

Urticaire médicamenteuse et imputabilité Drug-induced urticaria and imputability

G. Veyrac *, P. Jolliet

Service de pharmacologie clinique, CHU de Nantes, 44000 Nantes, France

Reçu le 5 janvier 2006 ; accepté le 13 janvier 2006

Disponible sur internet le 10 mars 2006

Résumé

En France, les effets indésirables des médicaments affectent 10 % des malades hospitalisés, soit environ un million de malades par an. Les réactions cutanées sont parmi les plus fréquentes de ces effets, touchant 2 à 3 % des hospitalisés. L'imputabilité des médicaments susceptibles d'être responsables en tant que démarche codifiée conduisant à un score précis pour chaque médicament relève du domaine de compétence du médecin de pharmacovigilance (PHVG) et non de celui du clinicien. Les effets cutanés peuvent être allergiques (implication de l'immunité spécifique) ou pseudoallergiques (activation de l'immunité non spécifique). Dans 95 % des cas d'urticaire médicamenteuse, il s'agit de mécanismes non spécifiques liés à une action toxique ou irritante de ces médicaments, une pseudoallergie. Dans seulement 5 % des cas, on aura une véritable allergie à IgE. Les urticaires médicamenteuses n'ont aucune particularité sémiologique. Les CRPV sont chargés de recueillir et d'enregistrer les déclarations d'effets indésirables que leur adressent spontanément les professionnels de santé. Pour chaque notification de pharmacovigilance, la relation causale entre la prise du ou des médicaments et la survenue de l'événement indésirable est évaluée selon la méthode officielle française d'imputabilité. Cette méthode combine quatre critères chronologiques, trois critères sémiologiques et est accompagnée d'un score bibliographique. La notification des effets cutanéallergiques à la PHVG permet une meilleure identification des nombreuses molécules responsables, l'appréhension de leur mécanisme d'action (immunoallergique ou pseudoallergie) et des conseils personnalisés au patient.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

In France, adverse reactions due to drugs affect 10% of hospitalized patients, which means about one million patients per year. Cutaneous reactions are among the most frequent type of adverse drug reaction, occurring in 2-3% of hospitalized patients. The imputability of drugs that may be responsible calls for a standardized approach leading to a precise score for each drug, and this is a matter that falls in the domain of competence of Pharmacovigilance (PHVG) physicians, not in that of clinicians. Cutaneous reactions can be allergic (implying specific immunity) or pseudoallergic (a non-specific immune reaction). In 95% of the cases of drug-induced urticaria, the mechanism is non-specific and due to a toxic or irritant action of the drug, i.e. a pseudoallergic reaction. There is a true IgE mediated allergy in only about 5% of cases. Drug-induced urticaria has no semiological particularity. CRPVs are responsible for the collection and registration of the reports of adverse effects that are received spontaneously from health professionals. For each report to the PHVG, the causal relation between taking the drug and the onset of the adverse reaction is evaluated according to the official French imputability method. This method includes four chronological criteria and three semiological criteria, and it is accompanied by a bibliographic score. A report of cutaneoallergic effects to the PHVG allows identification of the causative molecule among the many that are potentially responsible, an understanding of the mechanism of action (immunoallergic or pseudoallergic), and results in personalized advice to the patient.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Urticaire médicamenteuse ; Allergie ; Pseudoallergie ; Imputabilité ; Pharmacovigilance

Keywords: Drug-induced urticaria; Allergy; Pseudoallergy; Pharmacovigilance; Imputability

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : gwenaelle.veyrac@chu-nantes.fr (G. Veyrac).

En France [1], les effets indésirables des médicaments affectent 10 % des malades hospitalisés, soit environ un million de malades par an. Les réactions cutanées sont parmi les plus fréquentes de ces effets, touchant 2 à 3 % des hospitalisés.

On désigne sous le nom de toxidermies médicamenteuses les effets indésirables cutanés des médicaments. Dans leur très grande majorité, elles se manifestent par des signes cutanés non spécifiques, les deux expressions les plus fréquentes des toxidermies sont les éruptions érythémateuses et les urticaires. Plus de 90 % des toxidermies sont bénignes (éruptions érythémateuses, urticaires, prurits, photosensibilité). Du fait de leur fréquence et/ou leur gravité, ces effets posent un vrai problème de santé publique, auquel les dermatologues et les allergologues sont confrontés.

