

Les réactions allergiques rares aux médicaments et substances biologiques d'usage courant

C. PONVERT, J. PAUPE, P. SCHEINMANN

RÉSUMÉ

La plupart des médicaments et substances biologiques sont potentiellement allergisants, et la littérature regorge de publications de cas isolés, ou peu nombreux, de réactions allergiques, ou présumées telles, à des substances diverses. Plutôt que de faire une revue exhaustive de la littérature médicale, à la recherche d'un grand nombre de cas plus ou moins bien explorés, nous nous proposons ici, d'une part de faire le point sur des allergies médicamenteuses rares, mais bien documentées (médicaments de l'hémostase, substances utilisées en hémodialyse, insulines, colorants injectables), et, d'autre part, d'attirer l'attention sur des réactions à des médicaments ou substances biologiques inattendus (vaccins, immunosuppresseurs et anticancéreux, antiseptiques locaux, médicaments recombinants), dont le nombre de cas rapportés, pour l'instant encore faible, pourrait bien augmenter au cours des prochaines années. La valeur diagnostique et prédictive des bilans immuno-allergologiques est très variable d'une substance à une autre: elle est bonne pour les réactions liées à une hypersensibilité retardée (HSR) ou immédiate (HSI) aux héparines, pour les réactions d'HSI au formol, à la gélatine des vaccins, au cyclophosphamide, à certains colorants injectables (Bleu patenté V), aux antiseptiques locaux (chlorhexidine, mercurochrome), et, peut-être, aux médicaments recombinants (Engérix B, certaines cytokines utilisées comme facteurs de reconstitution hématopoïétique). Elle est beaucoup plus douteuse pour les réactions à la protamine, à l'aprotinine, à l'oxyde d'éthylène, aux insulines, et à la

(Suite du résumé page suivante)

SUMMARY

Rare allergic reactions to drugs and commonly used biological substances. – Most drugs and biological substances are potentially allergenic, and numerous reports of isolated cases or small series of allergic reactions, or presumed allergic reactions to various substances have been published in the literature. Rather than presenting an exhaustive review of the medical literature, looking for a large number of more or less well documented cases, the authors review cases of rare, but well documented allergic drug reactions (drugs of haemostasis, substances used in haemodialysis, insulin, dye injections) and draw attention to unexpected reactions to drugs or biological substances (vaccines, immunosuppressants and anticancer drugs, local antiseptics, recombinant drugs), for which the number of reported cases, still relatively small, could well increase in the years to come. The diagnostic and predictive value of immuno-allergological assessments varies considerably from one substance to another: it is good for delayed hypersensitivity (DHS) or immediate hypersensitivity (IHS) reactions to heparins, IHS reactions to formalin, gelatin of vaccines, cyclophosphamide, certain dye injections (Patent Blue V), local antiseptics (chlorhexidine, mercurochrome) and possibly recombinant drugs (Engerix B, certain cytokines used as haematopoietic growth factors). It is much more doubtful for reactions to protamine, aprotinin, ethylene oxide, insulin, and fluorescein. Finally, some substances raise particular problems, especially dextran contained in certain BCG vaccines, which can be responsible for anaphylactoid

(Summary continued on next page)

Service de Pneumo-Allergologie Infantile, Hôpital Necker, Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75 015 PARIS.

Tirés à part: Dr C. Ponvert, adresse ci-dessus.

Reçu le 8 décembre 1998. Accepté le 13 janvier 1999.

Communication effectuée lors de la Journée sur l'Allergie Médicamenteuse, organisée par la Société Belge d'Allergologie et Immunologie Clinique, 12 décembre 1998.

PONVERT C., PAUPE J., SCHEINMANN P. – Les réactions allergiques rares aux médicaments et substances biologiques d'usage courant. **Rev. fr. Allergol.**, 1999, **39** (2), 113-120.

(Suite du résumé)

fluorescéine. Enfin, certaines substances posent des problèmes particuliers: il s'agit notamment du dextran contenu dans certains BCG, qui peut être à l'origine de réactions anaphylactoïdes liées à des IgG anti-dextran, et de certains immunosuppresseurs (cyclosporine, FK-506), qui pourraient exercer des effets adjuvants sur le développement et l'expression des réactions allergiques à des allergènes environnementaux divers.

MOTS-CLÉS: Allergie médicamenteuse. – Héparine. – Protamine. – Aprotinine. – Hémodialyse. – Insuline. – Vaccins. – Immunosuppresseurs. – Anticancéreux. – Colorants injectables. – Antiseptiques. – Médicaments recombinants.

(Summary continued)

reactions related to anti-dextran IgG, and certain immunosuppressants (cyclosporin, FK-506), which could exert adjuvant effects on the development and expression of allergic reactions to various environmental allergens.

KEY-WORDS: Allergic drug reactions. – Heparin. – Protamine. – Aprotinin. – Haemodialysis. – Insulin. – Vaccines. – Immunosuppressants. – Anticancer drugs. – Dye injections. – Local antiseptics. – Recombinants drugs.

MÉDICAMENTS DE L'HÉMOSTASE

Réactions aux héparines

Les réactions aux héparines [31, 58] sont toutes liées à un mécanisme immunologique, mais seules certaines d'entre elles sont de nature allergique.

