L'ALLERGIE AUX ANTIBIOTIQUES

Pascal Demoly (1), Hervé Dupont (2), Philippe Tréchot (3), Paul-Michel Mertes (4)

(1) Département de Pneumologie et Addictologie, Hôpital Arnaud de Villeneuve, Inserm U657, CHU de Montpellier, 371 avenue du Doyen G. Giraud, 34295 Montpellier cedex 5. E-mail : pascal.demoly@inserm.fr

(2) Pôle d'Anesthésie Réanimation Médecine d'Urgence, CHU d'Amiens, place Victor-Pauchet, 80054 Amiens cedex. E-mail : dupont.herve@chu-amiens.fr

(3) Centre de Pharmacovigilance de Nancy, Hôpital Central, CHU de Nancy, 54035 Nancy, France. E-mail : p.trechot@chu-nancy.fr

(4) Service d'Anesthésie Réanimation, Place de l'Hôpital, BP 426, 67091 Strasbourg cedex. E-mail : paul-michel.mertes@chru-strasbourg.fr

INTRODUCTION

Les allergies médicamenteuses peuvent être définies comme des réactions pathologiques liées à un mécanisme immunologique, et induites par une prise médicamenteuse [1]. Cette définition est importante à rappeler, car nombre de réactions ressemblent cliniquement à de l'allergie (nommées maintenant hypersensibilités médicamenteuses) mais ne résultent pas d'un mécanisme immunologique [1, 2]. Enfin, il existe de nombreux diagnostics différentiels aux éruptions ou gonflements cutanés associés à la prise de médicaments, et particulièrement au décours des traitements par antibiotiques.

Les allergies médicamenteuses représentent une part non négligeable de la pathologie iatrogène médicamenteuse pouvant concerner plus de 10 % des sujets hospitalisés [2] et 7 % de la population générale [3]. Elles sont responsables d'une mortalité, d'une morbidité et de surcoûts encore très mal évalués. La notion de sous-déclaration des effets secondaires dus aux médicaments est constamment évoquée dans toutes les études. Si une sous-estimation de ces réactions peut être due à l'absence fréquente de leur déclaration, ces chiffres peuvent également souffrir d'une surestimation quant à leur origine allergique. En effet, pour bon nombre d'entre elles, l'origine allergique est alléguée par le médecin déclarant, mais la preuve diagnostique allergologique n'est pas apportée.

Un diagnostic de certitude, basé sur une enquête allergologique effectuée dans un centre spécialisé, est important, car, si une allergie vraie est démontrée, une nouvelle administration du médicament suspect, ainsi que des substances de structure proche, expose à un risque de récidive grave. Le bilan allergologique permet dans ce cas également de proposer des alternatives, parfois dans la

même classe. Si au contraire, une suspicion est levée par l'exploration complète, c'est toute la classe thérapeutique qui est à nouveau autorisée, et le recours à une alternative moins efficace, voire exposant à plus d'effets secondaires ou plus coûteuse est alors inutile.

Les allergies aux antibiotiques représentent avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens la principale demande d'exploration pour allergies médicamenteuses. Tous les antibiotiques peuvent être en cause. Ainsi, près de 0,7 à 10 % des traitements par pénicillines s'accompagnent de réactions allergiques immédiates [4], parfois anaphylactiques (1 sur 5000 administrations), et parfois fatales [5]. La grande majorité des décès est liée aux chocs anaphylactiques. 12 à 15 % des anaphylaxies peropératoires observées en France sont liées aux antibiotiques [6], avec principalement les pénicillines et céphalosporines. Les manifestations cliniques d'allergies aux antibiotiques sont multiples, allant d'une simple urticaire au grand choc anaphylactique ou au décollement cutané, parfois mortel.