L'imputabilité des médicaments susceptibles d'être responsables en tant que démarche codifiée conduisant à un score précis pour chaque médicament relève du domaine de compétence du médecin de pharmacovigilance (PHVG) et non de celui du clinicien.

1. Allergie et pseudoallergie

Les effets cutanés peuvent être allergiques (implication de l'immunité spécifique) ou pseudoallergiques (activation de l'immunité non spécifique).

Les accidents allergiques sont dus à des effecteurs de l'immunité spécifique, soit des anticorps de type IgE (hypersensibilité HS immédiate) soit à des lymphocytes T (HS retardée). Ils sont de plus en plus sévères et potentiellement mortels (choc anaphylactique par IgE, syndrome de Lyell par lymphocytes T). Le médicament en cause doit impérativement être identifié et contre-indiqué formellement. Les tests cutanés sont en général positifs. Le terme anaphylaxie correspond à l'ensemble des manifestations de l'HS immédiate (due aux IgE spécifiques).

La notion de pseudoallergie est née, dans les années 1980, de la constatation que des réactions cliniquement proches des réactions immunoallergiques classiques pouvaient survenir sans contact antérieur avec le médicament responsable, préalable indispensable pour pouvoir évoquer le diagnostic d'allergie médicamenteuse au sens strict.

Les réactions pseudoallergiques mettent en jeu des médiateurs libérés au cours de certaines réactions immunoallergiques (hypersensibilité immédiate ou anaphylaxie). Leur libération n'est pas la conséquence d'une réaction immunitaire spécifique (IgE dépendante) mais d'un mécanisme pharmacologique ou toxique. Les accidents pseudoallergiques ne sont pas dus à des IgE ou des lymphocytes T. Dans ces cas, le médicament est responsable d'une activation des cellules de l'immunité naturelle ou immunité non spécifique (monocytes-macrophages, lymphocytes NK, mastocytes), d'une activation du complément (anaphylatoxines) ou encore d'un blocage d'activité enzymatique (cyclo-oxygénase, bradykinines), aboutissant au tableau clinique.

À ce jour, quatre grands mécanismes ont été mis en évidence en ce qui concerne l'origine médicamenteuse :

- histaminolibération directe (non spécifique) est rarement en cause. Le mécanisme mal connu serait d'origine osmotique ou cytotoxique. L'exemple type en est le *red man syndrome* de la vancomycine. Le tableau clinique est celui d'un choc histaminique ;
- activation directe du système du complément à l'origine de nombreuses réactions pseudoallergiques associées à l'utilisation de Crémophor El® et elle participe aux réactions induites par les produits de contrastes ;
- intolérance à l'aspirine et aux AINS, liée à l'inhibition de la cyclo-oxygénase, elle suppose également une anomalie de la voie de la lipo-oxygénase pour aboutir à une libération excessive de leucotriènes puissamment bronchoconstricteurs ;
- angiodèmes non allergiques des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine qui traduisent une accumulation de bradykinine liée au mécanisme d'action de ces médicaments.

La sémiologie proche entre réactions pseudoallergiques et anaphylactiques traduit l'intervention des mêmes médiateurs. Mais elle n'est qu'incomplète puisque les mécanismes de libération mis en jeu sont différents, seulement certains médiateurs seront libérés dans les réactions pseudoallergiques.

Les tests cutanés sont en général négatifs chez ces patients. Les accidents ne sont pas systématiques à chaque prise médicamenteuse. Leur sévérité est en général moins importante que les accidents allergiques.

Seule une analyse sémiologique rigoureuse peut permettre d'évoquer le diagnostic de réactions pseudoallergiques, dont la réalité et la fréquence sont à tort sous-estimées.

2. Urticaires médicamenteuses

Dans 95 % des cas d'urticaire médicamenteuse, il s'agit de mécanismes non spécifiques liés à une action toxique ou irritante de ces médicaments, une pseudoallergie. Dans seulement 5 % des cas, on aura une véritable allergie à IgE [2]. Les urticaires médicamenteuses n'ont aucune particularité sémiologique.

