

Revue générale

Allergie aux antibiotiques au cours de la mucoviscidose

Antibiotics allergy in cystic fibrosis

N. Just, C. Lamblin, T. Perez, B. Wallaert *

Centre de soins de la mucoviscidose adulte, clinique des maladies respiratoires, hôpital Albert-Calmette, 59037 Lille cedex, France

Reçu le 11 octobre 2001; accepté le 5 avril 2002

Résumé

La mucoviscidose est une maladie dont le pronostic est lié à l'atteinte respiratoire et en particulier au degré de colonisation de l'arbre bronchique. La présence dans l'examen cytot bactériologique de l'expectoration d'un *Pseudomonas aeruginosa* de type mucoïde est un facteur prédictif de la diminution de survie. Sur cet argument, une prise en charge agressive de la primo-colonisation et des exacerbations est nécessaire. Elle a le plus souvent recours à une bi-antibiothérapie faisant appel en priorité aux β -lactamines et aminoglycosides. La fréquence d'utilisation des antibiotiques augmente l'incidence des réactions allergiques chez les patients atteints de mucoviscidose par rapport à la population générale. Cette incidence, concernant les β -lactamines, varie selon les études de 6 à 22 %. Parmi les β -lactamines, les sous-familles des uréidopénicillines (pipéracilline et mezlocilline) et des carbapénèmes (imipénème) sont responsables de réactions allergiques avec une incidence plus élevée (respectivement de 24,6 et 25 %) que pour les céphalosporines (6,5 %) et les carboxypénicillines (1,6 %). Le diagnostic repose sur les données de l'interrogatoire et les tests cutanés réalisés en prick, par voie intradermique et/ou en patch à lecture immédiate et retardée. La négativité des tests n'exclut pas la réalité d'une réaction allergique et peut justifier la réalisation d'un test de réintroduction. En cas d'allergie documentée et en cas de nécessité, l'induction de tolérance permet l'utilisation de l'antibiotique. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Respiratory impairment associated with chronic colonisation in cystic fibrosis patients make the prognosis. The presence of mucoid *Pseudomonas Aeruginosa* is a predictive factor of survival. Thus, an aggressive therapeutic of the primary colonization is necessary. The repeated utilization of antibiotics, like β -Lactams and aminoglycosides, increases the frequency of allergic manifestations in cystic fibrosis patients. β -Lactams are responsible of 6 to 22% of the allergic reactions. Among them, Ureidopenicillins and Carbapenems (24.6 and 25%, respectively) are more frequently involved than Cephalosporins (6.5%) and Carboxypenicillins (1.6%). Diagnosis is made by medical history, immediate or late-reading prick, intradermal and patch skin tests. Negative tests may lead to a provocative drug challenge. If necessary, in well documented allergic reactions, a desensitization with the causal antibiotic can be used. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. All rights reserved.

Mots clés: Mucoviscidose; Allergie; Antibiotiques; Accoutumance; Tests cutanés

Keywords: Cystic Fibrosis; Allergy; Antibiotics; Desensitization; Skin tests

1. Généralités

La mucoviscidose est une maladie dont le pronostic est lié à l'atteinte respiratoire et en particulier au degré de

colonisation de l'arbre bronchique [1]. La présence dans l'examen cytot bactériologique de l'expectoration d'un *Pseudomonas aeruginosa* de type mucoïde est un facteur prédictif de la diminution de survie. L'insuffisance respiratoire, résultat de la surinfection bronchique chronique, est la cause principale de décès. L'amélioration importante de la survie est en grande partie due à une meilleure stratégie anti-infectieuse.

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : bwallaert@nordnet.fr (B. Wallaert) ; n-just@chru-lille.fr (N. Just).

L'antibiothérapie apparaît fondamentale dans la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose. Elle améliore l'état nutritionnel et respiratoire participant ainsi à l'augmentation de la survie. Le choix de l'antibiothérapie dépend des germes retrouvés en culture, de leur phénotype de résistance et de la gravité de l'infection. Les familles les plus souvent utilisées sont les β -lactamines, les aminosides, les quinolones et les glycopeptides. Leurs posologies doivent être élevées en raison d'une pharmacodynamie différente chez les patients atteints de mucoviscidose. La voie d'administration dépend du germe et du stade de colonisation. Ainsi pour une surinfection à *Haemophilus influenzae* et à *Staphylococcus aureus* une monoantibiothérapie orale est préconisée sauf en cas de souche *Staphylococcus aureus* méticilline résistante (bithérapie orale voire parentérale). Le traitement de l'infection à *Pseudomonas aeruginosa* diffère selon qu'il s'agit d'une primocolonisation ou d'une infection chronique : une attitude thérapeutique agressive, associant une bithérapie parentérale (β -lactamine + aminoside), suivie d'une antibiothérapie inhalée prolongée (aminoside), est recommandée dans les primocolonisations afin d'éviter le passage à la chronicité. Le traitement des infections chroniques, quant à lui, repose sur une bi-antibiothérapie parentérale, associant une β -lactamine ou une quinolone et un aminoside [1-3].

Les effets secondaires d'une antibiothérapie au long cours sont multiples et doivent être surveillés : induction de résistance, néphrotoxicité et ototoxicité des aminosides, allergies médicamenteuses. L'utilisation d'une antibiothérapie précoce, répétée, au long cours, à des posologies élevées, couplée à une réponse inflammatoire exagérée vis-à-vis de l'infection, favorisant un processus immunopathologique excessif et permanent, pourraient expliquer l'incidence élevée des allergies médicamenteuses chez les patients atteints de mucoviscidose. L'apparition d'une allergie aux antibiotiques retentirait sur les décisions thérapeutiques ultérieures et par conséquent sur la qualité de vie et, à plus long terme, sur la médiane de survie des patients. Une attention particulière doit donc être portée précocement sur une éventuelle allergie aux antibiotiques afin d'effectuer rapidement une confirmation diagnostique pour envisager, selon les circonstances, une éviction, un changement de classe d'antibiotique ou, le cas échéant, une réintroduction voire une accoutumance en milieu hospitalier.