Les mécanismes des réactions allergiques sont variés et loin d'être parfaitement élucidés [7]. Lorsqu'elles sont authentiquement liées à une réaction d'hypersensibilité allergique, les réactions de chronologie immédiate ou très accélérée, de type urticaire/angio-œdème par exemple, sont le plus souvent dépendantes des immunoglobulines E (IgE) ; quant aux réactions non immédiates, comme, par exemple, les exanthèmes maculo-papuleux, elles impliquent une activation de lymphocytes T spécifiques. L'hétérogénéité clinique des réactions d'hypersensibilité médicamenteuse reflète la pluralité des mécanismes immuno-pathogéniques impliqués, et explique en grande partie la faiblesse actuelle des outils biologiques de diagnostic des allergies médicamenteuses. Or, seul un diagnostic formel d'allergie médicamenteuse permet de mettre en place les mesures adaptées de prévention et de traitement.

1. MÉCANISMES IMMUNOLOGIQUES

1.1. GÉNÉRALITÉS

L'allergie médicamenteuse est toujours associée à un mécanisme immunologique où peuvent être mis en évidence des anticorps et/ou des lymphocytes T activés spécifiquement dirigés contre les médicaments [1]. Ceux-ci sont capables de provoquer tous les types de réactions immunologiques de la classification de Gell et Coombs. Les réactions d'hypersensibilité non allergique (anciennement appelées réactions « pseudo-allergiques » ou « anaphylactoïdes ») sont très nombreuses et d'étiologies polymorphes. Les principaux mécanismes susceptibles d'être en cause sont une histaminolibération non spécifique (opiacés, produits iodés de contraste, et vancomycine par exemple), une accumulation de bradykinine (inhibiteurs de l'enzyme conversion), ou encore une activation de la synthèse des leucotriènes (aspirine et anti-inflammatoires non stéroïdiens).

Si le rôle des lymphocytes T dans la physiopathologie des allergies médicamenteuses est par définition certain, il n'est cependant pas encore totalement élucidé [7]. Ainsi, il a été clairement démontré qu'il était possible d'identifier, d'isoler et de cloner à partir du sang périphérique de sujets allergiques aux pénicillines, au sulfaméthoxazole, à la lidocaïne, à la mépivacaïne, à la carbamazépine, à la phénytoïne, au célécoxib, des lymphocytes T spécifiques du médicament. Ceux-ci ont également été isolés à partir de la peau lésée. Leur caractérisation ex

vivo après stimulation avec l'allergène médicamenteux a permis de démontrer qu'ils étaient en général CD4 positifs, restreints à certains allèles HLA (mais pas toujours, car 5 à 10 % des clones reconnaissent le médicament associé à d'autres variants du même HLA), que la très grande majorité (> 99 %) étaient à récepteur T (TCR)ab, que pour un même allergène médicamenteux la réponse était hétérogène chez un même patient et d'un patient à l'autre selon le type de réactions (avec des clones à TCRab différents, parfois de faible affinité et faible pouvoir de synthèse de cytokines et de présentation antigénique, parfois de forte affinité et produisant de grandes quantités d'IL5, d'éotaxine et d'IL4 dans les formes cliniques avec hyperéosinophilie, d'IFNg dans les érythèmes pigmentés fixes et d'IL8 dans les pustuloses érythèmatiques aiguës généralisées, et enfin, que quelques clones T CD4 et les rares clones CD8 étaient clairement de type Th1 (sécrétant de l'IFNg et peu ou pas d'IL4 et d'IL5) dans les formes cliniques avec éruption bulleuse (syndromes de Lyell/Stevens-Johnson) et les érythèmes pigmentés fixes [7].