L'urticaire aiguë classique (papules œdémateuses mobiles et fugaces) survient quelques minutes à quelques heures après l'administration d'un médicament. Cela signe le plus souvent une sensibilisation préalable avec production d'IgE et contre-indique formellement l'emploi ultérieur sans précaution du même médicament (risque de choc anaphylactique).

Une urticaire peut aussi survenir vers le septième jour de traitement. Les lésions sont souvent fixes. En cas d'arthralgies associées, on évoque une maladie sérique (par production de complexes immuns en réaction à l'injection de protéines étrangères, avec abaissement du C3 normal et sans mise en évidence de complexes immuns).

L'urticaire est dite chronique lorsqu'elle dure plus de six semaines. Mais on parle également d'urticaire chronique en cas d'urticaire récidivante se composant de crises séparées par des phases d'accalmie.

La durée n'est pas liée à la gravité. Le diagnostic étiologique d'une urticaire chronique repose sur l'interrogatoire et l'examen clinique. On évoquera une origine médicamenteuse lorsqu'il y a notion de prises médicamenteuses chroniques (IEC, sartans, aspirine, AINS) ou occasionnelles (codéine et morphiniques) [3].

Les formes graves, angioedème et choc anaphylactique, peuvent résulter d'un mécanisme IgE dépendant ou IgE indépendant (activation pharmacologique des médiateurs de l'inflammation). Qu'il s'agisse d'urticaires « banales » ou de formes graves à type d'œdème de Quincke, l'étiologie médicamenteuse, très souvent évoquée, est probablement surestimée.

Moins de 10 % des urticaires aiguës ont une cause médicamenteuse. Il convient également d'éliminer une urticaire physique, beaucoup plus fréquentes, dont le diagnostic repose sur la recherche de facteurs déclenchants évocateurs comme le chaud, le froid, le soleil, l'eau, etc [4].

3. Imputabilité en pharmacovigilance

L'évaluation, en situation réelle d'utilisation, des risques liés aux médicaments et de leur rapport bénéfice/risque constitue une priorité dans le domaine du bon usage du médicament afin de personnaliser les choix thérapeutiques en fonction du rapport bénéfice/risque mesuré dans chaque population. Seule la notification spontanée peut faire émerger des « signaux » de risque, des alertes conduisant après enquête et repérage à l'échelle nationale, à une intervention de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) pour modifier les résumés des caractères des produits (RCP) des médicaments, diffuser de nouvelles informations et recommandations, et, dans certains cas, prendre des décisions de retrait ou de classement de substances. Les CRPV sont chargés de recueillir et d'enregistrer les déclarations d'effets indésirables que leur adressent spontanément les professionnels de santé. Pour chaque notification de pharmacovigilance, la relation causale entre la prise du ou des médicaments et la survenue de l'évènement indésirable est évaluée selon la méthode officielle française d'imputabilité [5]. Cette méthode combine quatre critères chronologiques, trois critères sémiologiques et est accompagnée d'un score bibliographique.

En reprenant les termes suivants : urticaire, urticaire géante, éruption allergique, œdème de Quincke, œdème angioneurotique, toute imputabilité confondue, nous avons obtenu de 1980 au 31 décembre 2005, 17 345 effets indésirables déclarés aux 31 CRPV qui correspondent à 16 341 notifications, certains dossiers contenant plusieurs effets déclarés. Les chiffres des effets indésirables sont stables par année. Sur l'ensemble des notifications, les urticaires représentent 5,9 %, la sous-notification des éruptions bénignes sous-estime la fréquence des urticaires non graves.

Le diagnostic de réaction « pseudoallergique » à un médicament est un diagnostic d'élimination d'une réaction immunoallergique. La distinction entre allergie et pseudoallergie est importante à l'échelon individuel.

Imputer c'est essayer, par le biais d'une méthode codée, d'apprécier le degré de responsabilité d'un médicament dans la survenue d'un effet secondaire.

4. Imputabilité intrinsèque

Elle concerne exclusivement la possibilité d'une relation de cause à effet, non obligatoirement exclusive, entre chaque médicament, pris par le malade donné et la survenue d'un évènement clinique ou paraclinique donné. Elle doit être établie de manière indépendante pour chaque médicament, pris par le malade.