2. Prévalence

La fréquence des allergies médicamenteuses dans la population générale est plus précise pour les β -lactamines que pour les autres antibiotiques. Elle concerne 1 à 10 % de la population [4].

Rourk et Spock, cités par Moss [5], sont les premiers à s'intéresser en 1970 à l'allergie à la pénicilline chez les patients atteints de mucoviscidose. Depuis, plusieurs études se sont succédées. Celles-ci sont résumées dans le [Tableau 1 \[5-11\]](#). Bien que beaucoup d'études soient discutables concernant leurs méthodes d'investigations (absence de données cliniques ou de tests cutanés), il apparaît que la prévalence de l'allergie aux β -lactamines au cours de la mucoviscidose est plus importante que dans la population générale. Elle concerne 6 à 22,5 % des patients. Parmi les β -lactamines, les sous-familles des uréidopénicillines (pipéracilline et mezlocilline) et des carbapénèmes (imipénème) sont responsables de réactions allergiques avec une incidence plus élevée (respectivement de 24,6 et 25 %) que pour les céphalosporines (6,5 %) et les carboxypénicillines (1,6 %) [8]. Les manifestations cliniques sont principalement, par ordre de fréquence :

- l'hyperthermie, qui peut apparaître dès le septième jour après le début de l'antibiothérapie et qui disparaît 48 heures après l'arrêt de celle-ci ;
- les manifestations cutanées, le plus souvent retardées, à type d'éruptions maculopapuleuses, d'urticaire, d'œdème du visage, voire de prurit isolé ;
- et, plus rarement, le choc anaphylactique [8-11].

À ce jour, il n'existe pas d'études décrivant la prévalence des manifestations allergiques au cours d'une antibiothérapie, autre que la pénicilline, chez le patient atteint de mucoviscidose. Les données suivantes s'appliquent à la population générale.

Concernant les aminosides, la fréquence des manifestations allergiques est élevée pour la néomycine et la streptomycine (supérieure à 2 % des traitements), alors qu'elle est occasionnelle pour la gentamicine et l'amikacine (entre 0,1 et 2 %), et rare pour la kanamycine (0,1 à 0,5 %). Les allergies croisées entre aminosides sont possibles. Les manifestations sont d'ordre général (fièvre surtout avec la streptomycine, choc anaphylactique rare) ou cutanée (urticaire, éruptions maculopapuleuses et eczéma de contact, surtout avec la streptomycine). Beaucoup de manifestations de type allergique sont dues à une intolérance aux sulfites, excipients de nombreux aminosides (gentamicine, kanamycine, tobramycine, amikacine) [12].

Les quinolones sont rarement à l'origine de réactions allergiques. Parmi celles-ci, on rencontre des manifestations générales (choc anaphylactique, œdème de Quincke), cutanées (prurit, exanthème bulleux) et hématologiques (éosinophilie, leucopénie, anémie hémolytique) [13-15]. Les accidents allergiques peuvent survenir avec les différentes générations de quinolones [16,17]. Les réactions anaphylactiques sont souvent graves et surviennent quelques minutes après la prise, le plus souvent chez des patients déjà sensibilisés par la prise antérieure de la même ou d'une autre quinolone. Les critères diagnostiques retenus dans la

Tableau 1

Récapitulatif des différentes études s'intéressant à la prévalence des allergies aux β -Lactamines au cours de la mucoviscidose

Articles	Effectif	Tests cutanés positifs (nbr/%)	Médicament(s)	Manifestations cliniques
Rourk et Spock	35	4 (11 %)	Pénicilline	Non mentionnées
Patterson et al.		nd	Oxacilline	Rashs maculopapuleux (15 %)
Moller et al.	84	0	Carbénicilline	Exanthème et prurit 16 (19 %)
Moss et al.	179	11 (6 %)	Toutes β -lactamines confondues	Rashs cutanés, rares bronchospasmes
	74	8 (10,8 %)	Carbénicilline	Idem
			Ticarclilline	
			Pipérilline	
Hilman et al.	31	7 (22,5 %)	Azlocilline	Rash cutané
Mac Donnell et al.	63	nd		Rash cutané
			β -lactamines	10 (16 %)
			Carbénicilline	4 (6 %)
			Ticarclilline	3 (4,7 %)
			Ampicilline	3 (4,7 %)
Pleasants et al.	90	nd		Hyperthermie et rashs
			β -lactamines	26 (28 %)
			Carbénicilline	4 (4,4 %)
			Mezlocilline	7 (7,7 %)
			Pipéracilline	11 (12 %)
			Ticarclilline	1 (1 %)
			Ceftazidime	1 (1 %)
			Imipénème	4 (4,4 %)
			Nafcilline	3 (3,3 %)

littérature reposent sur l'anamnèse, en l'absence de fiabilité des tests cutanés [18,19] et des tests biologiques [18].

La vancomycine est responsable de manifestations identiques à celles rencontrées au cours des traitements par les quinolones, mais avec une prédominance des réactions cutanées. L'allergie à la vancomycine survient, dans 73 % des cas, chez des patients atteints d'endocardite et allergiques aux β -lactamines [12]. Parmi les réactions cutanées, le syndrome de l'homme rouge (*Red man syndrome*) représente l'effet secondaire le plus fréquent et le plus impressionnant de la vancomycine. Il associe un prurit et une éruption érythémateuse de la face, du cou et du tronc, s'accompagnant d'angio-œdème voire d'un collapsus dans les formes majeures. Ce syndrome est lié à une histaminolibération, par activation directe des mastocytes et des basophiles et non à un mécanisme immunologique. Le principal déterminant de la survenue est la vitesse de perfusion de la vancomycine (un débit inférieur à 500 mg/h, associé à une prémédication par les antihistaminiques, diminue la fréquence et la sévérité de cette réaction).

