

Urticaire et angio-œdème induits par les médicaments

Le plus souvent non allergique et favorisés par des situations à risque

MARION
BRAIRE-BOURREL*
FRÉDÉRIC AUGÉY*
MARIE-SYLVE
DOUTRE**

1. Université Lyon 1,
Hôpitaux de Lyon,
Inserm U1111 – CIRI
2. Service de
dermatologie,
hôpital Haut-Lévêque,
CHU de Bordeaux,
Pessac, France.
Correspondance :
Dr Marion
Braire-Bourrel,
service d'allergologie
et immunologie
clinique, CH Lyon-Sud,
Pierre-Bénite Cedex,
France
[marion.braire-
bourrel@chu-lyon.fr](mailto:marion.braire-bourrel@chu-lyon.fr)

L'urticaire est l'une des affections dermatologiques les plus fréquentes : 15-20 % de la population a au moins une poussée au cours de sa vie et 2 % de la population souffre d'urticaire chronique. L'urticaire motive 1 à 2 % des consultations de dermatologie et d'allergologie.¹ L'urticaire médicamenteuse est, en termes de fréquence, la deuxième manifestation clinique liée aux médicaments après l'exanthème maculo-papuleux.² Un mécanisme allergique est rare, en cause dans moins de 10 % des cas.³ L'urticaire médicamenteuse se présente sous forme d'urticaire aiguës dont le médiateur principal est l'histamine, que le mécanisme soit allergique ou non. Les angio-œdèmes bradykininiques sont des entités cliniques différentes, et sont beaucoup plus rares. Il est donc fondamental devant une urticaire induite par les médicaments d'éviter toute conclusion prématurée vis-à-vis du médicament concerné, de s'appuyer sur une anamnèse précise et parfois sur des tests en milieu spécialisé, pour distinguer ce qui relève d'une hypersensibilité immédiate allergique au médicament ou d'un mécanisme non allergique, ce qui constitue le cas le plus fréquent.

Tableaux cliniques des urticaires médicamenteuses

L'urticaire peut se manifester par :

- un simple prurit généralisé, souvent associé à de discrètes macules érythémateuses ou un dermographisme ;
- des plaques érythémateuses œdémateuses prurigineuses de taille variable (piqures d'ortie), volontiers confluentes, toujours fugaces (moins de 24 heures à un endroit donné) et qui ne provoquent ni cicatrices ni desquamation ;
- des œdèmes des extrémités, notamment du visage. Cette urticaire, dite profonde ou angio-œdème, se développe dans les zones de tissu conjonctif de faible épaisseur et provoque des tuméfactions pâles ou rosées, persistant 24 à 48 heures, plus douloureuses que prurigineuses. L'urticaire superficielle et

l'angio-œdème peuvent évoluer isolément ou en association ;

– l'urticaire allergique peut s'associer à un choc anaphylactique. Ce tableau brutal, volontiers précédé d'un prurit intense des paumes, des plantes et du cuir chevelu, associe dans sa forme complète : hypotension (pression artérielle systolique $\leq$ 80 mmHg, souvent $\leq$ 50 mmHg), tachycardie, bronchospasme, douleurs abdominales, vomissements, diarrhées, sensation de mort imminente et/ou perte de connaissance. En raison du risque vital, sa prise en charge doit être rapide, dans un délai inférieur à 30 minutes. Dans ce cas, l'urticaire est souvent au second plan et peut passer inaperçue.²

Physiopathologie de l'urticaire médicamenteuse

L'activation des mastocytes dermiques, principales cellules effectrices de l'urticaire, induit la libération de substances vasoactives et pro-inflammatoires, notamment l'histamine à l'origine de l'œdème et du prurit (*v. figure*).

Il existe deux types d'activation mastocytaire, allergique et non allergique.

Urticaire allergique

L'urticaire par hypersensibilité allergique est secondaire au pontage d'antigènes à la surface des mastocytes par des anticorps de type immunoglobuline (Ig) E. L'activation concomitante des polynucléaires basophiles circulants explique la survenue possible de signes systémiques (jusqu'au choc anaphylactique).

