

Les accoutumances médicamenteuses

Tolerance to medicines

L. Imbart-Comte, P. Demoly *

*Service d'exploration des allergies, maladies respiratoires, Inserm U454, hôpital Arnaud-de-Villeneuve, CHU de Montpellier,
34295 Montpellier cedex 5, France*

Reçu le 5 décembre 2003 ; accepté le 7 janvier 2004

Résumé

Les réactions allergiques aux médicaments constituent un problème fréquent et de prise en charge difficile. Une fois un diagnostic porté, l'éviction définitive du médicament et de tous ceux structurellement proches s'impose alors. Sa réintroduction peut cependant être envisagée pour forcer l'organisme à le tolérer, c'est l'induction de tolérance ou accoutumance médicamenteuse. De mécanisme mal compris, elle est en général possible chez la plupart des patients. Si sa mise en place n'est pas standardisée et si les protocoles publiés s'effectuent sur une durée qui varie de quelques heures à quelques jours, deux principes de base guident sa pratique : (1) le médicament doit être indispensable, sans alternative satisfaisante et (2) de grandes précautions doivent être prises. Dans cette revue, après un rappel des principes qui guident le diagnostic des hypersensibilités médicamenteuses (de nature allergique ou non), nous détaillerons, à travers des exemples publiés, comment sont mises en place les inductions de tolérance aux médicaments.

© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Allergic drug reactions are a frequent problem and can be difficult to manage. Once the diagnosis has been established, strict avoidance of the drug and all others that are structurally similar is then necessary. Nevertheless, re-introduction of the drug, leading to tolerance can be considered. Although the mechanisms of drug tolerance are not well known, induction of tolerance is usually possible in most patients. While the induction of tolerance is not standardized and the protocols used vary in duration from several hours to a few days, two guiding principals must be kept in mind: 1) the drug must be necessary, with no satisfactory alternative and 2) much precaution must be taken when tolerance induction is undertaken. In this review, after summarizing the guidelines for the diagnosis of drug allergy (allergic or not), we will discuss in detail some published examples and comment on how induction of tolerance to the drugs was carried out.

© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Accoutumance ; Allergie médicamenteuse ; Désensibilisation ; Hypersensibilité médicamenteuse ; Induction de tolérance

Keywords: Drug allergy; Tolerance; Desensitization

1. Introduction

Les réactions allergiques aux médicaments constituent un difficile problème de par leurs conséquences et la complexité de leur diagnostic. Près de 5 % des patients hospitalisés en souffrent [1]. Ces réactions peuvent être encore plus fréquen-

tes dans certaines circonstances pathologiques, notamment en cas d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine [2] et chez les patients atteints de mucoviscidose [3]. Cela complique alors terriblement leur prise en charge.

Le diagnostic d'une hypersensibilité médicamenteuse conduit le plus souvent à une proposition d'éviction ultérieure de la molécule, étendue à sa famille, car la proximité de structure laisse craindre des réactions croisées. La réintroduction du médicament peut cependant être envisagée dans

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : demoly@montp.inserm.fr (P. Demoly).

trois circonstances différentes : pour démontrer la responsabilité du médicament, c'est le test de provocation [4], pour forcer l'organisme à tolérer le médicament, c'est l'induction de tolérance ou accoutumance médicamenteuse, enfin pour trouver une alternative thérapeutique en testant un médicament de la même classe mais d'une autre famille.

L'induction de tolérance consiste en la réintroduction progressive du médicament responsable d'une hypersensibilité de façon à forcer la tolérance à ce médicament. De mécanisme mal compris, elle est en général réalisable et efficace chez la plupart des patients. Elle s'effectue sur une durée qui varie de quelques heures à quelques dizaines de jours selon les cas et selon les auteurs. Sa pratique n'est pas standardisée. Elle requiert de grandes précautions.

On envisagera dans cet article surtout le cas le plus fréquent des allergies médicamenteuses, mais on n'oubliera pas que la même méthode s'applique aux hypersensibilités non immunologiques, telles que l'hypersensibilité à l'aspirine et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. La plupart des protocoles d'induction de tolérance réalisés avec succès concernent les pénicillines ; le même principe a pu être appliqué à d'autres médicaments, notamment à d'autres antibiotiques, l'insuline, quelques chimiothérapies, des vaccins hétérologues et des protéines recombinantes.

2. Diagnostic des hypersensibilités médicamenteuses

La mise en route d'un protocole d'induction de tolérance nécessite que le diagnostic d'hypersensibilité médicamenteuse soit, si possible, porté de manière précise. Cependant, dans certaines circonstances, l'urgence thérapeutique ne permet pas de mettre en œuvre la batterie d'examens nécessaire à ce diagnostic. Dans d'autres cas, la réintroduction a déjà été effectuée avec réapparition des symptômes.