4.1. Les critères chronologiques

Ils concernent l'administration, l'arrêt et la réadministration du médicament.

Les résultats de la combinaison de ces trois critères « chronologiques » constituent une imputation chronologique — ou score chronologique — intermédiaire avec quatre résultats possibles :

- C3 : chronologie vraisemblable ;
- C2 : chronologie plausible ;
- C1 : chronologie douteuse ;
- C0 : chronologie incompatible.

Sur le plan clinique, l'interrogatoire a pour but de préciser le contexte de la réaction, les signes cliniques, la chronologie des effets par rapport à la prise médicamenteuse.

Aucune manifestation clinique n'est spécifique mais certains signes orientent plus vers une réaction allergique IgE médiée (prurit palmaire initial, urticaire d'emblée généralisée, atteinte muqueuse avec dyspnée..).

Le délai évocateur pour l'urticaire est de quelques minutes à quelques heures et même quelques jours, cela va dépendre de la clinique évocatrice d'une urticaire aiguë mobile ou fixe.

Le délai d'apparition pour une première administration est très suggestif si l'urticaire apparaît quelques minutes à quelques heures en fonction du pic d'absorption, pour l'urticaire fixe, un délai de 6 à 12 jours est très évocateur.

4.1.1. Évolution

Les algorithmes d'imputabilité considèrent qu'une amélioration après arrêt du médicament ou une aggravation après sa poursuite sont des arguments en faveur de la relation de causalité.

4.1.2. Réintroduction

La reproduction de la toxidermie après réintroduction volontaire n'est quasiment jamais réalisée, pour des raisons éthiques. Cependant, une récurrence après réintroduction accidentelle, ou plus souvent, un antécédent d'effet analogue lors d'une prise antérieure à la même valeur, rendant l'imputabilité très vraisemblable. Le délai est très suggestif si l'urticaire apparaît en quelques minutes.

4.2. Les critères sémiologiques

Ils concernent la sémiologie proprement dite, les facteurs favorisants éventuels, une autre explication non médicamenteuse possible et les examens complémentaires spécifiques.

En pratique, il y a très peu de cas où il existe un examen complémentaire fiable.

Cette seconde table de décision regroupe les quatre critères sémiologiques constituant une imputation intermédiaire dite « sémiologique » avec trois résultats possibles :

- S3 : sémiologie vraisemblable ;
- S2 : sémiologie plausible ;
- S1 : sémiologie douteuse.

En fait, toutes les dermatoses ou presque peuvent être induites par un ou plusieurs médicaments mais l'érythème pigmenté fixe, le syndrome de Stevens-Johnson, le syndrome de Lyell et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) sont particulièrement évocateurs d'une origine médicamenteuse.

Des explications autres que médicamenteuses sont recherchées, en fait c'est un diagnostic différentiel : urticaire alimentaire, physique...

Il n'existe aucun test *in vitro* validé dans l'exploration des toxidermies [6]. La biologie et les explorations complémentaires sont inutiles en cas d'urticaire aiguë, les explorations biologiques ne doivent être envisagées qu'en cas d'urticaire chronique résistante au traitement.

Après avoir précisé les circonstances et le type de l'accident, on réalise des tests cutanés pour affirmer si possible la réaction allergique ou l'éliminer [7,8]. Les tests cutanés sont inutiles si l'urticaire médicamenteuse n'est pas liée à la présence d'IgE spécifiques, en effet, dans ces cas les investigations *in vitro* et *in vivo* sont négatives.

Ces tests sont effectués à distance de l'effet indésirable et de son éventuel traitement soit de six semaines à six mois après la disparition de l'effet. Trois types de tests peuvent être réalisés chez le patient ayant présenté une réaction d'allure allergique survenue lors d'une prise médicamenteuse [9] : le patch test, encore appelé patch épicutané, dans les urticaires, il est peu utile et non obligatoire, le prick-test et l'intradermoréaction (IDR).

La sensibilité et la spécificité de ces tests sont en cours d'évaluation. Exceptionnellement, la démarche d'imputabilité peut justifier des investigations exhaustives, quand on suspecte un médicament absolument indispensable au patient.