Les réactions non allergiques ne seront abordées que succinctement: il s'agit des thrombopénies, de chronologie le plus souvent tardive et s'accompagnant ou non de thrombo-embolie et/ou d'hémorragies, et des nécroses au point d'injection. Ces réactions sont liées à des auto-anticorps anti-facteur plaquettaire 4 (PF-4): leur diagnostic repose sur les données cliniques et, anciennement, sur le test d'agglutination plaquettaire en présence d'héparine, qui est maintenant remplacé par un dosage des anticorps anti-PF-4 par ELISA. La prévention des récives passe par l'éviction de toutes les héparines, et par le choix d'autres anti-coagulants (anti-vitamine K, héparinoïdes de synthèse).

Les réactions d'HSR aux héparines se manifestent sous la forme de plaques érythémateuses et prurigineuses ou de plaques typiques d'eczéma, qui apparaissent de façon retardée (entre le 3^e et le 15^e jour environ) au site d'injection: une soixantaine de cas ont été rapportés. Les facteurs de risque identifiés sont le sexe féminin (risque x 15 à 20), l'obésité (peut-être parce qu'elle ralentit la diffusion de l'héparine, et maintient ainsi des taux locaux élevés de façon durable), et les traitements prolongés et/ou répétés. Leur diagnostic étiologique repose sur:

- des patch-tests et/ou des intradermo-réactions (IDR) aux antiseptiques et conservateurs, afin d'éliminer la responsabilité de ces substances;
- des IDR et/ou des patch-tests aux héparines, qui se positivent souvent tardivement (J4-J7); les IDR sont considérées comme plus sensibles que

les patchs. Il convient de tester une large gamme d'héparines (héparines standard et de bas poids moléculaire), car il existe de fréquentes réactions croisées, très variables d'un malade à un autre.

La prévention des récives repose sur le choix d'héparines ayant donné des tests cutanés (TC) négatifs, et, si nécessaire, sur l'administration d'autres anti-coagulants, tels les anti-vitamine K [6].

Les réactions d'HSI se manifestent cliniquement par des urticaires et/ou angio-œdèmes de chronologie immédiate ou accélérée, qui sont rares, voire par des chocs anaphylactiques, tout à fait exceptionnels. Leur diagnostic repose sur les tests cutanés à lecture immédiate (prick-tests $\pm$ IDR, au 1/10^e, puis pur): ces tests sont souvent négatifs chez les patients rapportant des urticaires ou angio-œdèmes, et souvent, mais inconstamment, positifs chez les patients ayant présenté un choc anaphylactique [38, 39, 46, 59]. Là encore, il faut tester un grand nombre d'héparines diverses, car il existe des réactions croisées, inconstantes mais non exceptionnelles.

La prévention des récives repose sur le choix d'héparines ayant donné des tests cutanés négatifs et, en cas de nécessité, sur l'administration d'héparinoïdes de synthèse ou d'anti-vitamine K.

Les réactions à la protamine

La protamine est une protéine extraite du sperme ou des testicules de poisson (saumon). Elle est utilisée en injections intraveineuses (IV) lentes, pour ses propriétés neutralisantes de l'héparine, en chirurgie cardio-vasculaire, hémodialyse et cytophérèse; elle fait également partie de la composition de certaines insulines retard, pour ses effets retardants sur l'absorption de l'insuline.

Les réactions à la protamine comportent des urticaires et/ou œdèmes de Quincke (5% environ

des administrations), et des collapsus cardio-vasculaires (CCV) ou des chocs, très exceptionnels. Les facteurs de risque sont les administrations antérieures, soit en association à l'insuline (le risque est multiplié par 40 à 50 chez les diabétiques traités par des insulines retard à base de protamine) [53], soit par des interventions chirurgicales ayant comporté des injections de protamine; certains auteurs ont suggéré que le risque pourrait également être augmenté chez les allergiques au poisson, et chez les sujets vasectomisés.

Les réactions à la protamine résultent d'une importante histamino-libération, dont les mécanismes sont complexes, et probablement variables d'un patient à un autre: liée à des IgE (réaction d'HSI), liée à des IgG activant la voie classique (VC) du complément après s'être combinées à la protamine, ou liée à une activation directe de la voie alterne (VA) du complément par la protamine elle-même, en l'absence d'anticorps. Ces effets activateurs sur le système complémentaire pourraient être amplifiés par une activité inhibitrice de la protamine sur la dégradation physiologique de l'anaphylatoxine C3a [37].

Cette physiopathologie complexe et variable est probablement responsable de la faible valeur diagnostique et prédictive des tests immuno-allergologiques disponibles: détection et dosage des IgG spécifiques (ELISA), dosage des IgE spécifiques (RAST, ELISA), et tests cutanés à lecture immédiate (prick-tests $\pm$ IDR, à des concentrations allant de 0,01 μ g/ml à < 10 μ g/ml) [35, 58]. Les résultats d'une étude récente ont en effet montré que des IgG anti-protamine étaient détectées chez tous les diabétiques traités par des insulines retard-protamine, chez tous les sujets ayant subi une vasectomie, et chez 100 % de sujets tout-venant, en attente de chirurgie cardio-vasculaire; les RAST-protamine étaient positifs chez 50 % des diabétiques, 33 % des vasectomisés, et 40 % des autres patients. Quant aux TC, ils étaient positifs, à 10 mcg/ml, chez 50 % des diabétiques, 33 % des vasectomisés, et 30 % des autres patients; à 1 mcg/ml, ils étaient négatifs chez les diabétiques et les patients vasectomisés, et positifs chez 15 % des autres patients. Aucun des patients étudiés ne présentait d'antécédents de réactions à la protamine, et les injections de protamine, effectuées pendant l'intervention chirurgicale, ont été parfaitement tolérées [21].