Le diagnostic d'hypersensibilité médicamenteuse est actuellement bien codifié [4–6]. Il repose essentiellement sur l'interrogatoire, les signes cliniques et le bilan allergologique.

La première étape de ce diagnostic est l'*interrogatoire* (apportant seul la notion d'« imputabilité intrinsèque »). Il doit être minutieux et s'attacher à la description précise de la symptomatologie (compatible avec une allergie ?), de la chronologie des symptômes (contacts antérieurs, délai d'apparition après la dernière prise, effet de l'arrêt du médicament), des autres médicaments pris (au moment de la réaction et des médicaments de même classe pris depuis) et des antécédents du patient (notion d'incidents allergiques antérieurs en présence ou en dehors de toute prise médicamenteuse...). Afin d'harmoniser l'interrogatoire, un questionnaire a été proposé par les membres de l'ENDA (*European Network of Drug Allergy*) [6].

Devant la suspicion d'une réaction de nature allergique, si le médicament est indispensable et/ou fréquemment prescrit (β-lactames, paracétamol et anti-inflammatoires non stéroïdiens par exemple), un diagnostic de certitude doit donc être porté et des tests réalisés en milieu spécialisé.

Les *tests cutanés* (*prick tests* et intradermiques) sont particulièrement importants pour les haptènes réactifs, afin de mettre en évidence le mécanisme dépendant des IgE. Ils doivent être réalisés quatre à six semaines après la réaction. Leur sensibilité et valeur prédictive varient selon les médicaments : d'excellentes (pénicillines, curares, sérums hétérologues, enzymes) à mauvaises ou inconnues (quinolones, opiacés, paracétamol, sulfamides, produits de contraste iodés et anti-inflammatoires non stéroïdiens par exemple). Lors des réactions retardées, des *patch tests* avec le médicament suspecté peuvent être réalisés. Leur sensibilité reste inférieure à 70 %.

Parfois, et parce que le médicament n'est pas disponible sous la forme réactive adéquate (ce sont souvent des dérivés métaboliques du médicament qui sont immunogènes), seuls les *tests de provocation* permettent de porter le diagnostic. C'est notamment souvent le cas des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des anesthésiques locaux, des antibiotiques autres que les pénicillines, ou des pénicillines lorsque les tests cutanés sont négatifs par exemple. Ils sont réalisés à distance de l'épisode (au moins un mois), utilisent le médicament et la voie d'administration initiale en cause, et ne sont pas pratiqués si le médicament responsable est peu utilisé et/ou les alternatives nombreuses. C'est le test de sensibilité maximum, mais il ne peut être réalisé que sous haute surveillance et donc uniquement dans certains centres spécialisés associés à un secteur de soins intensifs ou de réanimation. Le groupe de travail de la SFAIC sur les allergies médicamenteuses propose toute une série de protocoles téléchargeables et liste les centres de diagnostic en France (www.sfaic.com).

3. Principe et mécanismes des accoutumances médicamenteuses

L'accoutumance médicamenteuse 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 nouvelle cure. Les protocoles appliqués sont en revanche fondés sur le principe de la désensibilisation puisqu'il y a administration de doses croissantes d'un allergène (ici un médicament) auquel un sujet est sensible. Elle nécessite ainsi l'administration du médicament à doses progressivement croissantes (et des paliers d'augmentation des doses d'un facteur 2 à un facteur 10 sont utilisés) pour atteindre une dose cumulée thérapeutique obtenue en plusieurs heures à plusieurs jours. Il existe ainsi d'importantes variations selon le médicament, la forme clinique et surtout selon les auteurs, un bel exemple étant celui des inductions de tolérance au cotrimoxazole chez le sujet VIH positif [10–26] (Tableau 1). Les voies pouvant être utilisées sont orale, sous-cutanée, intraveineuse et même par nébulisation nasale ou bronchique [2].

La dose de départ, en cas d'induction de tolérance orale, est empiriquement déterminée en fonction des résultats de

