

Actualités en allergologie – Hypersensibilité aux médicaments

Allergy news – Drug hypersensitivity

J.L. Bourrain

Allergologie et dermato-allergologie, CHU de Montpellier, 34295 Montpellier cedex, France

Reçu le 14 février 2017 ; accepté le 15 février 2017

Disponible sur Internet le 18 mars 2017

Mots clés : Allergie ; Médicament ; Allergie médicamenteuse

Keywords: Allergy; Drug; Drug hypersensitivity

L'allergologie médicamenteuse est une discipline jeune et dynamique. D'une attitude fataliste où toute suspicion d'allergie était considérée comme « certaine » et définitive, nous sommes passés en quelques décennies à une démarche active et structurée. Les publications sont très nombreuses, parfois contradictoires. Mais des mises au point et des « *position paper* » paraissent régulièrement, volontiers en libre accès, ce qui permet d'adapter nos prises en charges aux recommandations collégiales les plus récentes.

Ces dernières années ont vu croître de plus en plus l'utilisation des thérapeutiques biologiques. Leurs effets secondaires ont été intégrés dans les classifications des réactions adverses aux médicaments. On oppose classiquement les réactions de type A liées aux propriétés pharmacologiques des traitements aux réactions de type B ou réactions d'hypersensibilités proprement dites.

Au sein de ce second groupe, les molécules thérapeutiques classiques qui sont des molécules de bas poids moléculaires peuvent induire les différents types d'hypersensibilité selon la classification de Gell et Coombs. Les médicaments biologiques sont eux des peptides, des molécules de hauts poids moléculaires responsables essentiellement de réactions de types I et II dans cette même classification. Cependant, quelques cas ponctuels de toxidermies sévères ont été publiés relevant de mécanismes différents. Ces observations méritent d'être explorées de façon la plus complète possible, pour les confirmer ou les infirmer et également les comprendre, voir peut être un jour les prévenir.

Les nouveautés ont concerné la physiopathologie, avec la proposition par Pichler du concept p-i (*pharmacologic interactions of drugs with immune receptor*) où le médicament se lie de façon non covalente au moyen de liaisons de type Van der Waals avec les molécules du complexe d'histocompatibilité et stimule ainsi directement les lymphocytes T CD8+ [1].

Un autre fait important est la notion de terrains génétiques prédisposant aux toxidermies sévères et aux DRESS. Les résultats des études ont surtout été pertinents pour l'association abacavir/HLA B*5701 mais aussi dans les associations suivantes au sein des populations asiatiques : SJS/TEN et carbamazépine : B*15 02 – chinois Han ou Thaïs et B*15 11 – japonais, SJS/TEN et lamotrigine : B*15 02 – chinois Han, SJS/TEN et allopurinol : B*58 01 – chinois Han, japonais et européens [2].

Le diagnostic d'allergie ou d'hypersensibilité médicamenteuse est basé avant tout sur une histoire clinique détaillée et une exploration in vivo pouvant comporter des tests cutanés et/ou de provocation [3]. Il y a un relatif consensus pour ces différentes étapes. Par contre, les tests biologiques et leur place restent l'objet de plus d'incertitudes. En effet, malgré leur diversité et leur ancienneté (IgE, TTL, BAT...), il n'y a pas eu de grandes séries pouvant permettre leur recommandation en routine [4].

La tryptasémie a elle trouvée sa place que ce soit au cours de la phase aiguë pour confirmer la dégranulation mastocytaire, mais aussi, une fois les choses résolues ; à la fois pour avoir une valeur basale et pour quantifier avec objectivité une éventuelle variation. Le risque d'anaphylaxie parfois létale est estimé au cours des mastocytoses entre 22 et 49 % principalement lors des piqûres d'hyménoptères [5]. Cette complication paraît être beaucoup moins fréquemment liée à des prises médicamenteuses, mais cependant rapportée ponctuellement avec des AINS, des

Adresse e-mail : JI-bourrain@chu-montpellier.fr

opiacées, des produits de contrastes ou en peropératoire. Cependant, il manque des études bien contrôlées pour aboutir à des recommandations claires. En cas d'anaphylaxie, un désordre d'activation mastocytaire doit être recherché par l'anamnèse de l'évènement récent et des antécédents, un examen clinique cutané et un dosage de la tryptasémie basale. L'interprétation du résultat du dosage de cette dernière reste à préciser. Les recommandations internationales utilisent une normale à 11,4 µg/L. Mais il est probable que des valeurs plus basses soient déjà pathologiques.