3. Manifestations cliniques

Les manifestations allergiques aux antibiotiques sont l'expression de réactions immunologiques d'hypersensibilité. Selon le type d'hypersensibilité occasionné par le médicament causal, la (les) manifestation(s) clinique(s) aura(ont) un délai d'apparition plus ou moins important après la prise. Il est important de déterminer à l'interrogatoire le caractère immédiat, semi-retardé ou retardé de la

réaction, puisqu'il suggère les mécanismes immunologiques en cause et oriente donc vers la prise en charge diagnostique optimale [21-22].

3.1. Réactions immédiates

Les manifestations cliniques apparaissent en moins d'une heure. Elles sont de type anaphylactique : vasoplégie et/ou manifestations respiratoires (œdème laryngé, bronchospasme), et/ou réactions cutanées (urticaire, angioedème).

3.2. Réactions semi-retardées (ou accélérées)

Leur délai d'apparition se situe entre 1 heure et 72 heures. Les manifestations rencontrées sont l'urticaire, le prurit, l'asthme et l'œdème laryngé.

3.3. Réactions retardées

Elles sont définies par une apparition des signes cliniques au-delà de 72 heures. La principale manifestation est une éruption maculopapuleuse. Il n'est pas décrit, à ce jour, de réactions cutanées plus sévères chez le patient allergique atteint de mucoviscidose.

4. Mécanismes physiopathologiques

L'allergie médicamenteuse implique un mécanisme immunitaire spécifique. Les mécanismes immunogènes des β -lactamines sont à ce jour bien étudiés.

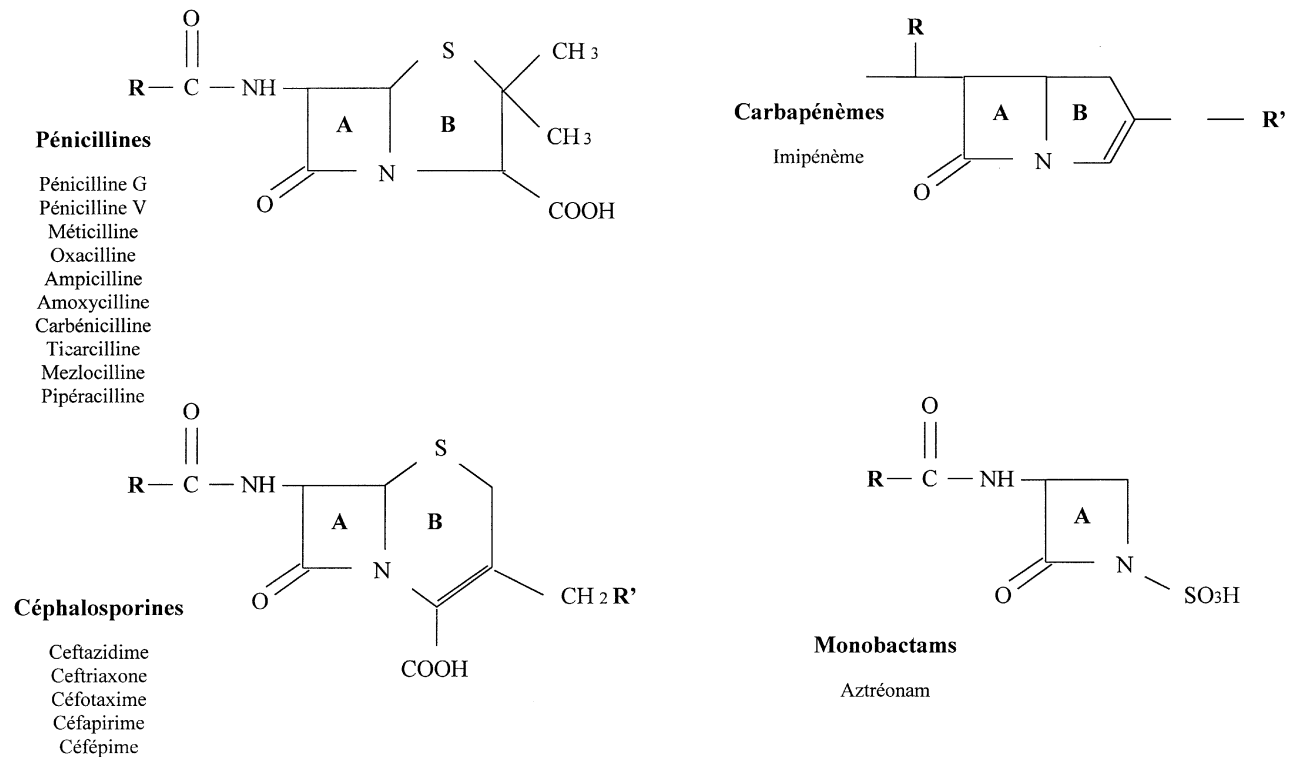


Fig. 1. Structures chimiques des différentes principales familles des β -lactamines.

4.1. β -Lactamines

4.1.1. Structure chimique

La structure des β -lactamines est importante à connaître pour comprendre les mécanismes qui sous-tendent la réponse immunitaire et les réactions croisées entre chaque sous-famille. Par définition, toutes les β -lactamines contiennent un noyau β -lactame à 3 carbones (noyau A sur la Fig. 1). En dehors des monobactames, un noyau carboné est associé au noyau β -lactame (noyau B sur la Fig. 1).

À l'exception des clavames, toutes les β -lactamines possèdent une chaîne latérale (R) reliée au noyau β -lactame. Certaines β -lactamines (céphalosporines, carbapénèmes) possèdent une seconde chaîne latérale (R'), reliée au noyau B (Fig. 1). La (les) chaîne(s) latérale(s) peut(vent) être similaire(s) voire identique(s) pour des membres de classes différentes ce qui explique l'existence de réactions croisées entre molécules de familles différentes.