Tableau 1

Quelques protocoles publiés d'induction de tolérance au cotrimoxazole

Références (année)	# de Réactions retardées patients (date)	Dose initiale % TMP / SMX ^a	Paliers Succès prolongés (temps/fois) succès (durée du suivi)	Durée Commentaires totale	Dose finale TMP / SMX	Prémédication	Réactions précoces (sévéres) ^b	Réactions retardées (date)	% succès	Succès prolongés (durée du suivi)	Commentaires
Hughes (1986) [12]	2 0	8 / 40 µg —	ND ND	5 heures #1	80 / 400 mg	aucune	0	0	—	ND	#1
White (1989) [13]	3 0	20 / 100 mg 66	24 heures 2/3 (ND)	26 jours #2	320 / 1600 mg	hydroxyzine	1 (0)	0	66	2/3 (ND)	#2
Kletzel (1991) [14]	7 0	1/10000 des 2 86	8 heures 6/7 (5–7 mois)	3 jours	160 / 800 mg	aucune	1 (0)	0	86	6/7 (5-7 mois)	
Absar (1994) [15]	28 9 (3–33 sem)	0,4 / 2 mg 43	24 heures 12/28 (2–81 sem)	10 jours #3	160 / 800 mg	aucune	1 (1)	9 (3-33 sem)	43	12/28 (2-81 sem)	#3
Bachmeyer (1995) [16]	12 4 (1 ^{er} mois)	0,2 / 1 mg 33	3 heures 4/12 (5,8–12,5 mois)	2 jours #4	80 / 400 mg	aucune	4 (0)	4 (1 ^{er} mois)	33	4/12 (5.8-12.5 mois)	#4
Bissuel (1995) [17]	20 1 (3 mois)	9 cHx2/jour 65	10 jours 13/20 (2–10 mois)	10 jours #5	80 / 400 mg	aucune	6 (0)	1 (3 mois)	65	13/20 (2-10 mois)	#5
Gluckstein (1995) [18]	22 3 (2 sem)	15 cHx2/jour 4 / 20 µg 68	10 jours 1hr / 10x 15/22 (2–41 mois)	4 hrs #6	160 / 800 mg	aucune	3 (3)	3 (2 sem)	68	15/22 (2-41 mois)	#6
Nguyen (1995) [19]	45 0	10 ng 60	15 min 27/45 (4–16 mois) au début	36 hrs #7	160 / 800 mg (28 doses)	aucune		0	60	27/45 (4-16 mois)	#7
Picketty (1995) [20]	9 0 (10 jours) 21 1 (13 jours)	0,4 / 2 mg 97 0,4 / 2 mg	24 hrs / 2x 9/9 (1–14 mois) 24 hrs / 2x 20/21 (1–14 mois)	9 jours #8 5 jours	80 / 400 mg 80 / 400 mg	aucune aucune	0 0	0 (10 jours) 1 (13 jours)	97	9/9 (1-14 mois) 20/21 (1-14 mois)	#8
Belchi-Hernandez (1996) [21]	33 0	0,2 / 1 mg 76	12 hrs / 2x 25/33 (3 mois)	10 jours #9	160 / 800 mg	aucune	22 (3)	0	76	25/33 (3 mois)	#9
Kalanadhabhatta (1996) [22]	13 0	4 / 20 ng 100	15–120 min / 2x 13/13 (4–84 sem)	24 hrs	160 / 800 mg	aucune		0	100	13/13 (4-84 sem)	
Rich (1997) [23]	22	44 / 220 ng	24hr / 10x	8 jours	160 / 800 mg	aucune	8 (3)	0	80	12/15 (16.5 mois)	#10
Caumes (1997) [24]	48	0.8 / 4 mg	2–4hr	2 jours	80 / 400 mg	aucune	8 (1)	3 (J9, J11, J90)	77	37/48 (16 mois)	#11
Demoly (1998) [25]	44	0.2/1 µg	30 min / 3x	5 hr 30	80 / 400 mg	aucune	0	11 (<J10)	95	42/44 (1-21 mois)	
Yoshizawa (2000) [26]	17	0.4/2 mg	30 min / 3x	5 jours	80 / 400 mg	aucune	7 (1)	1 (1 mois)	88	15/17 (8-23 mois)	

#1 : Diagnostic d'hypersensibilité confirmé par réintroduction directe à la dose 80/400 mg de TMP/SMX deux mois après l'épisode d'intolérance.

#2 : Hospitalisation les trois premiers jours avec prémédication (hydroxyzine 50 mg 6 heures avant puis 3 fois par jour), avec prescription d'adrénaline auto-injectable.

#3 : Effets secondaires mineurs chez quatre patients, traités par antihistaminiques. À la fin du protocole, la dose de 160/800 mg de TMP/SMX était prescrite trois fois par semaine.

#4 : Protocole réalisé à l'hôpital. Stoppé dès apparition d'une réaction d'intolérance, même modérée. Dose finale = 80/400 mg de TMP/SMX par jour.

#5 : Protocole homéopathique, en sublingual. Dose finale = 80/400 mg de TMP/SMX par jour.

#6 : huit patients avaient eu une réaction anaphylactique à TMP/SMX. Ibuprofène et diphenhydramine étaient prescrits en cas de réactions cutanées. Trois patients ont eu frissons et vomissements. Dose finale = 160/800 mg de TMP/SMX trois fois par semaine.