Chez les patients ayant une allergie certaine ou probable à la protamine, la prévention des récives repose sur l'éviction de la protamine, et, en cas de nécessité, sur l'administration de protamine selon une méthode d'accoutumance.

Les réactions à l'aprotinine

L'aprotinine est un polypeptide doué de propriétés anti-protéasiques. Elle est extraite du poumon de bœuf, et utilisée, sous forme injectable, pour la prévention des hémorragies en chirurgie cardiaque et orthopédique; elle existe également sous formes de colles hémostatiques, en association à des substances diverses, telles la fibrinectine, le fibrinogène, la thrombine, etc. [33].

Les réactions allergiques à l'aprotinine sont rares: leur fréquence est estimée à 0,7 % lors d'une première administration, et à 9,1 % lors d'administrations ultérieures. Il s'agit surtout d'urticaires et/ou angio-œdèmes, les chocs anaphylactiques étant exceptionnels. Les facteurs de risque sont le sexe féminin (risque $\times$ 2), et la répétition des administrations [15].

En pratique, le diagnostic étiologique des réactions allergiques à l'aprotinine est difficile à faire [11, 14, 58]: en effet, les tests cutanés à lecture immédiate sont considérés comme peu fiables, et il n'existe pas de RAST commercialisé. Des RAST artisanaux ont été effectués par certaines équipes, mais leur sensibilité et leur spécificité sont faibles, car ils ne sont positifs que chez 50 % des patients et les faux positifs sont nombreux. La valeur diagnostique du test de l'histamino-libération est inconnue; enfin, l'immunoblot a permis de mettre en évidence des IgE spécifiques anti-aprotinine chez un patient.

Comme d'habitude, la prévention des récives passe par l'éviction de l'aprotinine chez les patients ayant une allergie certaine ou hautement probable à cette substance biologique.

SUBSTANCES UTILISÉES EN HÉMODIALYSE

Les réactions susceptibles d'évoquer une allergie sont relativement fréquentes chez les patients hémodialysés: il s'agit essentiellement de prurits et de flushs cutanés, qui sont observés chez environ 50 % des hémodialysés chroniques. Des réactions plus ou moins sévères, de type anaphylactique ou anaphylactoïde, sont rapportées avec une fréquence de 2 à 3 pour 10 000 dialyses, et chez 2 à 6,3 % des hémodialysés chroniques.

Les substances et les mécanismes physiopathologiques en cause sont très variés. On distingue:

- des réactions allergiques, liées à des IgE spécifiques de certains produits utilisés pour la stérili-

sation de l'appareillage (oxyde d'éthylène notamment, mais aussi formaldéhyde), ou de produits des résines de collage des membranes (isocyanates, acétates, anhydride phtalique), voire de substances d'origine bactérienne. Les résultats d'une étude ayant porté sur plus de 100 hémodialysés chroniques, et ayant comporté des RAST-oxyde d'éthylène, anhydride phtalique, formaldéhyde et isocyanates, montrent que les deux tiers des patients ayant présenté des réactions de type anaphylactique ont au moins un RAST positif, le plus souvent à l'oxyde d'éthylène. Par comparaison, des sensibilisations ne sont détectables que chez 13,5 % des patients rapportant des prurits isolés, et chez 1,3 % des patients tolérant parfaitement les hémodialyses [7] ;

– des réactions non allergiques, liées à une histamino-libération secondaire à l'activation de la voie alterne du complément (membranes celluloses, endotoxines) ou du système des kinines (membranes électronégatives, endotoxines) [40, 54, 56].

Le diagnostic étiologique des réactions allergiques en hémodialyse n'est pas simple, compte tenu de la multiplicité des substances qui peuvent être en cause, et de la valeur diagnostique et prédictive variable des tests : les tests cutanés à lecture immédiate (pricks à 0,1 et 1 %) et les RAST auraient une bonne valeur diagnostique pour les réactions au formaldéhyde. Les réactions à l'oxyde d'éthylène peuvent être explorées par des prick-tests à un conjugué albumine-oxyde d'éthylène, par des RAST artisanaux, effectués avec le même conjugué, et, peut-être, par le test de l'histamino-libération en présence du conjugué albumine-oxyde d'éthylène ; il existerait une bonne corrélation entre la positivité du bilan et la sévérité de la réaction, mais les faux positifs ne sont pas exceptionnels, tant pour les tests cutanés que pour le RAST et le test de l'histamino-libération [58].

D'une façon générale, la prévention des réactions liées à l'hémodialyse passe par l'association plus ou moins complète de plusieurs mesures : le choix de membranes non ou peu activatrices, une stérilisation de l'appareillage aux rayons gamma, et une ultra-filtration poussée du bain de dialyse. Ces mesures s'accompagnent d'une diminution hautement significative des prurits et de la consommation d'anti-histaminiques, des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, du taux des IgE sériques totales et du taux des IgE spécifiques anti-oxyde d'éthylène [10].

LES RÉACTIONS AUX INSULINES

Au plan clinique, ont été décrites des réactions locales, bénignes et transitoires (chez ≤ 50 % des patients) ou importantes (chez 5 à 10 % des patients), et des réactions générales à type de maladie sérique (exceptionnelles), d'urticaire et/ou œdème de Quincke (0,1 à 0,2 %), de CCV et de choc (exceptionnelles) [58].