4.1.2. Aspects physiopathologiques selon le type de réaction

Les réactions immédiates et semi-retardées sont la conséquence clinique d'un mécanisme d'hypersensibilité nécessitant un premier contact avec l'allergène (réponse primaire) responsable d'une production d'anticorps spécifiques et d'une mémoire immunitaire. Une seconde rencontre avec l'allergène (réponse secondaire) est à l'origine des manifes-

tations cliniques. La plupart des médicaments et donc des antibiotiques, sont des protéines de faible poids moléculaire, le plus souvent inférieur à 3000 Da. À ce poids, la protéine, appelée haptène, n'est pas immunogène. Pour qu'une sensibilisation vis-à-vis de la protéine se fasse, il faut qu'elle se fixe par liaison de covalence à une protéine appelée protéine porteuse. Toutes les β -lactamines ont la possibilité, après une étape de biotransformation dans le réticulum endoplasmique, de se lier par la fonction NH₂ des acides aminés constitutifs de ces protéines. Pour les pénicillines, la réaction donne un groupe pénicilloyl qui est conventionnellement appelé : déterminant majeur de la pénicilline [23,24] et un groupe de déterminants mineurs (pénicillénate, pénamaldyl, pénaldyl et pénicillamine). Les IgE sont dirigés le plus souvent contre le métabolite réactif majeur et plus rarement contre les déterminants mineurs. La fixation de plusieurs de ces déterminants majeurs sur une protéine endogène conduit à un antigène multivalent capable d'induire la synthèse d'IgG et/ou d'IgE spécifiques. Les déterminants mineurs, contrairement au déterminant majeur, n'induisent pas la synthèse d'IgG spécifiques. On explique ainsi que ces derniers soient les principaux responsables des accidents allergiques sévères, car l'effet compétiteur des IgG n'intervient pas. Les céphalosporines réagissent aussi avec les groupes aminés des protéines, via le noyau β -lactame, pour former un complexe immunogène. À la différence des pénicillines, un déterminant « céphalosporyl » est probable-

ment formé mais de façon transitoire rendant difficile la compréhension du mécanisme immunitaire engendré.

Les réactions retardées peuvent relever de plusieurs mécanismes :

- cytotoxicité IgG dépendante responsable de leucopenie ou d'anémie hémolytique ;
- hypersensibilité due aux complexes immuns (maladie sérique et éruptions maculopapuleuses) ;
- hypersensibilité retardée, à médiation cellulaire, en cause dans certaines éruptions maculopapuleuses d'apparition tardive. La peau est une cible fréquente au cours des réactions allergiques médicamenteuses. La pathogénèse de ces réactions cutanées n'est pas encore clairement élucidée. Il semblerait qu'une réponse immunitaire à médiation cellulaire (type 4) soit responsable. En effet des biopsies cutanées ont permis de mettre en évidence une infiltration de cellules mononuclées avec une prédominance de lymphocytes T [27,28]. Il est toutefois probable que nombre des réactions rapportées soient la conséquence d'infections virales. Il se pourrait aussi que les symptômes observés résultent d'une réaction antivirale exacerbée par les β -lactamines, compte tenu du fait que, in vitro, les pénicillines exercent des effets activateurs polyclonaux sur les lymphocytes T et des effets inhibiteurs sur les lymphocytes [29,30].

4.2. Les aminosides

Les aminosides sont des hétérosides de bases fortes divisés en deux groupes :

- groupe de la streptidine : streptomycine ;
- groupe de la désoxystreptamine : kanamycine, amikacine, gentamicine, tobramycine, nétilmicine et néomycine.

Les mécanismes des accidents immédiats sont inconnus alors que les eczéma de contact relèvent, de toute évidence, d'une hypersensibilité retardée.

5. Diagnostic

Le diagnostic repose sur les données de l'interrogatoire, les tests in vivo (pricks-tests, tests intradermiques et tests épicutanés ou patch tests) et des tests in vitro (Radioallergosorbent test, et éventuellement le test de transformation lymphoblastique).

L'interrogatoire est une étape essentielle de la prise en charge. Il doit réussir à déterminer le(s) médicament(s) responsable(s) des manifestations allergiques. Il recherche la notion de réintroduction, par le patient, de l'antibiotique incriminé et cherche à en connaître les éventuels effets secondaires apparus. Il précise le délai d'apparition et la

gravité de la réaction pour différencier les réactions sévères (choc anaphylactique, œdème de Quincke, bronchospasme, syndrome de Stevens-Johnson, cytopénie auto-immune) ou non sévères (éruption maculopapuleuse, urticaire, conjonctivite ou rhinite). Les réactions cliniques à type d'anémie hémolytique ou de néphrite immunoallergique contre-indiquent définitivement la reprise de la classe de l'antibiotique suspecté [25].

Afin d'harmoniser l'interrogatoire, un questionnaire a été proposé par les membres de l'ENDA (European Network of Drug Allergy) [26].

5.1. Tests in vivo

5.1.1. Pricks tests et intradermoréactions

Ils explorent avant tout les réactions d'hypersensibilité immédiate à l'origine des accidents allergiques médicamenteux [27]. Ils doivent être réalisés de préférence 4 à 6 semaines après l'allergie médicamenteuse et en l'absence de prise médicamenteuse pouvant interférer (antihistaminiques, β -bloquants). Par sécurité, les prick-tests doivent systématiquement être effectués puis, en cas de négativité, suivront les tests intradermiques à trois concentrations différentes et progressivement croissantes (0,25 ; 2,5 puis 25 mg/ml). En cas de réactions sévères comme le choc anaphylactique, il est prudent de débiter les tests intradermiques à des concentrations plus faibles. Une réaction immédiate caractérisée par un prurit, une papule urticaire et un érythème signe la positivité du test. Cette positivité doit être interprétée par rapport à un témoin négatif (diluant du médicament), dont la positivité doit faire évoquer un dermographisme et un témoin positif (histamine ou dégranulant mastocytaire). Une lecture à 24 et 72 heures est préconisée quand les manifestations cliniques évoquent une réaction accélérée ou retardée.

Pour les pénicillines, les tests cutanés sont bien standardisés. Le groupe pénicilloyl, ou déterminant majeur, résultant de la dégradation de la pénicilline, a été couplé chimiquement à une protéine porteuse (la polylysine) pour former le complexe immunogène : pénicilloyl-polylysine (PPL). Les déterminants mineurs libérés au cours du métabolisme de la pénicilline sont labiles et ne peuvent être utilisés sous cette forme pour les tests [27]. Aussi, le mélange de benzylpénicilline, benzylpénicilloate et de benzylpenilloate, appelé mélange de déterminants mineurs (MDM), est-il utilisé. Ces déterminants majeurs et mineurs sont commercialisés sous le nom Allergopen® (Stallergènes).