#7 : Protocole stoppé dès apparition d'une fièvre, d'un prurit ou d'une éruption cutanée.

#8 : Essai ouvert comparé d'une désensibilisation longue à une désensibilisation plus courte. Suivi prolongé non détaillé.

#9 : Deux doses identiques par jour. Tous les 27 sujets désensibilisés avec succès au 10^e jour ont maintenu leur avantage à neuf mois.#10 : Tous les patients désensibilisés au 8^e jour ont toléré TMP/SMX par la suite. Les sept patients non comptabilisés ont eu des complications graves du sida (dont 6 décès).

#11 : Un taux élevé de CD4 et de CD4/CD8 était prédictif d'un échec.

^a TMP / SMX : triméthoprim/sulfaméthoxazole^b Une réaction précoce est définie comme une réaction durant l'induction de tolérance. Elle est sévère lorsqu'elle impose l'arrêt du traitement. ND : Non décrit.

l'intradermoréaction comme la dose qui ne provoque pas de réaction cutanée ; ceux-ci ayant bien sûr été retrouvés positifs à des concentrations non irritantes lors du bilan diagnostique. Si l'induction se fait par voie intraveineuse, la dose de départ est 10 ou 100 fois plus faible. Les patients étant à risque de développer des réactions allergiques pouvant être graves, une information détaillée sur la procédure et ses risques doit être recueillie, idéalement dans le cadre d'un consentement éclairé signé. Une surveillance étroite des signes cliniques, du pouls, de la tension artérielle, de la fonction respiratoire est indispensable pendant l'induction de tolérance qui ne sera donc réalisée qu'en milieu hospitalier. Le patient est le plus souvent perfusé.

La plupart des protocoles d'induction de tolérance dure plusieurs heures à plusieurs jours, jusqu'à obtenir la dose thérapeutique usuelle et le patient poursuit ensuite son traitement à la dose indiquée. Certaines consignes de sécurité doivent être respectées :

- du matériel d'urgence à proximité doit être prêt ;
- si le patient prend des bêtabloquants, ceux-ci doivent être arrêtés au moins 48 heures à l'avance ;
- aucune prémédication par des antihistaminiques ou des corticoïdes n'est administrée préventivement et systématiquement car elle pourrait masquer des signes d'alarme ;
- le patient doit être à distance (au moins 4 semaines) de toute éruption cutanée liée à son allergie médicamenteuse ;
- s'il est asthmatique ou si un bronchospasme accompagnait la réaction clinique initiale, le VEMS qui doit être supérieur à 70 %. Certaines situations en constituent des contre-indications : syndrome de Stevens-Johnson et Lyell, syndrome d'hypersensibilité ou DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), vascularite, pustulose exanthématique aiguë généralisée et grossesse.

Les réactions modérées sont le prurit et les éruptions cutanées et ces manifestations peuvent survenir dès les premières doses. Elles peuvent nécessiter un réajustement des doses et/ou de l'intervalle de temps, parfois un traitement symptomatique. Si des réactions plus sévères surviennent (bronchospasme, hypotension artérielle), elles sont traitées (bronchodilatateurs, adrénaline, remplissage vasculaire) et la dose suivante et le protocole complet sont remaniés. Dans certains cas, l'induction doit être interrompue.

Les effets de l'induction de tolérance sont temporaires. Il ne s'agit pas d'une immunothérapie spécifique. Dès l'arrêt du traitement par le médicament, le sujet revient à son état antérieur d'hypersensibilité dans des délais variables, souvent inconnus (3 à 5 jours en ce qui concerne l'aspirine). Un nouveau traitement nécessiterait la reprise préalable de l'induction de tolérance. En revanche, si le médicament est utilisé sans discontinuité (insuline, vitamine B12, desféroxamine, aspirine) il est parfaitement toléré en administration quotidienne.

Le succès des protocoles d'induction de tolérance est lié à la façon dont sont gérées les premières réactions, ce qui

nécessite parfois l'administration d'antihistaminiques, de glucocorticoïdes et antipyrétiques. Ainsi, dans un travail récent [10], nous confirmons la sécurité et l'efficacité de l'induction de tolérance chez les sujets VIH positifs. Quarante-six patients sur 93 induits en tolérance au cotrimoxazole, à la névirapine, au nelfinavir et à l'éfavirenz ont toléré ces médicaments. Le taux de succès de ces inductions de tolérance était donc de 90,5 % avec un recul médian de 32 mois. Un quart des patients ont présenté une réaction d'hypersensibilité dans les quinze premiers jours suivants l'induction de tolérance. Seulement neuf patients (soit 9,5 %) ont dû interrompre leur traitement pour des réactions d'hypersensibilité (exanthème maculopapuleux et/ou prurit et/ou fièvre invalidante et/ou résistante à huit jours d'antihistaminiques associés à une corticothérapie). Aucune réaction grave (détachement cutané, atteinte muqueuse ou polyviscérale) n'a été observée.