Les arguments cliniques en faveur d'une urticaire allergique sont :

- la rapidité de survenue de l'accident après la prise du médicament (le plus souvent quelques minutes, presque toujours moins d'1 heure) ;
- l'accident survenant à la première prise du médicament ;
- l'existence d'un prurit féroce des extrémités ayant précédé l'urticaire ;

HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

URTICAIRE = ACTIVATION MASTOCYTAIRE

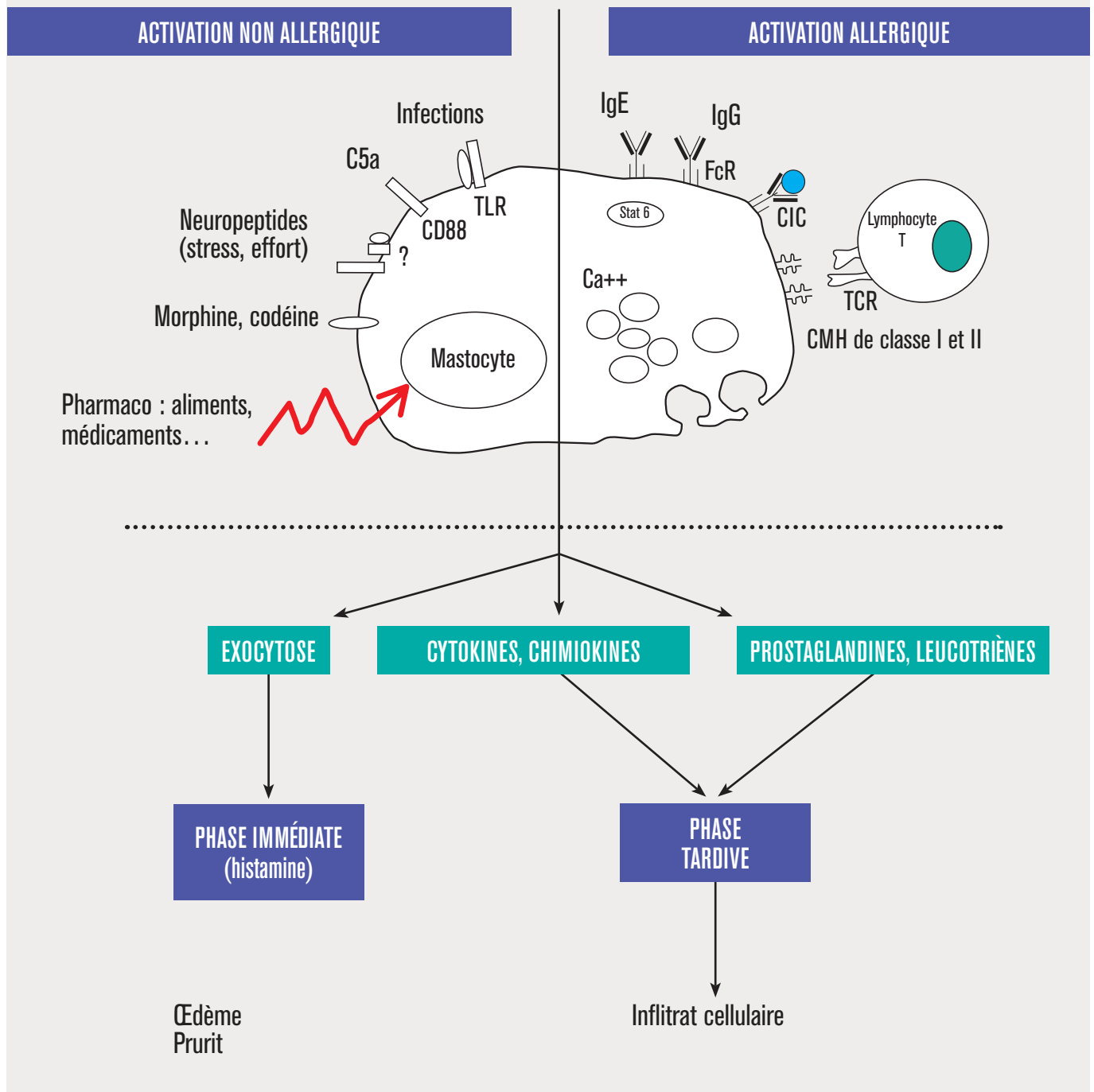


Figure. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'URTICAIRE. ACTIVATION MASTOCYTAIRE IMMUNOLOGIQUE ET NON IMMUNOLOGIQUE

C5a = composant 5a du complément ; Ca⁺⁺ : calcium ; CIC = Complexe Immun Circulant ; CD88 = Cluster of differentiation 88 ; CMH = complexe majeur d'histocompatibilité ; Fc RI = récepteur de haute affinité du mastocyte aux immunoglobulines de type E ; TLR = toll-like receptor.

D'après la réf. 4.

HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

M. Braire-Bourrel et M.-S. Doutré déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts. F. Augey déclare avoir été pris en charge à l'occasion de déplacements pour congrès par Novartis Pharma et Janssen.