Quand les tests sont effectués à partir de médicaments non évalués, une réponse positive doit alors être confrontée aux tests cutanés, pour la concentration donnée du médicament, sur au moins dix sujets témoins.

5.1.2. Patch-tests ou tests épicutanés

Les tests cutanés en patch sont d'une grande valeur pour le diagnostic des dermites de contact d'origine médicamenteuse (streptomycine, pénicilline). Ils peuvent avoir également une valeur quand une réaction cutanée non immédiate a été observée au cours de l'administration de pénicillines, anticonvulsivants et pyrazolones. Il semblerait que l'association d'une intradermoréaction se positivant tardivement (soit plus de 6 heures après l'injection) et d'un patch test positif pour le même médicament, soit d'une très grande valeur diagnostique dans les réactions cutanées retardées [31–33]. Ceci doit être confirmé par de nouvelles études car les résultats observés diffèrent. Terrados et al. [34] ont montré que 65 % des patients ayant une réaction retardée présentaient des tests cutanés (patch et IDR) positifs. Luque et al. [37] ont observé, dans 36 % des cas, une positivité des tests cutanés.

5.1.3. Test de réintroduction

Il doit être effectué en milieu hospitalier spécialisé et après consentement éclairé du patient. Son objectif est plus d'innocenter un antibiotique plutôt que d'en confirmer la responsabilité. Il est proposé chez les patients ayant des tests cutanés négatifs. Il nécessite des mesures de précaution : perfusion du patient et surveillance régulière (toutes les 15 min) clinique et des paramètres vitaux. L'administration du médicament débute par des doses faibles, progressivement croissantes, par palier en l'absence de réaction allergique. La dose cumulée finale doit atteindre la posologie quotidienne. L'apparition d'une réaction allergique doit faire interrompre la progression du test. La réintroduction du médicament peut être poursuivie au domicile, à dose thérapeutique, plusieurs jours, en cas de réactions retardées et bénignes.

5.2. Tests in vitro

5.2.1. Radio-Allergo-Sorbent Assay Test (Rast) et Immuno-CAP System

Le Rast est une technique de radio-immunologie utilisant une phase solide permettant de détecter les IgE spécifiques. Ceci implique que le médicament puisse être couplé sur un support insoluble. L'utilisation de Rast pour le diagnostic d'allergie aux antibiotiques est limitée puisque ces Rast ne sont disponibles que pour le déterminant majeur de la pénicilline et non pour ses déterminants mineurs ou pour les autres antibiotiques. Par ailleurs, des faux positifs peuvent apparaître par fixation non spécifique en cas d'hyper-IgE dans le sérum testé ou par une mauvaise technique. Les faux négatifs sont souvent secondaires à la présence dans le sérum d'anticorps spécifiques IgG.

L'immuno-marquage selon la technique CAP-FEIA (Pharmacia-Upjohn) permet de doser le taux d'immunoglobulines

de classe E par une méthode de marquage non isotopique (Elisa). Une étude récente [35] montre que la sensibilité et la spécificité sont nettement améliorées par cette méthode, notamment pour la pénicilline G, l'ampicilline et l'amoxicilline.

5.2.2. Test d'activation cellulaire

Les basophiles purifiés, provenant du patient allergique, présentent à leur surface des anticorps de classe E et peuvent libérer de l'histamine ou d'autres médiateurs tels que les leucotriènes, en présence de l'antigène responsable. Cependant, les haptènes des médicaments sont de faibles stimulants antigéniques. Les tests de libération d'histamine et de leucotriènes (Cysteiny-leukotriene release test : CAST) sont donc des tests diagnostics de faible sensibilité [27,36]. De plus, ils sont laborieux et nécessitent un prélèvement sanguin réalisé juste avant le test. Pour ces raisons, leurs indications restent limitées le plus souvent à la recherche.

5.2.3. Test de transformation lymphoblastique

Le test de transformation lymphoblastique mesure la « blastogenèse » des lymphocytes (par mesure de l'incorporation de thymidine tritiée par les lymphocytes activés) du patient, cultivés en présence de l'antibiotique suspecté. Une prolifération correspond à une sensibilisation des cellules T vis-à-vis du médicament. Ce test semble être intéressant pour diagnostiquer les sujets allergiques aux pénicillines, surtout en cas de réactions retardées. En effet, l'étude de Luque [37] montre une sensibilité du test de 60 % chez ces patients, pour lesquels les tests cutanés immédiats étaient positifs dans 37 % des cas, et une spécificité de 93 %.

6. En pratique

6.1. Conduite à tenir

L'allergie aux antibiotiques pose un problème important chez les patients présentant une mucoviscidose. La prise en charge commence dès l'interrogatoire puisque la chronologie (immédiate, accélérée ou retardée) et la sévérité de la réaction orientent au mieux les tests allergiques de diagnostic. L'arbre décisionnel concernant la prise en charge d'une éventuelle allergie médicamenteuse débute par la confrontation des résultats des tests cutanés avec les données de l'interrogatoire. La négativité des tests n'exclut pas la réalité d'une réaction allergique et peut justifier la réalisation d'un test de réintroduction. Pour une allergie documentée et en cas de nécessité, l'induction de tolérance ou l'accoutumance permet l'utilisation de l'antibiotique responsable (Tableaux 2 et 3).