Ces constatations nous amènent à envisager les mécanismes probables de l'induction de tolérance. Plusieurs hypothèses ont été envisagées :

- épuisement progressif du stock cellulaire des médiateurs disponibles : mécanisme probablement en jeu dans l'induction de tolérance à l'aspirine et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ;
- consommation des anticorps anti-médicaments ;
- inhibition de la synthèse des IgE spécifiques ;
- inhibition du pontage des IgE par excès d'haptènes libres ;
- production d'anticorps IgG se comportant comme des anticorps bloquants [7–9].

4. Indications et exemples d'accoutumances médicamenteuses

L'induction de tolérance ne doit être envisagée que dans le cas où le médicament apparaît indispensable pour le traitement de la maladie en cause, cette hypersensibilité médicamenteuse constituant une impasse thérapeutique. Il ne doit pas y avoir de meilleures alternatives possibles. C'est dans ce cadre là que l'induction de tolérance a été réalisée avec de nombreux antibiotiques : pénicillines, céphalosporines, sulfamides, aminoglycosides, clindamycine, vancomycine, anti-tuberculeux, pentamidine, mais aussi avec de nombreuses autres molécules : aspirine, allopurinol, vaccin antitétanique, antimétabolites, insuline, LHRH, D pénicillamine, héparine, sérum hétérologue, insuline, desféroxamine, carbamazépine, vitamine B12.

4.1. Induction de tolérance chez les sujets VIH positifs

Les patients porteurs du virus du sida souffrent plus que d'autres de réactions allergiques aux médicaments [2]. Le risque d'exanthème est multiplié par 4 à 30 et celui de syndrome de Lyell par 100 à 1000. Ces patients sont le plus souvent polymédicamentés, ce qui rend le diagnostic d'im-

Tableau 2

Protocoles d'induction de tolérance réalisés au CHU de Montpellier : 12 doses du médicament sont préparées extemporanément et données par voie orale à 30 minutes d'intervalles [10,47]

Étapes (a)	SMX/TMP (b)	NEVIRAPINE (b)	NELFINAVIR (b)	EFAVIRENZ (b)	DOCETAXEL (c)
1	1/0,2	2	25	6	10 ⁻⁶
2	3/0,6	10	100	30	3 10 ⁻⁶
3	9/1,8	20	250	60	10 ⁻⁵
4	30/6	100	1000	300	3 10 ⁻⁵
5	90/18	200	2500	600	10 ⁻⁴
6	300/60	800	7500	900	3 10 ⁻⁴
7	0,9/0,18	2	25	2	10 ⁻³
8	3/0,6	5	50	10	3 10 ⁻³
9	9/1,8	10	100	20	10 ⁻²
10	30/6	20	250	50	3 10 ⁻²
11	90/18	50	500	150	10 ⁻¹
12	300/60	100	1000	350	3 10 ⁻¹

(a) Dès le lendemain, le traitement est poursuivi tous les jours de la façon suivante :

- Bactrim®: 400/80 mg (soit 1 cp de Bactrim® Faible par jour, à doubler si besoin).
- Viramune®: 200 mg (soit 1 cp de Viramune®) pendant 15 jours puis 2 cp par jour.
- Viracept®: 750x3 mg (soit 9 cp par jour).
- Sustiva®: 600 mg (soit 3 gél à 200 mg par jour).

(b) en µg pour les étapes 1 à 6 puis en mg pour les étapes 7 à 12 (10)

(c) en % de la dose thérapeutique de 75 mg/m² ; 30 min après la 12^e dose est administrée le reste de la dose [47].

putabilité difficile. Par ailleurs, la pression thérapeutique est forte et la fiabilité des tests diagnostiques n'est pas absolue. Ce risque plus élevé concerne en premier lieu, mais pas uniquement, les sulfamides et reflète non seulement l'utilisation mais aussi la susceptibilité accrues de ces patients à ces médicaments. De ce fait, une induction de tolérance leur est plus souvent proposée [11] ; elle concerne les sulfamides [12–26] mais aussi les antirétroviraux [10] : inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase reverse (zidovudine, lamivudine) [27–29] ou non nucléosidiques (éfavirenz, névirapine) [10,30] et inhibiteurs spécifiques des protéases du VIH (nel-finavir) [31] (Tableau 2).