Pour être immunogène, une substance de faible poids moléculaire (< 1000 daltons), ce qui est le cas des antibiotiques, doit se comporter comme un haptène et se lier avec une protéine porteuse endogène. Cette fixation se fait par liaison covalente ou par liaison électrostatique, en général après une première étape de bio transformation assurée par les cytochromes P450 (oxydation). Ces métabolites peuvent être soit inactifs, soit directement cytotoxiques ou immunogènes. Ils peuvent être éliminés directement ou subir d'autres transformations par le biais de systèmes enzymatiques (détoxification par les gluthation S-transférases, hydrolyse, glycuroconjugaison, méthylation, acétylation…). Il est facile de comprendre que le moindre dysfonctionnement intervenant dans cet ensemble de réactions enzymatiques (déficit ou diminution d'activité enzymatique, phénotype acétyleur lent…) peut aboutir à l'accumulation de métabolites toxiques ou favoriser l'induction d'une sensibilisation. Cependant, la plupart des médicaments ne sont pas chimiquement réactifs, c'est-à-dire capables de se fixer directement sur des protéines et de devenir immunogènes (haptènes). C'est parfois au cours de leur modification (enzymatique ou non) que les produits générés peuvent devenir réactifs et immunogènes. Mais cet autre concept, dit des pré ou pro haptènes, n'explique pas la totalité des observations de laboratoire. En effet, les sulfamethoxazole, lidocaïne, mépivacaïne, célécoxib, lamotrigine, carbamazépine et la paraphenylendiamine, par exemple, peuvent directement activer les lymphocytes T, sans apprêtement ni métabolisme, en se fixant de façon non covalente sur les récepteurs immunologiques (molécules HLA de classe II des cellules présentatrices de l'antigène, récepteurs T principalement), comme le ferait n'importe quel médicament sur son récepteur (concept dit p.i. pour pharmaco-interaction avec les récepteurs immuns) [7].

1.2. ALLERGIES AUX SS-LACTAMINES

Les pénicillines appartiennent à la famille des ß-lactamines, au même titre que les céphalosporines, les monobactames, les carbapénèmes, les oxacéphèmes et les clavames. Elles partagent toutes le noyau ß-lactame (ou azétidine 2-ione). Au cours des 20 dernières années on a assisté à un changement radical dans le mode de prescription des antibiotiques en général et des ß-lactames en particulier. Ainsi, la consommation de benzylpénicilline et de céphalosporines de première génération a diminué et celle de céphalosporines de 2ème et

3ème génération a augmenté [8, 9]. Du fait de leur poid moléculaire (< 500 daltons), les ß-lactamines agissent comme des haptènes [10] et induisent une réponse immunologique hétérogène, à la fois humorale et cellulaire. Le groupement pénicilloyl est le produit métabolique majeur (95 %) mais 5 % des pénicillines sont métabolisés par d'autres voies en de nombreux déterminants antigéniques mineurs [10]. Les ß-lactamines sont capables d'induire tous les types de réactions immunologiques de Gell et Coombs. L'allergie médiée par les IgE est la forme la plus commune (l'allergie aux chaînes latérales est devenue plus fréquente que celle au noyau béta-lactame), viennent ensuite les réactions d'hypersensibilité retardée. Comme pour les IgE spécifiques, les clones T de ces patients reconnaissent le noyau ß-lactame autant que le reste de la molécule (chaînes latérales, noyau thiazolidine pour les pénicillines ou noyau dihydrothiazine pour les céphalosporines) et les réponses immunitaires sont donc hétérogènes [7].

Les allergies croisées avec les céphalosporines sont peu fréquentes et dépendent de la partie qui est vue par le système immunitaire (0,5 à 15 %). D'ailleurs, après tests cutanés négatifs et sous couvert d'un test oral sous surveillance hospitalière, une céphalosporine peut dans la plupart des cas être administrée [11]. Jusqu'au test, le patient est cependant considéré comme allergique à l'ensemble des ß-lactamines. En ce qui concerne l'allergie à la chaîne latérale de l'amoxicilline (ou de l'ampicilline) par exemple, seuls les amoxicillines (ou ampicillines) et les amino-céphalosporines céfatrizine (récemment retirée du marché) et céfadroxil (ou céfalexine et céfaclor), sont à exclure. Dans d'exceptionnelles situations, une désensibilisation, dont le mécanisme d'action n'est toujours pas complètement élucidé, peut être effectuée [12].

1.3. ALLERGIES AUX QUINOLONES

Les quinolones sont des antibiotiques de synthèse dont la structure de base comprend un cycle pyridine et un cycle aromatique sur lesquels s'accrochent des chaînes latérales en position 1, 6 et 7. L'allergie aux quinolones est considérée comme rare (0,1 à 2 % des traitements) mais son incidence est sous-estimée [13]. Les réactions observées sont le plus souvent évocatrices de mécanismes dépendants des IgE (urticaire, œdème de Quincke, choc anaphylactique), et d'ailleurs la présence d'IgE spécifiques est retrouvée dans 30 sur 55 cas dans une étude [14], avec un pourcentage élevé (80 %) de réactivité croisée entre quinolones. Les réactions apparaissaient dès la première prise dans 58 % des patients d'une série de cas français [15] et 38 % dans la série italienne [13], faisant poser la question de l'origine de la sensibilisation (autres quinoléines, aliments contaminés).