– l'association à des manifestations cliniques extracutanées et/ou l'évolution vers un choc (d'où l'importance de prendre systématiquement la pression artérielle) ;

À noter que la constatation d'un angio-œdème du visage (appelé à tort « œdème de Quincke ») n'est pas spécifique d'allergie. En fait, la majorité des angio-œdèmes médicamenteux sont non allergiques.

Urticaire non allergique

De loin la plus fréquente, l'urticaire par hypersensibilité non allergique est due à l'activation non spécifique des mastocytes par activation du système immunitaire inné, ou par blocage d'activité enzymatique (cyclo-oxygénases, enzyme de conversion de l'angiotensine [IEC]) principalement.

Les arguments cliniques en faveur d'une urticaire non allergique sont :

- un tableau clinique progressif, sans signes extracutanés ;
- un délai entre la prise du médicament et les premiers signes cliniques supérieur à 1 heure ;
- la survenue de l'accident après plusieurs prises du médicament ;
- un médicament ou une situation à risque d'urticaire non allergique (*v. infra*) ;
- une urticaire survenant après l'ingestion de substances pharmacologiquement très différentes (patients « allergiques à tout »).

À noter que la précision de l'anamnèse dès l'accident initial est fondamentale pour la prise en charge ultérieure et notamment la décision de réaliser ou non des tests allergologiques.^{3,4}

Médicaments et situations à risque

Molécules impliquées

Les classes thérapeutiques les plus fréquemment impliquées dans la survenue des urticaires médicamenteuses (allergiques ou non) sont les antibiotiques, notamment les bêta-lactamines, et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Ces derniers provoquent essentiellement des urticaires non allergiques,⁵ moins fréquemment notées avec les anti-Cox-2.⁶ Cependant tous les médicaments (même les médicaments « antiallergiques » [antihistaminiques et corticoïdes]) peuvent être en cause.

Situations favorisant une urticaire non allergique

La notion de médicaments à risque doit être complétée par celle de « situations à risque » où se cumulent les facteurs non spécifiques d'urticaire non allergique : prise concomitante de plusieurs médicaments, infections, stress psychologique, asthénie, fièvre. À l'inverse, d'autres médicaments (AINS, produits de contraste iodés, antibiotiques) peuvent à eux seuls induire une urticaire par hypersensibilité non allergique. Chez l'enfant, les traitements des états infectieux, notamment

viraux, sont très pourvoyeurs d'urticaire non allergique. À tout âge, les actes chirurgicaux (stress, traumatisme) associés à la prise de nombreux médicaments sont tout à fait propices à une urticaire non allergique. C'est également le cas des actes de chirurgie dentaire où une « allergie » à l'anesthésique local est souvent retenue à tort.

Cas particuliers des angio-œdèmes à bradykinine

Les angio-œdèmes à bradykinine, bien plus rares que les angio-œdèmes histaminiques, ont des particularités cliniques qui leur sont propres :

- épisodes récurrents d'œdèmes des extrémités, des organes génitaux externes, de la langue et du larynx, se prolongeant souvent plus de 48 heures en l'absence de traitement ;
- absence d'urticaire superficielle ;
- douleurs profondes notamment abdominales, dont l'intensité peut conduire à une laparotomie diagnostique.

Ces angio-œdèmes à bradykinine peuvent être induits par des médicaments perturbant le métabolisme des bradykinines : IEC surtout, mais également sartans, gliptines, estroprogestatifs, anti-androgènes.^{7,8} L'origine iatrogénique est confortée par une diminution nette de la fréquence et/ou de la sévérité des épisodes d'angio-œdème à l'arrêt du traitement. Une substitution des IEC par les sartans est souvent bien tolérée⁹ mais doit cependant rester prudente.¹⁰ En l'absence de rémission complète, il faut suspecter des déficits enzymatiques génétiques (déficit en C1 inhibiteur, déficit en kininases) que le médicament inducteur aura contribué à révéler.

Urticaire chronique et médicaments

L'urticaire chronique est définie par la persistance d'une urticaire, quasi quotidienne ou non, pendant plus de 6 semaines, des poussées pouvant se succéder durant plusieurs années.¹ Il ne s'agit pas d'une pathologie allergique mais d'une maladie inflammatoire chronique due à un seuil bas d'activation des mastocytes dans un contexte d'atopie¹¹ et/ou d'auto-immunité.¹² Parmi les nombreux facteurs non spécifiques susceptibles d'aggraver ou de déclencher les poussées d'urticaire, les médicaments tiennent une place de choix,¹³ pouvant même, dans de rares cas, être le seul facteur.¹¹ Les tests allergologiques cutanés négatifs confirment une urticaire par hypersensibilité non allergique.¹⁴

Prise en charge diagnostique et thérapeutique

Conduite à tenir au moment de l'accident

Dès la survenue de l'urticaire, il convient de stopper le traitement en cours et de débiter un traitement

HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

symptomatique adapté au tableau clinique (antihistaminiques, corticoïdes, voire adrénaline en cas d'anaphylaxie). Cependant, dans le cas des angio-œdèmes bradykiniques, les antihistaminiques, l'adrénaline et les corticoïdes sont inefficaces et un traitement spécifique est nécessaire.