Les réactions non liées à une HSI comportent des réactions locales importantes semi-retardées (à type de phénomène d'Arthus, liées à des IgG anti-insuline) ou à la fois semi-retardées et retardées (liées à des IgG anti-insuline et/ou, peut-être, à une HSR), et des réactions généralisées à type de maladie sérique (liées à des IgG spécifiques). Dans ces réactions cliniquement évocatrices, le bilan immuno-allergologique est en principe inutile, et la prévention des récides passe avant tout par le choix d'une insuline provenant d'une autre espèce animale ; ont également été proposés un fractionnement des doses, une multiplication des sites d'injection, et une couverture anti-histaminique (?).

Les réactions liées à une HSI sont plus préoccupantes. Il s'agit :

– de réactions locales importantes, qui comportent toujours une phase immédiate, et souvent une phase tardive ;

– de réactions généralisées à type d'urticaire et/ou œdème de Quincke, de CCV et de choc. Les facteurs de risque en sont : les réactions locales immédiates d'aggravation progressive, les interruptions et reprises répétées de l'insulinothérapie, et le phénotype HLA-DR4.

Le diagnostic de ces réactions IgE-dépendantes aux insulines repose sur des tests cutanés à lecture immédiate (prick-tests puis IDR, à des concentrations croissantes de 0,00001 UI/ml à moins de 1 UI/ml), et sur les RAST : il convient d'explorer une large gamme d'insulines, car les réactions croisées sont fréquentes. La valeur diagnostique et prédictive de ces tests est loin d'être parfaite, les faux négatifs étant exceptionnels, mais les faux positifs très nombreux (de l'ordre de 40 % pour les tests cutanés, et de 80 % pour les RAST) [5, 58]. De ce fait :

– la négativité du bilan permet presque à coup sur d'éliminer une allergie à l'insuline, et éventuellement d'orienter l'enquête vers la protamine ;

– la positivité du bilan est un argument en faveur d'une possible allergie à l'insuline, et incite à des mesures de prévention des récides

(choix d'une insuline ayant donné des tests négatifs ou faiblement positifs ; administration de l'insuline allergisante selon une méthode d'accoutumance, en cas de nécessité) [2].

LES RÉACTIONS ALLERGIQUES A CERTAINS CONSTITUANTS DES VACCINS

Il faut ici attirer l'attention sur des réactions allergiques rapportées récemment chez quelques rares patients, mais dont le nombre risque de s'accroître durant les prochaines années, compte tenu de l'adjonction de certains constituants sensibilisants (gélatine, dextran) dans des vaccins très largement utilisés.

Les réactions à la gélatine des vaccins

La gélatine est utilisée comme adjuvant de certains vaccins, tels les vaccins du type ROR, anti-rougeoleux, contre la varicelle et contre l'encéphalite japonaise.

Des réactions anaphylactiques, parfois sévères, ont été rapportées chez une trentaine d'enfants vaccinés par le MMR (équivalent US du ROR), ainsi que chez trois enfants vaccinés contre l'encéphalite japonaise. Dans 50 à 70 % des cas, des antécédents évocateurs d'allergie à la gélatine alimentaire (viandes en gelée, boules de gomme, etc.) ont été retrouvés *a posteriori* par l'interrogatoire, mais les réactions aux vaccins peuvent aussi être la première manifestation de l'allergie à la gélatine ; la notion d'une possible allergie à la gélatine doit donc être recherchée systématiquement avant d'effectuer l'injection de vaccins contenant de la gélatine.

Le diagnostic repose sur la positivité des TC à lecture immédiate au vaccin (prick au 1/10^e, puis IDR au 1/100^e) et à la gélatine (prick au 1/10^e et, éventuellement, IDR de 0,00035 à 3,5 mg/ml), et sur la positivité du RAST-gélatine (initialement artisanal, et récemment commercialisé) [22, 26, 28, 30, 48, 49, 58].

Actuellement, on ne sait pas si les enfants ayant une allergie à la gélatine peuvent être vaccinés lorsque leurs tests cutanés au vaccin sont négatifs ; aussi, est-il recommandé d'être prudent, et d'effectuer les injections de vaccin selon une méthode d'accoutumance, en milieu hospitalier, si la vaccination est jugée indispensable.

Les réactions au dextran du BCG

Quelques rares chocs anaphylactoïdes ont été rapportés après vaccination néo-natale ou revacci-

nation par du BCG contenant du dextran comme adjuvant [41, 44, 45]. Chez le grand enfant et l'adulte, ces réactions sont liées à des IgG anti-dextran, dont l'origine peut être liée à des perfusions antérieures de dextran, mais reste le plus souvent inconnue (anticorps « naturels ») ; les réactions néo-natales sont dues au passage transplacentaire d'IgG anti-dextran d'origine maternelle, et sont, malheureusement, difficiles à prévoir, car elles peuvent survenir chez des nouveaux nés de mères n'ayant jamais reçu de perfusions de dextran. Toutefois, le risque pourrait être augmenté lorsque la mère a été perfusée par du dextran, même longtemps avant la grossesse ; en ce cas, il est souhaitable de vacciner l'enfant par un BCG dépourvu de dextran.

Le diagnostic étiologique de ces réactions repose sur le dosage des IgG anti-dextran, par une méthode d'agglutination passive, dans le sérum maternel (où sont retrouvés les taux les plus élevés), le sang de cordon, et le sang du nouveau-né (où sont retrouvés les taux les plus faibles, du fait de la combinaison de ces anticorps avec le dextran) [27, 44, 45, 58].