Tableau 2

Protocole d'accoutumance intraveineuse proposé par Ghosal et Taylor [42] pour le traitement des exacerbations à *Pseudomonas aeruginosa* chez des patients atteints de mucoviscidose et allergiques à la ceftazidime

Paliers	Ceftazidime (mg/l)	Débit perfusion (ml/h)	Volume (ml)	Dose (mg)	Dose cumulée (mg)
Jour 1					
1	100	1 × 15 min	0,25	0,025	0,025
2	100	2 × 15 min	0,5	0,05	0,075
3	100	3 × 15 min	1	0,1	0,175
4	100	6 × 15 min	2	0,2	0,375
5	100	12 × 15 min	4	0,4	0,775
6	100	25 × 15 min	8,3	0,83	1,63
7	100	50 × 15 min	16,6	1,66	3,3
8	100	100 × 15 min	25	2,5	5,8
9	1000	25 × 15 min	6	6	11,8
10	1000	50 × 15 min	12	12	23,8
11	1000	100 × 15 min	25	25	48,8
12	1000	200 × 15 min	50	50	98,8
13	1000	400 × 15 min	100	100	198,8
14	1000	600 (jusqu'à la fin)	307	307	505,8
Jour 2					
1	2000	1 × 15 min	0,25	0,5	0,5
2	2000	2 × 15 min	0,5	1	1,5
3	2000	3 × 15 min	1	2	3,5
4	2000	6 × 15 min	2	4	7,5
5	2000	12 × 15 min	4	8	15,5
6	2000	25 × 15 min	8,3	16,5	32
7	2000	50 × 15 min	16,6	32,3	64
8	2000	100 × 15 min	25	50	114
9	2000	200 × 15 min	50	100	214
10	2000	400 × 15 min	100	200	414
11	2000	600 (jusqu'à la fin)	293	586	1000

La prise en charge peut être résumée selon trois situations (Fig. 2) :

- la réaction est sévère : choc anaphylactique, bronchospasme, œdème de Quincke, cytopénie, néphropathie immunoallergique. Les tests cutanés doivent être réalisés pour préciser le médicament en cause et rechercher une éventuelle réactivité croisée entre les antibiotiques d'une même famille ;

- la réaction est non sévère : urticaire, rash maculopapuleux. L'attitude pratique est orientée par la lecture des tests cutanés immédiats. En cas de positivité pour le médicament testé, l'alternative thérapeutique ou l'accoutumance sont recommandées. Leur négativité doit faire envisager, en cas de réaction accélérée ou retardée, une lecture retardée de ces tests et la réalisation de patch test. Une positivité des tests cutanés à lecture

Tableau 3

Protocole accéléré d'accoutumance intraveineuse proposé par Moss R.B. [5] pour le traitement des exacerbations à *Pseudomonas Aeruginosa* chez des patients allergiques atteints de mucoviscidose

1. Consentement éclairé du patient.
2. Déterminer la posologie efficace du traitement à administrer à la fin de l'accoutumance.
3. Perfuser le patient.
4. Nécessité d'une surveillance des signes vitaux toutes les 15 minutes.
5. S'assurer l'absence de prise de β -bloquants et/ou d'antihistaminiques et corticoïdes.
6. Débuter par des doses faibles progressivement croissantes toutes les 30 minutes et en l'absence de symptomatologie et selon le schéma suivant :
 - Injection 1 : 2 μ g/50 cc surveillance 30 min
 - Injection 2 : 20 μ g/50 cc surveillance 30 min
 - Injection 3 : 200 μ g/50 cc surveillance 30 min
 - Injection 4 : 2 mg/50 cc surveillance 30 min
 - Injection 5 : 20 mg/50 cc surveillance 30 min
 - Injection 6 : 200 mg/50 cc surveillance 30 min
 - Injection 7 : Posologie efficace (si elle dépasse 2 g, alors donner 2 g au cours de l'injection 7 puis la posologie recommandée à la 8^e injection)

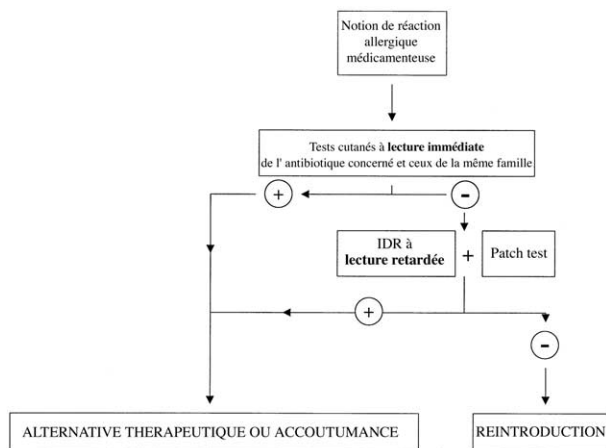


Fig. 2. Organigramme décisionnel pour la prise en charge des allergies aux antibiotiques au cours de la mucoviscidose.

retardée et/ou des patch tests orientent vers une alternative ou une accoutumance, alors qu'une négativité doit faire proposer un test de réintroduction ;

- un test cutané MDM positif isolé contre indique une réintroduction en raison d'un risque élevé de survenue d'un choc anaphylactique [38].

6.2. Principes de l'accoutumance (induction de tolérance)

L'accoutumance est une thérapeutique permettant la tolérance d'un médicament. Par définition, elle ne consiste pas en une désensibilisation spécifique du médicament causal. Elle sera donc réalisée à chaque début de cure d'antibiotiques. Elle nécessite l'administration intraveineuse ou orale de l'antibiotique à dose progressivement croissante pour atteindre une dose cumulée thérapeutique obtenue en plusieurs heures voire plusieurs jours [39]. Elle est réalisée après avoir recueilli un consentement éclairé. En effet, durant l'accoutumance, les patients sont à risque de développer des réactions allergiques pouvant être graves. Certaines consignes de sécurité doivent être respectées [40] :

- matériel d'urgence à proximité ;
- arrêt des β -bloquants ;
- ne pas administrer préventivement des antihistaminiques ou des corticoïdes qui pourraient masquer des signes d'alarme (érythème ou urticaire) ;
- ne pas débiter une accoutumance chez patient en pleine poussée urticaire.

Actuellement la voie intraveineuse est préférée à la voie orale pour plusieurs raisons :

- elle permet une administration contrôlée de la dose injectée ;
- elle peut être stoppée immédiatement dès l'apparition de manifestations allergiques ;

- la dose injectée n'est pas modifiée par la malabsorption intestinale rencontrée au cours de l'insuffisance pancréatique externe de la mucoviscidose ;
- la plupart des antibiotiques antipycocyanique sont disponibles en intraveineux.