Pour le sulfaméthoxazole-triméthoprime (ou cotrimoxazole), la réintroduction lente et progressive du médicament est, dans la littérature, réalisable et efficace chez la plupart (60 à 95 %) des patients. Différents protocoles oraux ont été établis ces dernières années [12–26]. Les doses initiales varient de quelques nanogrammes à quelques milligrammes puis elles sont augmentées par paliers de 2 à 10, toutes les 15 minutes à 24 heures jusqu'à la dose thérapeutique journalière (Tableau 1). Aucune corrélation claire entre les paramètres cliniques et biologiques de ces patients et le succès des inductions de tolérance n'est notée. Ce risque d'effets secondaires n'est que légèrement moins élevé que celui d'une réintroduction pure et simple du cotrimoxazole dans un article récent [32].

4.2. Induction de tolérance aux antibiotiques

En matière d'antibiothérapie, il est rare qu'il n'y ait pas d'alternative et l'induction de tolérance concerne en général des patients atteints de mucoviscidose [3]. En effet, si l'incidence de l'allergie aux bêta-lactames est dans la population générale de 1 à 10 %, cette incidence varie selon les études de 6 à 22 % chez les patients atteints de mucoviscidose [5].

Les résultats des inductions de tolérance aux antibiotiques sont très bons avec plus de 75 % de succès dans une série récente de 71 inductions chez 19 patients [33]. Quelque soit l'antibiotique réintroduit, les auteurs ont adapté le protocole de Moss et al. [34] au cours duquel étaient injectés toutes les 30 minutes 50 à 100 ml de sérum salé contenant des pénicillines (en commençant par 10⁻⁶ de la dose thérapeutique et en augmentant par paliers de 10) (Tableau 3). Actuellement, la voie veineuse 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) ;
- et la plupart des antibiotiques sont disponibles en intraveineux.

De nombreuses publications relatent des succès dans l'induction de tolérance à la ciprofloxacine [34–36], aux antituberculeux [37–39], aux aminosides [34], à la vancomycine [34].

Tableau 3

Protocoles d'induction de tolérance aux β-lactames par voie intraveineuse : sept doses du médicament sont préparées extemporanément dans 50 à 100 ml de sérum physiologique et administrées toutes les 30 mn [34]

Étapes	% de la dose thérapeutique
1	10 ⁻⁶
2	10 ⁻⁵
3	10 ⁻⁴
4	10 ⁻³
5	10 ⁻²
6	10 ⁻¹
7	1

Tableau 4
Exemple de protocole d'induction de tolérance orale à l'aspirine [40]

Jour	heure	dose
1	8	Placebo
	11	Placebo
	14	Placebo
2	8	15–30 mg
	11	45–60 mg
	14	100 mg
3	8	150 mg
	11	325 mg
	14	650 mg

4.3. Induction de tolérance à l'aspirine

Le traitement de l'hypersensibilité à l'aspirine est avant tout préventif, par éviction absolue de l'aspirine et des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Information adaptée et listes d'éviction sont en général suffisantes. Les réactions croisées avec d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens sont d'autant plus fréquentes que la forme clinique est respiratoire et que ces derniers sont de puissants inhibiteurs de la cyclo-oxygénase de type 1 [40]. Le traitement de l'asthme et de la rhino-sinusite sous-jacente (dans les formes respiratoires) est difficile, ces deux affections évoluant pour leur propre compte, en dehors de toute prise d'aspirine ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, et le plus souvent de façon sévère.

Chez certains sujets, un traitement par aspirine ou par anti-inflammatoires non stéroïdiens peut se révéler indispensable (coronaropathies, rhumatismes...). Une induction de tolérance peut alors être proposée [40]. Comme l'avait observé Fernand Vidal au début du siècle précédent [41], il existe une période réfractaire après une crise d'asthme déclenchée par l'ingestion d'aspirine, au cours de laquelle, une nouvelle prise d'aspirine ne provoque pas de réaction. L'induction de tolérance est obtenue en administrant progressivement, sur plusieurs jours, des doses croissantes d'aspirine, de telle sorte qu'une dose thérapeutique de 250 à 500 mg soit parfaitement tolérée (Tableau 4). La tolérance ainsi obtenue est croisée avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Cette période réfractaire dure de deux à cinq jours, ce qui veut dire que si le malade interrompt le traitement, l'intolérance réapparaîtra au terme de ces deux à cinq jours.

Cette méthode ne doit pas être considérée comme un traitement de l'asthme à l'aspirine car les résultats sont décevants sur la symptomatologie asthmatique même si les signes de rhinite, eux, semblent plus souvent améliorés [40].

4.4. Autres inductions de tolérance

De nombreuses publications relatent des succès dans l'induction de tolérance à l'insuline [42,43], à l'allopurinol [44], à la sulfasalazine [45], à la desféroxamine [46] et aux cytotatiques [47,48] par exemple.