1.4. ALLERGIES AUX MACROLIDES ET SYNERGISTINES

Les macrolides sont caractérisés par leur structure de base comprenant un cycle lactonique portant des chaînes osidiques. Ils sont classés selon le nombre d'atome de carbone du cycle en macrolides à 14 carbones (érythromycine, roxithromycine, dirithromycine, clarithromycine), à 15 carbones (azithromycine) et à 16 carbones (spiramycine, josamycine, midécamycine). L'allergie aux macrolides est extrêmement rare (0,5 % des traitements). Les données de la littérature sont peu nombreuses (moins de 300 cas) [16]. Une hypersensibilité immédiate dépendante des IgE a été évoquée dans quelques cas avec l'érythromycine [17]. Ailleurs, le mécanisme est inconnu et les tests cutanés sont le plus souvent négatifs.

L'allergie aux synergistines est également peu fréquente. Les cas cliniques de la littérature documentent le mécanisme allergique avec présence de tests cutanés positifs en immédiat [18] ou en retardé [19].

1.5. ALLERGIES AUX SULFAMIDES

Les sulfamides antibactériens ont un noyau de base sulfanilamide et sont responsables de fréquentes réactions allergiques (10 % des traitements), le plus souvent cutanées retardées (après 1 à 3 semaines de traitement). Quelques cas anaphylactiques avec tests cutanés positifs en immédiat et/ou présence d'IgE spécifiques sont décrits avec le trimethoprim [20] et le sulfamethoxazole [21]. Dans cette dernière étude, les auteurs ont réalisé des tests cutanés avec un extrait multivalent de sulfamethoxazole-poly-L-tyrosine démontrant le mécanisme IgE-dépendant chez 10 patients (29,4 %) sur 34. L'hypersensibilité non immédiate au cotrimoxazole (association trimethroprime-sulfaméthoxazole) est nettement plus fréquente chez les patients VIH positifs (avec 50 à 80 % d'intolérances au cours du traitement des pneumocystoses et 10 à 30 % estimées au cours de leur prophylaxie) que chez les autres patients immuno-déprimés (5 %), ou ceux dont le système immunitaire est normal (< 3 %) [22]. Les mécanismes font intervenir des lymphocytes T CD8 activés et les métabolites réactifs de ces antibiotiques. Les dérivés réactifs des sulfamides (principalement les métabolites hydroxylamines, pouvant non seulement se comporter comme des haptènes mais aussi moduler la réponse immune) seraient fabriqués en quantité plus importante chez les patients VIH positifs (du fait de la fréquence accrue du profil d'acétylation lent, dérivant le métabolisme des sulfamides de l'acétylation vers la voie des cytochromes P450 et de la myéloperoxydase) et moins efficacement détoxifiés (par déficit dans l'activité de la glutathion-S-transférase). La plupart de ces réactions sont modérées et limitées (éruptions cutanées, fébricules) tandis que les réactions hématologiques et hépatiques, les fièvres retardées et certaines autres réactions sévères d'hypersensibilité (syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson) sont rares mais également plus fréquentes chez ces patients. Alors qu'aucune réaction croisée n'a été décrite [23] entre les grandes classes de sulfamides (antibactériens, diurétiques, anti-inflammatoires, tryptans et hypoglycémiants), des réactions entre sulfamides aromatiques antibiotiques (sulfaméthoxazole) et anti-inflammatoires (sulfasalazine) ont été décrites *in vitro* [24]. Clairement, ce n'est pas la fonction pharmacologique qui les distingue vis-à-vis du risque d'allergies croisées mais la présence ou non d'une amine aromatique dans le noyau du sulfamide.

