a été mis en évidence.

3. Allergie et produits de contraste iodés (PCI)

Coro scanner, coronaro et autres angiographies nécessitent le recours à l'injection d'un PCI à l'origine de réactions d'HSI et HSR rares eu égard au grand nombre de procédures injectées.

L'allergie à l'iode n'existe pas. Il n'y a pas d'allergie croisée entre les aliments iodés, la povidone iodée, Bétadine® et les PCI. Tous les PCI peuvent provoquer une réaction

d'hypersensibilité. Il n'existe pas un PCI de sécurité. Enfin, les séquences allergéniques des PCI ne sont pas identifiées.

3.1. Réaction d'hypersensibilité immédiate avec les PCI

Elle survient à la première ou nième injection du même PCI. La réaction d'HSI est déclenchée dans la ou les minutes qui suivent l'injection IV du PCI et se caractérise cliniquement par un des grades de la classification de Ring et Messmer : le grade I est limité à l'érythème généralisé ou urticaire étendue, (un érythème du décolleté, 2–3 papules d'urticaire ne sont pas une manifestation allergique). Le grade II correspond aux mêmes symptômes cutanéo-muqueux associés à une chute tensionnelle modérée, tachycardie modérée, parfois bronchospasme et signes digestifs : vomissements ou diarrhée (des vomissements isolés ne sont pas une manifestation allergique). Le collapsus cardiovasculaire est le signe cardinal du grade III accompagné ou non des symptômes des grades I et II. Le grade IV correspond à l'arrêt cardiaque, ce qui est exceptionnel en radiologie. Les grades I sont allergiques IgE-dépendants dans 30 % cas environ, non allergiques non IgE-dépendants le plus souvent dus à l'effet histaminolibérateur de l'injection d'un PCI d'osmolalité plus élevée que celle du sang. Les grades III ou IV sont toujours allergiques IgE-dépendants.

Le diagnostic étiologique de la réaction repose sur l'étude d'un triptyque diagnostique : la nature de la réaction clinique, la mesure du taux des médiateurs de l'anaphylaxie et en particulier de celui de la tryptase sérique à mesurer dans les 30 à 60 minutes qui suivent la réaction. Les tests cutanés sont à réaliser ultérieurement sans dépasser 12 mois car la mémoire allergique de la peau vis-à-vis de ces médicaments est courte. Les prick-tests sont peu sensibles avec les PCI. En revanche, le résultat des IDR est satisfaisant et permet le plus souvent d'identifier le PCI responsable de la réaction d'HSI et de rechercher l'existence d'une sensibilité croisée avec les autres PCI dans le but d'autoriser un ou plusieurs PCI pour les procédures injectées ultérieures. La valeur prédictive négative des IDR avec les PCI testés purs a été établie par des publications rapportant chez une vingtaine de patients, la réinjection sans réaction d'un PCI négatif en IDR [5].

3.2. Réactions d'hypersensibilité retardée avec les PCI

L'incidence des réactions allergiques de type retardé avec les PCI est estimée de 2 à 4 %. Depuis 1985, plus de 450 cas de patients ayant présenté une HSR documentée à un PCI ont été publiés [6]. Dans la majeure partie des cas, il s'agit d'un EMP. En revanche, moins de 30 cas [7] publiés concernent une toxidermie grave comme un DRESS syndrome, voire un syndrome de Lyell avec 7 cas rapportés dont 3 décès. Les HSR sont explorées au mieux à l'aide d'intradermoréactions à lecture retardée avec le PCI en cause testé pur. Toutefois, la sensibilité de ces tests est très inférieure à celle observée lors de l'exploration des HSI. La réalisation des IDR peut être précédée de prick-tests et de tests épicutanés [8,9]. Si l'IDR à lecture retardée avec le PCI en cause testé pur est négative, certains préconisent un test de réintroduction à visée diagnostique par voie intraveineuse de

50 à 100 mL du PCI à l'origine de la réaction ou un test de substitution avec un autre PCI ou plusieurs PCI successivement à 15 jours d'intervalle afin de guider les prescriptions ultérieures. Aucun test biologique n'est disponible dans l'exploration des HSR. Pour certains auteurs, une sensibilité croisée plus fréquente entre PCI d'un même sous-groupe chimique A ou B serait observée dans les réactions d'HSR. Le groupe A comporte : ioxitalamate, iopamidol, iodixanol, ioméprol, ioversol, iohexol et le groupe B : iobitridol, ioxaglate [10].

Les allergies aux médicaments cardiologiques concernent les PCI, diltiazem et spironolactone surtout. Les IEC et sartans génèrent des AO bradykiniques sur terrain prédisposé devant faire contre-indiquer toute cette classe. L'aspirine provoque des intolérances doses-dépendantes pour lesquelles une induction de tolérance est le plus souvent supportée.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Faisant C, Armengol G, Bouillet L, Boccon-Gibod I, Villier C, Lévesque H, et al. Angioedema triggered by medication blocking the renin/angiotensin system: retrospective study using the French national. *J Clin Immunol* 2015 [Ahead of print].
- [2] Joseph K, Tholanikunnel BG, Wolf B, Bork K, Kaplan AP. Deficiency of plasminogen activator inhibitor 2 in plasma of patients with hereditary angioedema with normal C1 inhibitor levels. *J Allergy Clin Immunol* 2015, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.07.041> [pii: S0091-6749(15)01104-5, Epub ahead of print].
- [3] Cholez C, Trechot P, Schmutz JL, Faure G, Bene MC, Barbaud A. Maculopapular rash induced by diltiazem: allergological investigations in four patients and cross reactions between calcium channel blockers. *Allergy* 2003;58:1207–9.
- [4] Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Cortellini G, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. Clinical management of patients with a history of urticaria/angioedema induced by multiple NSAIDs: an expert panel review. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;160:126–33.
- [5] Dewachter P, Laroche D, Mouton-Faivre C, Bloch-Morot E, Cercueil JP, Metge L, et al. Immediate reactions following iodinated contrast media injection: a study of 38 cases. *Eur J Radiol* 2011;77:495–501.
- [6] Torres MJ, Gomez F, Dona I, Rosado A, Mayorga C, Garcia I, et al. Diagnostic evaluation of patients with nonimmediate cutaneous hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy* 2012;67:929–35.
- [7] Baldwin BT, Lien MH, Khan H, Siddique M. Case of fatal toxic epidermal necrolysis due to cardiac catheterization dye. *J Drugs Dermatol* 2010;9:837–40.
- [8] Barbaud A. Skin testing and patch testing in non-IgE-mediated drug allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14:442.
- [9] Brockow K, Romano A, Aberer W, Bircher AJ, Barbaud A, Bonadonna P, et al. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media—a European multicenter study. *Allergy* 2009;64:234–41.
- [10] Lerondeau B, Trechot P, Waton J, Poreaux C, Luc A, Schmutz JL, et al. Analysis of cross-reactivity among radiocontrast media in 97 hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2015 [pii: S0091-6749(15)01097-0].