Pour les hypersensibilités médicamenteuses de type retardé, l'histologie reste un élément utile au diagnostic surtout pour des patients qui seront revus à distance pour une exploration allergologique qui devra déboucher sur une conduite pratique vis-à-vis des prises médicamenteuses ultérieures. Dans une série de 45 histologies au cours de DRESS, la présence d'une nécrose kératinocytaire confluyente est bien un marqueur de gravité à la différence de la spongiose. Toujours en phase aiguë, un bilan infectieux a sa place ; il est orienté en fonction des signes d'appels. En cas de tableau sévère, il faut rechercher une atteinte systémique associée (numération-formule sanguine à la recherche d'une éosinophilie, CRP, ionogramme sanguin, bilan hépatique, urée, créatininémie, glycémie, bicarbonates. . .). Par ailleurs, lors d'une suspicion de DRESS, la mise en évidence d'une activation virale par PCR est un élément important dans la prise en charge initiale et future.

Pour de nombreuses classes médicamenteuses (bêta-lactamines, inhibiteurs de la pompe à protons, produits de contrastes iodés, anesthésiques généraux. . .) il existe des recommandations pour leurs explorations allergologiques. Les études dans la vraie vie apportent maintenant des retours sur la fiabilité de ces explorations et les bénéfices qu'en tirent les patients. Elles permettent aussi les premières simplifications des tests cutanés ou des protocoles de réintroduction.

Les AINS sont un cas à part. Il existe bien de vraies allergies à type par exemple d'eczémas photodéclenchés (ketoprofène, piroxicam) ou de toxidermies parfois sévères ; mais nous sommes surtout confrontés à des manifestations d'hypersensibilité immédiate le plus souvent non allergiques. Les progrès restent limités à une meilleure classification des phénotypes d'hypersensibilité pour l'adulte [6]. Pour l'enfant, les choses semblent être un peu différentes. Cela change peu notre prise en charge au quotidien qui repose sur l'anamnèse et les tests de provocation. Il ne faut pas non plus retenir ce diagnostic de façon trop facile, les allergies alimentaires révélées

par les prises d'AINS existent et il faut savoir les évoquer et les rechercher. Un tableau sévère doit faire contrôler la tryptasémie.

Pour finir, la rédaction d'un « passeport d'allergie » est à la fois un acte diagnostique parce qu'il authentifie le diagnostic posé d'allergie à tel ou tel médicament, mais également thérapeutique en proposant des alternatives thérapeutiques utilisables. Les pratiques sont en fait très diverses et il est proposé par le groupe ENDA d'homogénéiser les pratiques [7].

Enfin, jusqu'à naguère, la prise en charge des allergies médicamenteuses s'arrêtait là. Mais de plus en plus, pour des patients ayant besoin de médicaments indispensables dans des indications ou leur pronostic vital est engagé, principalement en oncologie, des inductions de tolérances sont pratiquées dans certaines limites. Initialement, par certaines équipes uniquement, cette pratique se généralise maintenant de plus en plus [8].

Ainsi, sans révolution brutale, la prise en charge immédiate et secondaire des allergies médicamenteuses a pris de l'ampleur et est devenue une activité quotidienne en allergologie dont les patients tirent un réel profit.

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Schnyder B, Brockow K. Pathogenesis of drug allergy – current concepts and recent insights. *Clin Exp Allergy* 2015;45(9):1376–83.
- [2] Böhm R, Cascorbi I. Pharmacogenetics and predictive testing of drug hypersensitivity reactions. *Front Pharmacol* 2016;7:396.
- [3] Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013;68(6):702–12.
- [4] Mayorga C, Celik G, Rouzair P, et al. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2016;71(8):1103–34.
- [5] Bonadonna P, Pagani M, Aberer W, et al. Drug hypersensitivity in clonal mast cell disorders: ENDA/EAACI position paper. *Allergy* 2015;70(7):755–63.
- [6] Kowalski M, Makowska J. Seven steps to the diagnosis of NSAIDs hypersensitivity: how to apply a new classification in real practice? *Allergy Asthma Immunol Res* 2015;7(4):312–20.
- [7] Brockow K, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, et al. Drug allergy passport and other documentation for patients with drug hypersensitivity – An ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group Position Paper. *Allergy* 2016;71(11):1533–9.
- [8] Scherer K, Brockow K, Aberer W, et al. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions – an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2013;68(7):844–52.