2. DIAGNOSTIC CLINIQUE

2.1. TABLEAUX CLINIQUES

La symptomatologie des allergies aux antibiotiques ne se limite pas aux seules manifestations du choc anaphylactique, préoccupation habituelle de l'anesthésiste réanimateur, mais qui n'est pas la seule forme grave. Les symptômes associés aux différentes formes cliniques, qu'elles soient immédiates ou retardées, sont importants à connaître si l'on veut être en mesure de dépister à l'interrogatoire, lors de la consultation d'anesthésie notamment, des antécédents compatibles avec le diagnostic de réaction allergique. En effet, la réintroduction, même à dose unique, d'une molécule responsable d'une réaction allergique immédiate ou retardée légères peut avoir des conséquences dramatiques telles

que la survenue d'un choc anaphylactique ou la récidive d'un Syndrome de Lyell par exemple.

Les manifestations cutanéo-muqueuses associent à des degrés variables prurit (parfois isolé), urticaire et angio-œdème (ou œdème de Quincke), éruptions maculo-papuleuses [25, 26]. D'autres réactions cutanées, parfois graves, mais plus rares, sont décrites : eczémas de contact, photosensibilisations, érythèmes pigmentés fixes, érythèmes polymorphes, syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson, vascularites allergiques, érythrodermies, pustuloses…

Les manifestations respiratoires à type de bronchospames dans le cadre de réactions anaphylactiques, avec ou sans chute tensionnelle sont possibles.

Des manifestations générales sont également décrites, le plus souvent dans le cadre d'un choc anaphylactique, quelques minutes à quelques heures après la prise de l'antibiotique. Il peut également s'agir de fièvre isolée et de maladie sérique.

Les atteintes immunoallergiques hépatiques (hépatite), hématologiques (hyperéosinophilie, leucopénie, thrombopénie, anémie), pulmonaires (pneumonie à éosinophiles) ou rénales (néphropathie tubulo-interstitielle) sont exceptionnelles et il est souvent difficile de les distinguer d'un phénomène toxique dose-dépendant. Elles peuvent être d'une exceptionnelle gravité.

2.2. DIAGNOSTIC ALLERGOLOGIQUE

Nous nous limiterons volontairement, dans ce chapitre, aux éléments du diagnostic à distance de la réaction. Les éléments du diagnostic d'un choc anaphylactique survenant au cours de la période péri-opératoire ayant fait l'objet de mises au point antérieures [27, 28].

La première étape est l'interrogatoire (apportant seul la notion d'*imputabilité intrinsèque)*. C'est une étape fondamentale, quelle que soit la nature du médicament d'ailleurs. Cet interrogatoire 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 de l'antibiotique), des autres médicaments pris (au moment de la réaction et des médicaments de même classe pris depuis : effet de la réintroduction malencontreuse du médicament) et des antécédents du patient (notion d'incidents allergiques antérieurs en présence ou en dehors de toute prise médicamenteuse…). L'effet de l'arrêt du médicament n'est pas toujours concluant (phénomène de rebond possible, mais les formes urticariennes simples qui persistent au-delà de 48 heures après l'arrêt de l'antibiotique ne sont en général pas de nature immuno-allergique). Le médicament et ses métabolites (produits de dégradation) persistent dans le sang un certain temps (qui est connu et variable selon le médicament), mais peuvent parfois persister dans l'organisme après s'être fixés sur des protéines plasmatiques ou cellulaires (le temps de persistance sous cette forme est par contre totalement inconnu). Enfin, lorsque plusieurs médicaments sont prescrits en même temps, l'histoire clinique ne permet pas de déterminer avec précision le médicament le plus probablement responsable. L'interrogatoire recherche aussi tout signe de gravité [25, 26] dont la présence peut faire suspecter un choc anaphylactique, un œdème laryngé, un syndrome de Lyell ou de Stevens-Johnson, une vascularite, ou un syndrome d'hypersensibilité avec atteinte multi-organes ou DRESS.