Une épreuve de provocation médicamenteuse [10] sous surveillance hospitalière peut compléter si besoin les tests, de préférence en double insu. En cas de positivité, des tests complémentaires peuvent être proposés à la recherche d'une thérapeutique alterne.

Des examens spécifiques et fiables seraient d'une aide considérable pour le diagnostic et l'identification du médicament inducteur, les tests biologiques tels la recherche d'IgE médicamenteuse spécifique circulante par la technique des *radioallergosorbent-tests* (RAST) restant du domaine de la re-

cherche, elle existe pour un nombre limité de médicaments (certaines bêta-lactamines, les insulines et les curares [6]).

Une étude [7] a permis d'évaluer que la réalisation des tests cutanés a modifié l'imputabilité intrinsèque de médicaments suspects dans le sens d'une imputabilité supérieure et a donc permis de cibler les conseils d'évictions.

Le score d'imputabilité intrinsèque sera obtenu grâce aux résultats des deux tables de décision précédentes (C et S) qui servent d'entrée à une troisième table finale. Cinq scores sont alors possibles allant de I0 à I4 :

- I4 : très vraisemblable (C3S3) ;
- I3 : vraisemblable (C3S2, C3S1, C2S3) ;
- I2 : plausible (C2S2, C1S3) ;
- I1 : douteuse (C1S1, C1S2, C2S1) ;
- I0 : paraissant exclu (C0S1, C0S2, C0S3).

5. Imputabilité extrinsèque : notoriété

Indépendante de l'imputabilité intrinsèque, elle ne concerne que les connaissances bibliographiques de l'effet éventuel d'un médicament et est cotée en quatre degrés :

B3 : effet notoire, bien décrit, B2 : effet non notoire de ce médicament, publié une ou deux fois, B1 : effet non décrit conformément aux définitions de B3 ou B2, B0 : effet paraissant tout à fait nouveau sans aucune publication.

L'imputabilité extrinsèque permet d'apprécier le degré de nouveauté de l'effet inattendu ou toxique médicamenteux au moment de son observation.

6. Conclusion

La démarche diagnostique et thérapeutique d'une urticaire médicamenteuse doit conduire à l'identification et à l'éviction de la molécule responsable. Le bon usage du médicament nécessite des conseils aux patients ayant présenté cette urticaire, le port d'une carte d'éviction, et l'éducation du patient (le risque d'une automédication non encadrée et la dangerosité de la reprise d'un médicament suspect).

La notification des effets cutanéallergiques à la PHVG permet une meilleure identification des nombreuses molécules responsables, l'appréhension de leur mécanisme d'action (immunoallergique ou pseudoallergie) et des conseils personnalisés au patient.

References

- [1] Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabilhe M. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45:301–8.
- [2] Roujeau JC, Bonnetblanc JM, Schmutz JL, Crickx B. Iatrogénie, diagnostic et prévention. Toxidermies médicamenteuses. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:2S163–2S169.
- [3] Anaes. Texte de recommandations : conférence de consensus : prise en charge de l'urticaire chronique. Publié par Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS; 2003.
- [4] Barbaud A. Urticaires physiques. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130:1S16–1S27.

- [5] Begaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie* 1985;40:111–8.
- [6] Barbaud A. Toxidermies immunoallergiques chez l'immunocompétent. *Encyclopédie médicochirurgicale* 2004 ; 98–478-A-10.
- [7] Choquet-Kastylevsky G, Vial T, Santolaria N, Nageotte A, Faure M, Claudy A, et al. Cutaneous adverse drug reactions: enhanced imputability scores by skin testing. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128:507–11.
- [8] Lammintausta K, Kortekangas-Savolainen O. The usefulness of skin tests to prove drug hypersensitivity. *Br J Dermatol* 2005;152:968–74.
- [9] Queuille E, Favier B, Savet M, Cousin F, Bureau J, Nicolas J-F. Pharmacallergologie : place du pharmacien dans le diagnostic et le suivi des intolérances médicamenteuses. *J Pharmacol Clin* 2002;21:255–9.
- [10] Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med* 2004;140:1001–6.