Plusieurs protocoles d'accoutumance intraveineuse ont été proposés [5,41,42] (Tableaux 2 et 3). Ghosal et Taylor [42] proposent un protocole d'accoutumance intraveineux à la ceftazidime pour des patients allergiques à ce médicament et atteints de mucoviscidose. Neuf accoutumances sur 4 ans ont été effectuées chez 7 patients allergiques à la ceftazidime. Ils n'ont présenté aucune réaction systémique. Un patient développa un bronchospasme résolutif sous β_2 -mimétiques, corticothérapie et antihistaminique, permettant la poursuite de l'accoutumance. Deux patients ont présentés des rashes cutanés tardifs (7^e et 12^e jour). Une deuxième accoutumance a été réalisée à ces patients. Elle a été responsable d'une récurrence du rash chez l'un d'entre eux, nécessitant l'arrêt de l'accoutumance. Le protocole proposé s'étale sur deux jours (Tableau 2). Une première dilution de l'antibiotique (0,1 mg/ml soit 50 mg dans 500 ml de NaCl 9 %) est administrée de manière progressivement croissante (en doublant la dose injectée) toutes les 15 min en l'absence d'effets indésirables. À la neuvième injection, la concentration est modifiée (1 mg/ml soit 500 mg/500 ml NaCl 9 %) et la progression en 5 paliers est poursuivie selon les mêmes critères précédents. Au deuxième jour, l'antibiotique est plus concentré (10 mg/ml soit 5 g/500 ml NaCl 9 %). La progression s'effectue en 10 paliers et toujours selon les mêmes critères. Ce protocole permet d'administrer en dose cumulée 500 mg d'antibiotique le premier jour et 1000 mg le deuxième, soit 1,5 g au terme de l'accoutumance. À la fin de l'accoutumance et en l'absence de réaction allergique, une posologie efficace est administrée sur plus d'une heure. Si cette dernière est bien tolérée, les patients terminent leur cure à domicile en présence d'une infirmière.

À ce jour, peu de protocoles d'accoutumance orale à la ciprofloxacine ont été proposés [15,20]. Lantner l'a réalisée chez une jeune patiente atteinte de mucoviscidose présentant une réaction semi-retardée urticaire après une deuxième cure par ciprofloxacine. Parce que la patiente souhaitait retarder l'administration intraveineuse d'antibiotiques, une accoutumance orale à ce médicament a été proposée. La ciprofloxacine pilée a été diluée dans de l'eau pour obtenir une solution à la concentration de 10 mg/ml. Plusieurs dilutions sont ensuite obtenues : 0,01 mg/ml ; 0,1 et 1 mg/ml. Chaque préparation est agitée avant l'administration orale. L'accoutumance utilise un protocole d'administration croissante des concentrations et doses pour obtenir une dose cumulative de 450,55 mg (Tableau 4). Chaque dose est administrée toutes les 15 minutes en l'absence de réactions allergiques. Le soir même, la patiente prend 500 mg de ciprofloxacine et continue son traitement, à la

Tableau 4

Protocole d'accoutumance orale à la ciprofloxacine utilisé par Lantner [15] chez une patiente atteinte de mucoviscidose et ayant présentée une réaction semi-retardée urticarienne à la deuxième présentation de cet antibiotique

Dose	Concentration (mg/ml)	Quantité (ml)	Dose (mg)	Dose cumulée (mg)
1	0,01	5	0,05	0,05
2	0,1	1	0,1	0,15
3	0,1	2	0,2	0,35
4	0,1	4	0,4	0,75
5	0,1	8	0,8	1,55
6	1	1,6	1,6	3,15
7	1	3,2	3,2	6,35
8	1	6,4	6,4	12,75
9	1	12,8	12,8	25,55
10	10	2,5	2,5	50,55
11	10	5	5	100,55
12	10	10	10	200,55
13		comprimé de 250 mg		450,55

posologie quotidienne habituelle recommandée, à domicile et sans complications.

7. Conclusion

L'augmentation de la prévalence de l'allergie aux antibiotiques chez le patient atteint de mucoviscidose et en particulier aux dérivés semi-synthétiques de la pénicilline, doit rendre le praticien vigilant :

- la recherche d'une allergie fait appel à l'interrogatoire, aux tests cutanés et épicutanés à lecture immédiate et retardée ;
- le clinicien doit évaluer le bénéfice/risque de réactions allergiques d'une prescription car certains antibiotiques sont connus pour être plus allergisants que d'autres chez le patient atteint de mucoviscidose. La confirmation d'une allergie aux antibiotiques amène à proposer soit une alternative thérapeutique, soit une accoutumance.