LES IMMUNOSUPPRESSEURS ET ANTICANCÉREUX

Deux problèmes se posent avec ce type de substances : celui de leur allergénicité propre, et celui de leur influence possible sur le développement et l'expression d'allergies à d'autres substances.

Réactions aux immunosuppresseurs et anticancéreux

Les réactions aux immunosuppresseurs et anticancéreux sont surtout rapportées pour le cyclophosphamide, mais des cas rares ont également été rapportés pour d'autres substances, tels le cisplatine, la cyclosporine, le chlorambucil, la cytarabine, la mitomycine, et le méthotrexate/triméthrexate [19].

En ce qui concerne le cyclophosphamide, on distingue des réactions toxiques ou pharmacologiques, des syndromes de Stevens-Johnson (SJS) ou des nécro-épidermolyses toxiques (NET), et des réactions allergiques du type immédiat.

A notre connaissance, seuls 4 cas de SJS-NET au cyclophosphamide ont été rapportés : ils sont probablement dus à une réaction d'HSR spécifiquement dirigée contre le médicament, mais aucun bilan immuno-allergologique ne semble avoir été effectué [3].

Les réactions relevant d'un mécanisme toxique ou pharmacologique sont fréquentes (10 à 70 % des administrations) ; leurs aspects cliniques peuvent faire évoquer une réaction allergique du type immédiat (prurit cutané ou cutanéomuqueux, rhinite et/ou bronchospasme, céphalées), mais elles ne récidivent généralement pas lorsque la perfusion est effectuée lentement. Leur physiopathologie reste mal connue, mais on discute une possible activation cholinergique, compte tenu des effets bénéfiques des anti-cholinergiques. Un certain nombre de cas, attribués à une réaction allergique, sont probablement liés à ces effets toxiques ou pharmacologiques [50, 51].

Une dizaine de cas de réactions allergiques du type immédiat ont été rapportés : il s'agit d'urticaire et/ou angio-œdèmes, de CCV ou de chocs, de chronologie tantôt immédiate, tantôt accélérée et/ou retardée. Le diagnostic repose sur les tests cutanés à lecture immédiate (pricks, puis IDR, aux concentrations de 1 et 10 mg/ml) au cyclophosphamide lui-même, et à des dérivés divers, dont le plus performant serait le 4 OH-cyclophosphamide ; la valeur diagnostique de ces tests semble plutôt bonne, puisque, s'ils donnent un certain nombre de faux négatifs, ils ne donneraient que peu de faux positifs [13, 42, 58].

Les immunosuppresseurs en tant qu'adjuvants de l'hypersensibilité immédiate

D'une façon générale, les immunosuppresseurs, et notamment la cyclosporine A et le FK-506 (tacrolimus), sont considérés comme des anti-allergiques puissants, par leurs effets inhibiteurs sur la production des cytokines par les mastocytes [20, 25] et sur la libération d'histamine à partir des basophiles et/ou des mastocytes [1, 9, 25]. Toutefois, l'hypothèse selon laquelle ces immunosuppresseurs pourraient favoriser le développement et l'expression des réactions allergiques à des allergènes divers est étayée par un certain nombre d'observations.

C'est ainsi qu'une publication récente rapporte le cas d'un nourrisson de un an, atteint de dermatite atopique (DA), mais pas d'allergie alimentaire, et ayant développé des réactions anaphylactiques au lait de vache de plus en plus sévères, suite à un traitement par FK-506, administré pour une greffe de pancréas effectuée à l'âge de 7 mois. Le bilan allergologique alors effectué a montré une très forte sensibilisation aux protéines du lait de vache, une importante sensibilisation à l'oeuf et à l'arachide, et une légère sensibilisation au latex [29].

De plus, *in vitro*, la cyclosporine potentialise la production des IgE, induite par l'IL-4, par les cellules mononucléées sanguines humaines [60], et le FK-506 stimule la production d'IL-13 par les lymphocytes T humains [16] ; *ex vivo*, la cyclosporine induit la libération de substance P par le système non adrénergique-non cholinergique du muscle du sphincter de l'iris, chez le lapin [23]. *In vivo*, chez les souris soumises à des applications épicutanées de dinitrochlorobenzène (DNCB), la cyclosporine et le FK-506 induisent la production d'IgE spécifiques anti-DNCB [34]. Enfin, le taux des IgE sériques totales est considérablement augmenté chez les patients traités par la cyclosporine ou le FK-506 [24], ainsi que le taux des IgE anti-antigène p.230 de la pemphigoïde bulleuse chez les patients traités par la cyclosporine [12].

RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ IMMÉDIATE A DES SUBSTANCES DIVERSES

Réactions aux colorants injectables

Les colorants fréquemment accusés sont la fluorescéine et le Bleu patenté V [57, 58].

Des réactions peu sévères à la fluorescéine, à type d'urticaire et/ou angio-œdème, sont rapportées avec une fréquence de l'ordre de 0,5 pour 100 injections ; la fréquence des réactions généralisées sévères (CCV, choc) est estimée à une pour 18 000 à 27 000 injections, et celle des chocs mortels à une pour 50 000 à 27 000 injections. Le terrain atopique pourrait représenter un facteur de risque, mais cela n'est pas prouvé ; par contre, le risque est considérablement augmenté ($\times 10$ à 15) chez les patients ayant déjà présenté une réaction lors d'une administration antérieure.