Un dosage sanguin de l'histamine et de la tryptase peut être fait en cas de doute sur une hypersensibilité allergique si cela ne retarde pas la prise en charge du patient. Des taux élevés sont en faveur d'un mécanisme allergique. Le ou les médicaments suspects doivent être contre-indiqués jusqu'à l'obtention d'un avis spécialisé.² En effet, en cas de réaction d'hypersensibilité médicamenteuse, il ne faut pas décider d'emblée d'une éviction définitive du médicament, mais adresser le patient rapidement à un allergologue. En fonction de l'anamnèse, celui-ci programmera ou non des tests allergologiques, de préférence en milieu hospitalier.

Bilan allergologique

Interrogatoire. Un mécanisme allergique de l'urticaire peut souvent être écarté si le délai d'apparition des symptômes est largement supérieur à 1 heure, si l'urticaire persiste après 72 heures, si le médicament en cause est un AINS ou un IEC, ou enfin si le médicament a été pris dans le passé sans problème pendant plus de 3 mois cumulés. Dans le cas contraire, l'allergologue réalise des tests cutanés et éventuellement des dosages biologiques spécifiques.

Tests cutanés. Les tests cutanés réalisés sont les prick-tests et les intradermoréactions avec la (ou les) molécule(s) incriminée(s). Le prick test est positif s'il induit une papule significative, au moins égale à la moitié du témoin positif.²

En cas de tests positifs (hypersensibilité allergique), des tests cutanés sont réalisés avec les molécules de la même famille pour étudier les réactivités croisées (environ 50 % des cas), ce qui permet de donner au patient une liste de médicaments autorisés.¹⁷

En cas de tests négatifs (urticaire par hypersensibilité non allergique), cas le plus fréquent, la molécule incriminée peut de nouveau être prescrite au patient (*v. infra*).

Tests biologiques. Ils sont réalisés dans un second temps en cas de persistance d'un doute sur le mécanisme impliqué. On peut citer notamment les IgE spécifiques et les tests de dégranulation des basophiles ou histaminolibération. Ils sont d'un intérêt variable en fonction des classes médicamenteuses incriminées.²

Lorsque le bilan allergologique met en évidence une hypersensibilité allergique au médicament, l'éviction de ce médicament est indispensable et une carte d'allergie détaillée est remise au patient. Dans de rares cas (chimiothérapie anticancéreuse notamment), des inductions de tolérance peuvent être tentées en milieu hospitalier spécialisé (*v. p. 986*).

Reprise du médicament en cas d'urticaire non allergique

Lorsque le bilan allergologique est négatif (urticaire par hypersensibilité non allergique), la reprise du médicament est possible. Cette réintroduction peut se faire avec une prémédication par antihistaminiques et/ou antileucotriènes. En effet, bien que les réactions d'urticaire par hypersensibilité non allergique ne soient pas dangereuses, leur récurrence n'est pas souhaitable pour la qualité de vie du patient.^{18,19} Il n'existe pas actuellement de consensus sur la prescription de cette prémédication, mais on peut proposer un traitement par cétirizine 10 mg ou desloratadine 5 mg à débiter la veille du début du traitement et à poursuivre pendant toute sa durée (expérience du service). Chez les patients ayant une urticaire chronique, aucune éviction médicamenteuse systématique n'est à préconiser.

CONCLUSION

L'urticaire ou l'angio-œdème induits par les médicaments sont fréquents mais rarement d'origine allergique. Afin d'éviter l'éviction abusive du médicament impliqué, il faut orienter le patient vers un allergologue qui réalise un bilan en cas de doute sur une hypersensibilité allergique. Que l'allergie soit ou non confirmée, ce dernier pourra conseiller au patient et à son médecin traitant des solutions alternatives et une conduite à tenir précise vis-à-vis du médicament concerné. ③