Références

- [1] Reynaud-Gaubert M. Atteinte respiratoire au cours de la mucoviscidose ; de la physiopathologie à la thérapeutique. *Rev Mal Respir* 1999;16:339–45.
- [2] Sermet-Gaudelus I, Ferroni A, Gaillard JL, Silly C, Chretiennot C, Lenoir G, et al. L'antibiothérapie dans la mucoviscidose. II Stratégie antibiotique. *Arch Pédiatr* 2000;7:645–56.
- [3] Döring G, Conway SP, Heijerman HGM, Hodson ME, Hoiby N, Smyth A, et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J* 2000;16:749–67.
- [4] Lin RY. A perspective on penicillin allergy. *Arch Intern Med* 1992;152:930–7.
- [5] Moss RB, Babin S, Blessing J, Lewiston NJ. Allergy to semisynthetic penicillins in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1984;104:460–6.
- [6] Moller N, Ahlstedt S, Skov S, Norm S. Allergological examination of cystic fibrosis patients with skin reactions during carbenicillin treatment. *Allergy* 1980;35:135–8.
- [7] Hilman BC, Rao K. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:167.
- [8] Pleasants RA, Walker TR, Samuelson WM. Allergic reactions to parenteral beta-lactam antibiotics in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1994;106:1124–8.
- [9] Stead RJ, Kennedy HG, Hobson ME, Batten JC. Adverse reaction to piperacillin in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 1985;40:184–6.
- [10] Agostini M, Barlocco G, Bonomi U, Capeletti LM, Castellani L, Conforti M. Alternative antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis: in vitro activity, pharmacokinetics and double-blind randomized clinical trial with azlocillin, piperacillin, cefoperazone, ceftazidime, cefsulodin, cefotaxime and moxalactam: preliminary results. *Drugs Exp Clin Res* 1983;8/9:671–86.
- [11] McDonnell TJ, Fitzgerald MX. Cystic fibrosis and penicillin hypersensitivity. *Lancet* 1984;1301–2.
- [12] Vervloet D, Pradal M, Castelain M. Amynoglycoside. Drug allergy. Uppsala: Pharmacia & Upjohn Diagnostics; 1959. p. 55–7.
- [13] Miller MS, Gaido F, Rourke MH. Anaphylactoid reactions to ciprofloxacin in cystic fibrosis patients. *Pediatr Infect Dis J* 1991;75:331–9.
- [14] Davis H, McGoodwin E, Reed TG. Anaphylactoid reactions reported after treatment with ciprofloxacin. *Ann Intern Med* 1989;111:1041–3.
- [15] Lantner RR. Ciprofloxacin desensitisation in a patient with cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 1995–1996;6 Pt 1:1001–2.
- [16] Davis HE, McGoodwin E, Reed TG. Anaphylactoid reactions reported after treatment with ciprofloxacin. *Ann Intern Med* 1989;11:1041–3.
- [17] Arboit F, Bessot JC, De Blay F, Dietemann A, Charpentier C, Pauli G. L'allergie aux quinolones : À propos de huit observations. *Rev Fr Allergol* 1997;37:15–9.
- [18] Davila I, Diez ML, Quirce S, Fraj J, De La Hoz B, Lazaro M. Cross reactivity between quinolones. Report of three cases. *Allergy* 1993;48:388–90.
- [19] Vieluf D, Russwurm MD, Przybilla B, Ring J. Anaphylactoid reactions to quinolones. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:228 Abst.
- [20] Bircher AJ, Rutishauser M. Oral “desensitisation” of maculopapular exanthema from ciprofloxacin. *Allergy* 1997;52(12):1246–8.
- [21] Bousquet J, Godard P, Michel FB. Allergie et idiosyncrasie aux médicaments. *Allergologie générale*. Paris: Ellipses; 1993. p. 261–75.

- [22] Gruchalla R. Understanding drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(Suppl 6):464–637.
- [23] Blanca M, Vega JM, Garcia J, Carmona MJ, Miranda A. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. *Clin Exp Allergy* 1989;19:556–7.
- [24] Levine BB, Ovary Z. Studies of the mechanism of the formation of the penicillin antigen III: The (*N*-d-Benzylpenicilloyl) group as an antigenic determinant responsible for hypersensitivity to penicillin G. *J Exp Med* 1961;161:114–875.
- [25] Mendelson LM. Adverse reactions to β -lactam antibiotics. *Immunol Allergy Clin North Am* 1998;18(Suppl 4):745–57.
- [26] Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy* 1999;54(9):999–1003.
- [27] Weiss ME, Adkinson NF. Diagnostic testing for drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 1998;18(4):731–44.
- [28] Pichler WJ, Yawalkar N. Allergic reactions to drugs: involvement of T cells. *Thorax* 2000;55(Suppl 2):S61–5.
- [29] Levy M. Role of viral infections in the induction of adverse drug reactions. *Drug Saf* 1997;16(1):1–8.
- [30] Haverkos HW, Amsel Z, Drotman DP. Adverse virus-drug interactions. *Rev Infect Dis* 1991;13(4):697–704.
- [31] Romano A, Torres MJ, Quarantino D, Di Fonso M, Perrone MR, Viola M, et al. Diagnostic evaluation of delayed hypersensitivity to systemically administered drugs. *Allergy* 1999;54(Suppl 58):23–7.
- [32] Barbaud A, Béné MC, Faure G, Schmutz JL. Tests cutanés dans l'exploration des toxidermies supposées de mécanismes immuno-allergique. *Bull Acad Natle Méd* 2000;184:47–63.
- [33] Romano A. Delayed hypersensitivity to aminopenicillins. *Clin Exp Allergy* 1998;28(Suppl 4):29–32.
- [34] Terrados S, Blanca M, Garcia J, Vega J, Torres MJ, Carmona MJ, et al. Non immediate reactions to betalactams: prevalence and role of the different penicillins. *Allergy* 1995;50:563–7.
- [35] Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, Reche M, Moya MC, Rodriguez JL, et al. Clinical evaluation of Pharmacia CAP System RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy* 2001;56:862–70.
- [36] Lebel B, Messaad D, Kvedariene V, Rongier M, Bousquet J, Demoly P. Cysteinyl-leukotriene release test (CAST) in the diagnosis of immediate drug reactions. *Allergy* 2001;56:688–92.
- [37] Luque I, Leyva L, Torres MJ, Rosal M, Mayorga C, Segura JM, et al. In vitro T-cell responses to β -lactam drugs in immediate and non-immediate allergic reactions. *Allergy* 2001;56:611–8.
- [38] Torres MJ, Mayorga C, Pamies R, Rodriguez JL, Juarez C, Romano A, et al. Immunologic response to different determinants of benzylpenicillin, amoxicillin, and ampicillin. Comparison between urticaria and anaphylactic shock. *Allergy* 1999;54(9):936–43.
- [39] Gruchalla RS. Acute drug desensitisation. *Clin Exp Allergy* 1998;28(Suppl 4):63–4.
- [40] Greenberger PA. Drug challenge and desensitization protocols. *Immunol Allergy Clin North Am* 1998;18(4):759–72.
- [41] Earl HS, Sullivan TJ. Acute desensitisation of a patient with cystic fibrosis allergic to both beta-lactam and aminoglycoside antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:477–83.
- [42] Ghosal S, Taylor CJ. Intravenous desentization to ceftazidime. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:556–7.