5. Conclusion

L'induction de tolérance est un moyen utile dont il ne faut pas priver les patients mais un certain nombre de recommandations doivent être précisées :

- tous les moyens diagnostics doivent être mis en œuvre pour prouver que le médicament est responsable de la réaction (*prick tests*, tests intradermiques, *patch-tests* selon l'histoire clinique et éventuellement tests biologiques et tests de provocation), car bon nombre de ces réactions ne sont en fait pas liées au médicament [1] et l'induction de tolérance est alors inutile ;
- il ne doit pas y avoir d'alternative possible ;
- il ne doit pas y avoir de contre-indications ;
- l'induction de tolérance doit être réalisée en milieu hospitalier.

Dans le respect de ces conditions, elle constitue un des moyens de prise en charge de l'hypersensibilité médicamenteuse.

Références

- [1] Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:305–10.
- [2] Coopman SA, Johnson RA, Platt R, Stern RS. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. *N Engl J Med* 1993;328:1670–4.
- [3] Just N, Lamblin C, Perez T, Wallaert B. Allergie aux antibiotiques au cours de la mucoviscidose. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2002;42:454–63.
- [4] Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J. EAACI interest group on drug hypersensitivity. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;58:854–63.
- [5] Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ, EAACI interest group on drug hypersensitivity. Drug hypersensitivity: questionnaire. *Allergy* 1999;54:999–1003.
- [6] Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler WJ, Demoly P. General considerations and some specific protocols for skin test procedures in the diagnosis of hypersensitive drug reactions. *Allergy* 2002;57:45–51.
- [7] Monneret-Vautrin DA. Accoutumance rapide aux médicaments. *Rev F Allergol Immunol Clin* 1997;37:491–5.
- [8] Gruchalla RS. Acute drug desensitization. *Clin Exp Allergy* 1998;28:S63–4.
- [9] Sullivan TJ. Drug Allergy. 4th edn. In: Middleton Jr E, editor. *Allergy-Principles and Practice*. St. Louis: CV Mosby Co; 1993. p. 1726.
- [10] Messaad D, Reynes J, Faucherre V, Bousquet J, Demoly P. Place de l'induction de tolérance chez le sujet VIH intolérant aux médicaments. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2002;42:757–62.
- [11] Demoly P, Messaad D, Sahla H, Godard Ph, Michel FB, Bousquet J. Désensibilisation et accoutumance médicamenteuse chez le sujet VIH. *Rev fr Allergol Immunol Clin* 1998;38:385–9.
- [12] Hughes TE, Almgren JD, McGuffin RW, Omoto RJ. Co-trimoxazole desensitization in bone marrow transplantation. *Arch Intern Med* 1986;105:148.
- [13] White MV, Haddad ZH, Brunner E, Sainz C. Desensitization to trimethoprim sulfamethoxazole in patients with acquired immune deficiency syndrome and *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Ann Allergy* 1989;62:177–9.