RÉSUMÉ URTICAIRE ET ANGIO-ŒDÈME INDUITS PAR LES MÉDICAMENTS

L'urticaire/angio-œdème induit(e) par les médicaments est un problème fréquent en pratique de médecine générale. Un recueil précis de l'anamnèse et du contexte général de la prise du médicament est très important pour apprécier le mécanisme en cause, allergique ou non, et d'éventuels cofacteurs. En cas de doute sur un mécanisme allergique, des tests sont réalisés, le plus souvent en milieu hospitalier. L'angio-œdème à bradykinine, beaucoup plus rare que l'angio-œdème histaminique, doit être connu car il est potentiellement létal. Il est souvent iatrogénique (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine notamment). À l'issue du bilan spécialisé, une conduite à tenir est proposée au patient et au médecin traitant en ce qui concerne la reprise ultérieure du médicament. En cas d'urticaire non allergique, qui représente 95 % des urticaires médicamenteuses, la reprise du médicament est possible, éventuellement sous couvert d'antihistaminiques.

SUMMARY DRUGS-INDUCED URTICARIA AND ANGIOEDEMA

Drug-induced urticaria and/or angioedema is a frequent issue encountered in family medicine. A specific collection of the anamnesis and of the general context is very important to appreciate the involved mechanism, allergic or not, and potential cofactors. If in doubt about an allergic mechanism, tests will be conducted, mostly under a hospital setting. Bradykinin-mediated angioedema, so much rare than histamine-mediated one, has to be known, because it is potentially lethal. It is often iatrogenic (ACE inhibitors especially). At the end of the allergology work-up, a course of action is proposed to the patient and his family practitioner as far as the rechallenge of the drug is concerned. In case of non-allergic urticaria, much more frequent than allergy, taking the drug is possible with a premedication with antihistamines.

HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

RÉFÉRENCES

1. Conférence de consensus 2003. Prise en charge de l'urticaire chronique : texte des recommandations. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130:1S182-92.
2. Guillot I, Saad N, Bérard F, Nicolas JF. Urticaire aux médicaments. In: *Urticaire chronique*. Paris: John Libbey Eurotext, 2004.
3. Cousin F, Catelain A, Phillips K, Favier B, Queuille E, Nicolas JF. L'hypersensibilité immédiate est rarement en cause dans les urticaires médicamenteuses. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130:321-4.
4. Bérard F, Saad N, Nicolas JF. Physiopathologie de l'urticaire. In: *Urticaire chronique*. Paris: John Libbey Eurotext, 2004.
5. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69:868-87.
6. Doña I, Blanca-López N, Jagemann LR, et al. Response to a selective COX-2 inhibitor in patients with urticaria/angioedema induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2011;66:1428-33.
7. Giard C, Nicolie B, Drouet M, et al. Angio-oedema induced by oestrogen contraceptives is mediated by bradykinin and is frequently associated with urticaria. *Dermatol Basel Switz* 2012;225:62-9.
8. Bouillet L, Ponard D, Drouet C, Jullien D, Massot C. Angioedema and oral contraception. *Dermatol Basel Switz* 2003;206:106-9.
9. Cicardi M, Zingale LC, Bergamaschini L, Agostoni A. Angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor use: outcome after switching to a different treatment. *Arch Intern Med* 2004;164:910-3.
10. Howes LG, Tran D. Can angiotensin receptor antagonists be used safely in patients with previous ACE inhibitor-induced angioedema? *Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp* 2002;25:73-6.
11. Hennino A, Bérard F, Guillot I, Saad N, Rozières A, Nicolas JF. Pathophysiology of urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006;30:3-11.
12. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy* 2013;68:27-36.
13. Mathelier-Fusade P. Drug-induced urticarias. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006;30:19-23.
14. Augey F, Gunera-Saad N, Bensaid B, Nosbaum A, Berard F, Nicolas JF. Chronic spontaneous urticaria is not an allergic disease. *Eur J Dermatol* 2011;21:349-53.
15. Asero R. Intolerance to nonsteroidal anti-inflammatory drugs might precede by years the onset of chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1095-8.
16. Doña I, Blanca-López N, Torres MJ, et al. Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2012;22:363-71.
17. Luez I. Étude de 101 patients présentant une hypersensibilité allergique aux médicaments entre le 1^{er} mars 2008 et le 31 décembre 2010 au Centre hospitalier Lyon Sud : caractéristiques cliniques et délais de sensibilisation. Thèse de médecine, Université Claude Bernard Lyon 1;28 mai 2013.
18. Eymard B, Cousin F, Nicolas JF. Prévention d'un angioedème à l'aspirine par l'association antileucotriène/antihistaminique. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130:787-8.
19. Nosbaum A, Braire-Bourrel M, Dubost R, et al. Prevention of nonsteroidal inflammatory drug-induced urticaria and/or angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:263-6.