Devant la suspicion d'une réaction de nature allergique, si l'antibiotique est indispensable et/ou fréquemment prescrit (sulfamides chez le sujet VIH positif et ß-lactamines notamment), un diagnostic de certitude doit être porté et des tests réalisés en milieu spécialisé. Seul un diagnostic formel d'allergies aux antibiotiques permet en effet de mettre en place les mesures adaptées de prévention et de traitement. En outre, il existe des réactions revêtant les symptômes d'une allergie mais sans mécanisme allergique, véritables diagnostics différentiels qu'il faut savoir évoquer (éruptions infectieuses fréquentes…). Par conséquent, et pour les antibiotiques fréquemment prescrits, le principe d'éviction simple n'est pas suffisant. Il doit par contre être appliqué jusqu'à la consultation spécialisée dans un centre de référence. Celle-ci comprendra des tests cutanés et selon les cas des tests de provocation. La place de la biologie est encore limitée.

La fiabilité des tests cutanés (prick tests, tests intradermiques et patch-tests) est variable selon les classes d'antibiotiques. En dehors des ß-lactamines, ils ont en fait très peu été réalisés de façon systématique et sur des séries de taille suffisante. Ils sont importants pour les haptènes réactifs et notamment les ß-lactamines [29], afin de mettre en évidence le mécanisme dépendant des IgE. Ils doivent être réalisés au moins un mois après la réaction et en milieu spécialisé (associé à un secteur de soins intensifs) car ils peuvent induire à eux seuls une réaction anaphylactique [30]. Leur sensibilité varie selon les médicaments [31] : d'excellentes (ß-lactamines) à mauvaises ou inconnues (quinolones, sulfamides, macrolides et autres anti-infectieux). Lors des réactions retardées, des patchs tests avec le médicament suspecté peuvent être réalisés (ils ne sont pas davantage standardisés ni validés).

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 réalistes de provocation permettent de porter le diagnostic. C'est notamment le cas des antibiotiques autres que les ß-lactamines, ou des ß-lactamines lorsque les tests cutanés sont négatifs par exemple. Le choix des molécules à réintroduire évolue en tenant compte des modifications de la sensibilité bactérienne aux antibiotiques. En effet, l'augmentation de l'incidence des Bactéries MultiRésistantes (BMR) est la conséquence de transmission croisée à l'hôpital et de la pression de sélection liée à l'usage des antibiotiques. La situation épidémiologique de la France est plutôt mauvaise puisqu'elle fait partie des pays à forte prévalence de BMR (*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE)) [32]. Les services de réanimation sont les plus exposés. L'émergence d'entérobactéries BLSE a conduit à une augmentation de la prescription des carbapénèmes. Or, il apparaît des souches d'entérobactéries résistantes aux carbapénèmes particulièrement inquiétantes du fait de l'impasse thérapeutique. De même, l'aztréonam, peu utilisée en Europe, a pour principal défaut d'être assez rapidement touchée par les mécanismes de résistance des bacilles à Gram négatif. La stratégie d'éviction des bêta-lactamines chez les patients qui ont présenté une allergie vraie est donc particulièrement complexe, et il pourrait être intéressant, chez certains patients à risques (chirurgies lourdes, mucoviscidose, transplantation...), de réaliser des tests de provocation avec un panel élargi de molécules dont l'importance thérapeutique est particulièrement marquée (céfépime, carbapénèmes).

Les tests de provocation sont réalisés à distance de l'épisode (au moins un mois), utilisent le médicament et la voie d'administration initiale en cause [33]. C'est le test de sensibilité maximum, bien que parfois le contexte infectieux soit un co-facteur important (par synthèse locale de cytokines par exemple). Il ne peut être réalisé que sous haute surveillance et donc uniquement dans certains centres spécialisés associés à un secteur de soins intensifs. Ils ne sont pas pratiqués si le médicament responsable est peu utilisé et/ou les alternatives nombreuses et lorsque la réaction a été grave (décollements cutanés, atteintes muqueuses faisant suspecter une dermatose bulleuse, érythème maculopapuleux extensif avec fièvre élevée, hyperéosinophilie, cytolyse hépatique faisant suspecter une atteinte sévère du type DRESS, une pustulose exanthématique aiguë généralisée, toute atteinte d'organes et vascularites) [33].