Deux mécanismes semblent pouvoir rendre compte de ces réactions : une histamino-libération non spécifique [36], et une histamino-libération dépendante des IgE.

Au plan diagnostique, on dispose des tests cutanés à lecture immédiate (prick pur, IDR du 1/1 000^e à pur), dont la valeur diagnostique et prédictive est contestée : mauvaise pour certains auteurs [36, 47, 58], et bonne pour d'autres (Matsuura : cité [in 32]).

En cas de nécessité absolue, la prévention des récides passe par l'administration de la fluorescéine selon une méthode d'accoutumance, associée à une prémédication comportant des anti-histaminiques et des corticoïdes [43] ; toutefois, l'efficacité de ce protocole est inconstante.

Des réactions peu sévères au Bleu patenté V, à type d'urticaire et/ou angio-œdème, sont rapportées dans 0,1 à 2,5 % des lymphographies; une cinquantaine de réactions généralisées sévères (CCV, chocs) ont été rapportées. Le risque paraît augmenté chez les sujets professionnellement exposés aux colorants (industries du textile, des cosmétiques, etc.).

Les tests cutanés à lecture immédiate (pricks puis IDR, du 1/10 000^e au 1/100^e) sont généralement positifs, notamment chez les patients ayant présenté des réactions sévères. Des RAST artisanaux ont été effectués, mais ils ont toujours été négatifs; enfin, la valeur diagnostique du test de l'histamino-libération est inconnue [4, 58].

La prévention des récurrences passe par le choix d'un autre colorant injectable, tel le bleu Evans.

Réactions aux antiseptiques locaux

Des réactions généralisées plus ou moins sévères, permettant d'évoquer une allergie immédiate, ont été rapportées pour la chlorhexidine (quelques cas) et pour le mercurochrome (une dizaine de cas).

Les tests cutanés à lecture immédiate à la chlorhexidine (prick à 0,005 %, puis IDR à 0,0005 %) [17, 55, 61] et au mercurochrome (prick au mercurochrome aqueux à 2 %) [18, 58] semblent

avoir une bonne valeur diagnostique, puisqu'ils sont positifs chez (presque) tous les patients et négatifs chez tous les témoins traités sans réaction.

Réactions aux médicaments recombinants

Une étude récente rapporte le cas de deux enfants atteints de leucémie lymphoblastique aiguë, et présentant des réactions anaphylactiques sévères lors de traitements par la L-asparaginase recombinante dérivée de *E. coli* [52]. Les tests cutanés à lecture immédiate à la L-asparaginase n'ont pas été effectués, compte tenu de leur faible valeur diagnostique et prédictive. Par contre, les tests cutanés au G-CSF recombinant dérivé de *E. coli* ont été positifs; les tests cutanés au GM-CSF recombinant dérivé de *S. cerevisiae* ont été négatifs, et les traitements de reconstitution par cette cytokine, alors administrés, ont été parfaitement tolérés.

Ces résultats évoquent une probable allergie à des antigènes de *E. coli*, et sont à rapprocher de ceux d'une observation suggérant une réaction d'hypersensibilité immédiate à *S. cerevisiae* chez une jeune femme vaccinée par l'Engerix B [8]. Ils permettent donc de suggérer que des antigènes dérivés des micro-organismes pourraient contaminer, ou être exprimés avec les substances biologiques obtenues par génie génétique à partir de ces micro-organismes.

RÉFÉRENCES

1. Amon E.U. - Cyclosporin A inhibits histamine release from human basophils and human skin mast cells. *Agents Actions*, 1992, *Spec. Conf. Issue*, C250-C252.
2. Anderson J.A. - Allergic reactions to drugs and biological agents. *J. Amer. Med. Assn.*, 1992, *268*, 2845-2857.
3. Assier-Bonnet H., Aractingi S., Cadranet J. *et al.* - Stevens-Johnson syndrome induced by cyclophosphamide: report of two cases. *Brit. J. Dermatol.*, 1996, *135*, 864-866.
4. Bessot J.C., Dietemann-Molard A., Kieffer V. *et al.* - Allergie au bleu patenté violet: à propos de 6 cas. *Rev. fr. Allergol.*, 1986, *26*, 11-14.
5. Blanco C., Castillo R., Quirarte J. *et al.* - Anaphylaxis to subcutaneous neutral protamine-Hagedorn insulin with simultaneous sensitization to protamin and insulin. *Allergy*, 1996, *51*, 421-424.
6. Bourezane Y., Adessi B., Girardin P. *et al.* - L'hypersensibilité retardée aux héparines. *OPA Pratique*, 1997, *105*, 13.
7. Bousquet J., Maurice F., Rivory J.P. *et al.* - Allergy in long-term hemodialysis. II: Allergic and atopic patterns of a population of patients undergoing long-term hemodialysis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1988, *81*, 605-610.
8. Brightman C.A., Scadding G.K., Dumbreck L.A. *et al.* - Yeast-derived hepatitis B vaccine and yeast hypersensitivity. *Lancet*, 1989, *22*, 903.
9. Casolaro V., Spadaro G., Patella V., Marone G. - *In vivo* characterization of the antiinflammatory effect of cyclosporin A on human basophils. *J. Immunol.*, 1993, *151*, 5563-5573.
10. Cavaillon J.M., Poignet J.L., David B. - Peut-on éradiquer les réactions allergiques chez les sujets hémodialysés. *Rev. fr. Allergol.*, 1994, *34*, 179-181.
11. Cottineau C., Moreau X., Drouet M. *et al.* - Choc anaphylactique lors de l'utilisation de l'aprotinine à fortes doses en chirurgie cardiaque. *Ann. fr. Anesth. Réanim.*, 1993, *12*, 590-593.
12. Cozzani E., Micalizzi C., Parodi A., Rebora A. - Anti-230 KDa circulating IgE in bullous pemphigoid: relationship with disease activity. *Acta Derm. Venereol. Stockh.*, 1997, *77*, 236.
13. Cromar B.W., Colvin M., Casale T.B. - Validity of tests to cyclophosphamide and metabolites. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, *88*, 965-967.
14. Dewachter P., Mouton C., Masson C. *et al.* - Anaphylactic reaction to aprotinin during cardiac surgery. *Anaesthesia*, 1993, *48*, 1110-1111.
15. Diefenbach C., Abel M., Limpers B. *et al.* - Fatal anaphylactic shock after aprotinin reexposure in cardiac surgery. *Anesth. Analg.*, 1995, *80*, 830-831.
16. Dumont E.J. - FK506 enhances IL-13 production by T cells activated through CD3/CD28. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1997, *114*, 300-301.
17. Evans R.J. - Acute anaphylaxis due to topical chlorhexidine acetate. *Brit. Med. J.*, 1992, *304*, 682.
18. Galindo P.A., Féo E., Garcia R. *et al.* - Mercurochrome allergy: immediate and delayed hypersensitivity. *Allergy*, 1997, *52*, 1138-1141.
19. Grem J.L., King S.A., Costanza M.E., Brown T.D. - Hypersensitivity reactions to trimetrexate. *Invest. New Drugs*, 1990, *8*, 211-214.
20. Hatfield S.M., Roehm N.W. - Cyclosporine and FK-506 inhibition of murine mast cell cytokine production. *J. Pharmacol. Exptl. Ther.*, 1992, *260*, 680-688.