- [14] Kletzel M, Beck S, Elser J, Shock N, Burks W. Trimethoprim-sulfamethoxazole oral desensitization in hemophiliacs infected with human immunodeficiency virus with a history of hypersensitivity reactions. *AJDC* 1991;145:1428–9.
- [15] Absar N, Daneshvar H, Beall G. Desensitization to trimethoprim/sulfamethoxazole in HIV-infected patients. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:1001–5.
- [16] Bachmeyer C, Salmon D, Guérin C, Barré C, Hazebroucq G, Sicard D, et al. Trimethoprim-sulphamethoxazole desensitization in HIV-infected patients: an open study. *AIDS* 1995;9:299–312.
- [17] Bissuel F, Cotte L, Crapanne JB, Rougier P, Schlienger I, Trepo C. Trimethoprim-sulphamethoxazole rechallenge in 20 previously allergic HIV-infected patients after homeopathic desensitization. *AIDS* 1995;9:407–8.
- [18] Gluckstein D, Ruskin J. Rapid oral desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ): use in prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS who were previously intolerant to TMP-SMZ. *Clin Inf Dis* 1995;20:849–53.
- [19] Nguyen MT, Weiss PJ, Wallace MR. Two-day oral desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole in HIV-infected patients. *AIDS* 1995;9:573–5.
- [20] Picketty C, Gilquin J, Kazatchkine MD. Efficacy and safety of desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole in human immunodeficiency virus-infected patients. *JID* 1995;172:611.
- [21] Belchi-Hernandez J, Espinosa-Parra FJ. Management of adverse reactions to prophylactic trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with human immunodeficiency virus infection. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;76:355–8.
- [22] Kalanadhabhatta V, Muppidi D, Sahni H, Robles A, Kramer M. Successful oral desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole in acquired human immunodeficiency syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77:394–400.
- [23] Rich JD, Sullivan T, Greineder D, Kazanjian PH. Trimethoprim/sulfamethoxazole incremental dose regimen in human immunodeficiency virus-infected persons. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:409–14.
- [24] Demoly P, Messaad D, Sahla H, Fabre J, Faucherre V, André P, Reynes J, Godard Ph, Bousquet J. Six-hour trimethoprim-sulfamethoxazole graded challenge in HIV-infected patients. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:1033–6.
- [25] Caumes E, Guermontprez G, Lecomte C, Katlama C, Bricaire F. Efficacy and safety of desensitization with sulfamethoxazole and trimethoprim in 48 previously hypersensitive patients infected with human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol* 1997;133:465–9.
- [26] Yoshizawa S, Yasuoka A, Kikuchi Y, Honda M, Gatanaga H, Tachikawa N, et al. A 5-day course of oral desensitization to trimethoprim/sulfamethoxazole (T/S) in patients with human immunodeficiency virus type-1 infection who were previously intolerant to T/S. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:241–4.
- [27] Carr A, Penny R, Cooper DA. Allergy and desensitization to zidovudine in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:683–5.
- [28] Duque S, de la Puente J, Rodriguez F, Pellon FF, Maquiera E, Jerez J. Zidovudine-related erythroderma and successful desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:234–5.
- [29] Lauter CB, Haver T, Davidson A. Pruritus and urticaria due to lamivudine (3TC, Epivir®): allergic evaluation of a patient on combination therapy and successful oral “rush” desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:A1757.
- [30] Demoly P, Messaad D, Fabre J, Reynes J, Bousquet J. Nevirapine-induced cutaneous hypersensitivity reactions and successful tolerance induction. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:504–5.
- [31] Demoly P, Messaad D, Trylesinsky A, Faucherre V, Fabre J, Reynes J, et al. Nelfinavir induced urticaria and successful desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:875–6.
- [32] Bonfanti P, Pusterla L, Parazzini F, Libanore M, Cagni AE, Franzetti M, et al. The effectiveness of desensitization vs rechallenge treatment in HIV-positive patients with previous hypersensitivity to TMP-SMX : a randomized multicentric study. *Biomed Pharmacother* 2000;54:45–9.
- [33] Burrows JA, Toon M, Bell SC. Antibiotic desensitization in adults with cystic fibrosis. *Respirology* 2003;8:359–64.
- [34] Moss RB, Babin S, Hsu Y, Blessing-Moore J, Levinston NJ. Allergy to semisynthetic penicillins in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1984;104:460–6.
- [35] Lantner RR. Ciprofloxacin desensitization in a patient with cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:1001–2.
- [36] Bircher AJ, Rutishauser M. Oral “desensitization” of maculopapular exanthema from ciprofloxacin. *Allergy* 1997;52:1246–8.
- [37] Holland CL, Malasky C, Ogunkoya A, Bielory L. Rapid oral desensitization to isoniazid and rifampicin. *Chest* 1990;98:1518–9.
- [38] Matz J, Borish LC, Routes JM, Rosenwasser L. Oral desensitization to rifampicin and ethambutol in Mycobacterial disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:815–7.
- [39] Kim J-H, Kim H-B, Kim B-S, Hong S-J. Rapid oral desensitization to isoniazid, rifampicin, and ethambutol. *Allergy* 2003;58:540–1.
- [40] Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: Advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:5–13.
- [41] Widall F, Abrami P, Lermoyez I. Anaphylaxie et idiosyncrasie. *Presse Méd* 1922;30:189–93.
- [42] Wessbecher R, Kiehn M, Stoffel E, Moll I. Management of insulin allergy. *Allergy* 2001;56:919–20.
- [43] Chung HH, Leong KP, Loh KC. Primary systemic allergy to human insulin: recurrence of generalized urticaria after successful desensitization. *Allergy* 1995;50:984–7.
- [44] Fam AG, Lewtas J, Stein J, Paton TW. Desensitization to allopurinol in patients with gout and cutaneous reactions. *Am J Med* 1992;93:299–302.
- [45] Kümmerle-Deschner J, Dannecker G. Sulfasalazine desensitization in a paediatric patient with juvenile chronic arthritis. *Acta Paediatrica* 1995;84:952–4.
- [46] Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, Pellegrino S, Valle D, Della Corte AM, et al. Successful desensitization of a child with desferrioxamine hypersensitivity. *J Invest Clin Immunol* 1995;5:294–5.
- [47] Messaad D, Sablayrolles P, Pujol JL, Demoly P. Successful docetaxel tolerance induction. *Allergy* 2003;58:1320–1.
- [48] Rose PG, Fusco N, Smrekar M, Mossbrugger K, Rodriguez M. Successful administration of carboplatin in patients with clinically documented carboplatin hypersensitivity. *Gynecol Oncology* 2003;89:429–33.