21. Horrow J.C., Pharo G.H., Levit L.S., Freeland C. – Neither skin tests nor serum Enzyme-linked Immunosorbent Assay tests provide specificity for protamine allergy. *Anesth. Analg.*, 1996, 82, 386-389.
22. Inoue S., Sakaguchi M., Ogura H. – IgE-mediated systemic reactions to gelatin included in vaccines. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 97, 364 (Abst. 726).
23. Kageyama M., Fujita H., Nakata K. *et al.* – Effects of the immuno-suppressant cyclosporin A on neurotransmitter release from peripheral non-adrenergic, non-cholinergic nerves. *Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol.*, 1997, 356, 398-403.
24. Kawamura N., Furuta H., Tame A. *et al.* – Extremely high serum levels of IgE during immunosuppressive therapy: paradoxical effects of cyclosporine A and tacrolimus. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1997, 112, 422-424.
25. Kaye R.E., Fruman D.A., Bierer B.E. *et al.* – Effect of cyclosporin A and FK-506 on Fc ϵ receptor type I-initiated increase in cytokine mRNA in mouse bone marrow-derived progenitor mast cells: resistance to FK-506 is associated with a deficiency in FK-506-binding protein FKBP-12. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1992, 89, 8542-8546.
26. Kelso J.M., Jones R.T., Yunginger J.W. – Anaphylaxis to Measles, Mumps and Rubella vaccine mediated by IgE to gelatin. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, 90, 867-872.
27. Kraft D., Hedlin H., Richter W. *et al.* – Immunoglobulin class and subclass distribution of dextran-reactive antibodies in human reactors and non-reactors to clinical dextran. *Allergy*, 1982, 37, 481-489.
28. Kumagai T., Yamanaka T., Wataya Y. *et al.* – Gelatin-specific humoral and cellular immune responses in children with immediate and non-immediate type reactions to live measles, mumps, rubella, and varicella vaccines. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1997, 100, 130-134.
29. Lacaille F., Laurent J., Bousquet J. – Life-threatening food allergy in a child treated with FK506. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 1997, 25, 228-229.
30. Levy Y., Kornbroth B., Danon Y.L. – Allergic reactions to measles-mumps-rubella (MMR) vaccine in a girl tolerant to egg protein. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 97, 239 (Abst. 227).
31. Mathelier-Fusade P., Leynadier F. – Allergies aux héparines. In: *CR des Entretiens de Tenon*, pp. 117-120. Neuilly-sur-Seine, Biopharma Ed., 1998.
32. Moneret-Vautrin D.A. – A propos des chocs anaphylactiques par application de fluorescéine sur la conjonctive oculaire. *Presse Med.*, 1997, 26, 420.
33. Mitsuhashi H., Moriguchi Y., Saitoh J. *et al.* – An anaphylactic reaction to topical fibrin glue. *Anesthesiology*, 1994, 81, 1074-1077.
34. Nagai H., Hiyama H., Matsuo A. *et al.* – FK-506 and cyclosporin A potentiate the IgE antibody production by contact sensitization with hapten in mice. *J. Pharmacol. Exptl. Ther.*, 1997, 283, 321-327.
35. Nyhan D.P., Shampaine E.L., Hirshman C.A. *et al.* – Single doses of intravenous protamine result in the formation of protamine-specific IgE and IgG antibodies. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 97, 991-997.
36. Ocelli G., Rives E., Sicurani J.F. *et al.* – Accidents au cours des angiographies fluorescéiniques en ophtalmologie: évolution de l'histaminémie plasmatique et tests cutanés. *Rev. fr. Allergol.*, 1988, 28, 205-208.
37. Pejler G. – Mast cell chymase in complex with heparin proteoglycan is regulated by protamine. *FEBS Lett.*, 1996, 383, 170-174.
38. Perdu D., Puygrenier J., Lavaud F. *et al.* – Choc anaphylactique à la fraxiparine. *Rev. fr. Allergol.*, 1997, 37, 399 (Abst. A25).
39. Perdu D., Lavaud F., Sabouraud D. *et al.* – Héparines de bas poids moléculaire: des allergies de plus en plus fréquentes. *Rev. fr. Allergol.*, 1997, 37, 390 (Abst. C13).
40. Poignet J.L. – L'allergie en hémodialyse. In: *CR de la Journée Hémodialyse et Allergie*, pp. 9-10. Institut Pasteur, Paris, 1993.
41. Ponnighaus J.M., Fine P.E.M., Moreno C. – Hypersensitivity to dextran in BCG vaccine. *Lancet*, 1991, 337, 1039.
42. Popescu N.A., Sheehan M.G., Konides P.A. *et al.* – Allergic reactions to cyclophosphamide: delayed clinical expression associated with positive immediate skin tests to drug metabolites in five patients. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 97, 26-33.
43. Rohr A.S., Pappano J.E. – Prophylaxis against fluorescein-induced anaphylactoid reactions. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 90, 407-408.
44. Rudin C., Amacher A., Berglund A. – Anaphylactoid reaction to BCG vaccination. *Lancet*, 1991, 337, 377.
45. Rudin C., Günthard J., Halter C. *et al.* – Anaphylactoid reaction to BCG vaccine containing high molecular weight dextran. *Eur. J. Pediatr.*, 1995, 154, 941-942.
46. Sabouraud-Leclerc D., Pennaforte F., Perdu D. *et al.* – Allergie à l'héparine chez 2 enfants atteints de mucoviscidose et porteurs de chambres implantables. *Rev. fr. Allergol.*, 1997, 37, 389 (Abst. C12).
47. Sabouraud-Leclerc D., Sulmont V., Fontaine J.F. *et al.* – Allergie à la fluorescéine chez l'enfant: un cas d'oedème de Quincke au décours d'une angiographie. *Rev. fr. Allergol.*, 1997, 37, 398 (Abst. A24).
48. Sakaguchi M., Nakayama T., Inouye S. – Food allergy to gelatin in children with systemic immediate-type reactions, including anaphylaxis, to vaccines. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 98, 1058-1061.
49. Sakaguchi M., Yoshida M., Kuroda W. *et al.* – Systemic immediate-type reactions to gelatin included in Japanese Encephalitis Vaccine. *Vaccine*, 1997, 15, 121-122.
50. Salles G., Vial T., Archimbaud E. – Anaphylactoid reaction with bronchospasm following intravenous cyclophosphamide administration. *Ann. Hematol.*, 1991, 62, 74-75.
51. Schwinghammer T.L., Wiggins L.E., Reilly-Burgunder M. *et al.* – Adverse reactions related to IV infusion of high-dose cyclophosphamide in bone marrow transplant patients. *Amer. J. Hosp. Pharm.*, 1994, 51, 2419-2421.
52. Stone D.H., Dipiro C., Davis C. *et al.* – Hypersensitivity reactions to *Escherichia Coli*-derived polyethylene glycolated-asparaginase associated with the subsequent immediate skin test reactivity to *E. Coli*-derived granulocyte colony-stimulating factor. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1998, 101, 429-431.
53. Takenoshita M., Sugiyama M., Okuno Y. *et al.* – Anaphylactoid reaction to protamine confirmed by plasma tryptase in a diabetic patient during open heart surgery. *Anesthesiology*, 1996, 84, 233-235.
54. Tielemans C. – Réactions anaphylactiques associées à l'utilisation conjointe des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et de la membrane d'hémodialyse au polyacrylonitrile AN 69. In: *CR de la Journée Hémodialyse et Allergie*, pp. 12-13. Institut Pasteur, Paris, 1993.
55. Torricelli R., Wüthrich, B. – Life-threatening anaphylactic shock due to skin application of chlorhexidine. *Clin. Exp. Allergy*, 1996, 26, 112.
56. Transky M.J. – Réactions anaphylactoides en hémodialyse: implication du système de la bradykinine comme agent médiateur? In: *CR de la Journée Hémodialyse et Allergie*, pp. 14-15. Institut Pasteur, Paris, 1993.
57. Vaudelle C., Belegaude D., Bidault I., Castot A. – Allergie aux colorants des médicaments: confrontation des cas publiés et de l'expérience du Centre Régional de Pharmacovigilance. *Thérapie*, 1993, 48, 484-485.
58. Vervloet D., Pradal M. – *Drug allergy*. *Pharmacia*, 279 p., 1992.
59. Wessel P., Grégoire F., Wessel F. – L'allergie immédiate à l'héparine par voie sous-cutanée: réflexions à propos d'un cas. *Rev. fr. Allergol.*, 1996, 36, 796-798.
60. Wheeler D.J., Robins A., Pritchard D.I. *et al.* – Potentiation of *in vitro* synthesis of IgE by cyclosporin A (CsA). *Clin. Exp. Immunol.*, 1995, 102, 85-90.
61. Yonc D., Parker F.C., Foran S.M. – Severe allergic reactions after intraurethral chlorhexidine gluconate. *Med. J. Australia*, 1995, 162, 257-258.