Aussi serait-il hautement souhaitable de disposer de tests biologiques discriminants mais ils sont peu nombreux et non validés pour la plupart [34] . Ainsi, trouver des IgE spécifiques (aux pénicillines notamment) ne permet pas de porter le diagnostic d'allergie [35], mais permet par contre, dans un contexte clinique évocateur (symptômes typiques et chronologie rapide), de préciser le mécanisme (dépendant des IgE, surtout si des tests cutanés à l'antibiotique sont également positifs), et parfois d'explorer les réactivités croisées entre plusieurs médicaments (par inhibition quantitative) [35, 36]. L'absence d'IgE spécifiques circulantes enfin ne permet pas d'éliminer le diagnostic [34], ce dosage d'ailleurs n'est disponible que pour très peu d'antibiotiques. Les tests d'histaminolibération sur sang total en présence du médicament ne sont pas de sensibilité et de spécificité suffisantes [37]. Les tests de dégranulation des basophiles ne sont pas fiables compte tenu du faible nombre de basophiles circulants. Les tests de libération de sulfidoleucotriènes restent à valider. Les tests de recherche de marqueurs membranaires d'activation des basophiles humains en présence de l'antibiotique [38] et l'étude des lymphocytes T (prolifération, activation, clones) sont prometteurs mais ils restent du domaine réservé de certains laboratoires de recherche [24].

Les diverses étapes amenant à un diagnostic de certitude peuvent être ainsi schématisées :

- Présence d'une histoire clinique compatible avec une allergie médicamenteuse.
- Tests cutanés positifs et validés (un test de provocation ne sera pas réalisé ; c'est le cas des pénicillines).
- Tests de provocation positifs (réalisés uniquement pour les médicaments dont les tests cutanés sont négatifs et validés ou non validés ou impossibles et en l'absence de contre-indications).

3. CONDUITE À TENIR

3.1. LORS DE LA CONSULTATION PRÉ-ANESTHÉSIQUE

Le problème se limite habituellement à définir la stratégie d'antibioprophylaxie chez un sujet alléguant d'une sensibilisation aux ß-lactamines. Lorsque le patient présente des antécédents de sensibilisation documentée, la conduite à tenir est simple, consistant en l'éviction de la classe médicamenteuse correspondante. Cependant, dans la plupart des cas, l'anesthésiste réanimateur est confronté à une suspicion d'allergie non documentée. Si les données de l'interrogatoire ne permettent pas d'éliminer le diagnostic de sensibilisation, la conduite à tenir

habituelle consiste au choix d'une alternative thérapeutique. Deux attitudes sont le plus souvent proposées. En Europe, en cas de suspicion d'allergie à une ß-lactamine, qu'il s'agisse d'une pénicilline ou d'une céphalosporine, le choix se portera habituellement vers une autre classe médicamenteuse et pourtant un sujet allergique aux pénicillines tolère la plupart du temps une autre ß-lactamine [11]. Aux Etats Unis, chez les patients rapportant des antécédents d'allergie à une pénicilline non documentée, lorsque les données de l'interrogatoire sont peu convaincantes, l'utilisation d'une céphalosporine est parfois proposée [39, 40].

3.2. A DISTANCE DE LA RÉACTION EN DEHORS D'UN BESOIN URGENT D'ANTIBIOTIQUES

Quelle que soit l'intensité de la réaction clinique, celle-ci manifeste un état d'hypersensibilité vis-à-vis de l'antibiotique responsable et implique la possibilité d'un accident plus grave ultérieur. Un diagnostic de certitude est donc indispensable à la mise en place des mesures de prévention. Ces mesures sont à la fois générales et individuelles. Les mesures générales correspondent à la déclaration systématique aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance et aux Départements de pharmacovigilance des laboratoires qui commercialisent le ou les médicaments en cause. Selon l'article R 5144-19 du décret n°95-278 du 13 mars 1995 « tout médecin (…) ayant constaté un effet indésirable grave (c'est-à-dire létal ou susceptible de mettre la vie en danger ou de provoquer une hospitalisation) ou inattendu (c'est-à-dire non mentionné dans le résumé, Vidal notamment, des caractéristiques du produit), susceptible d'être dû à un médicament (…), qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance ».

Pour l'individu, il convient de lui remettre une « carte de l'allergique » spécifiant le ou les produits en cause (à écrire également sur le carnet de santé), les listes d'antibiotiques à exclure et les alternatives possibles. Ces listes sont établies par les Services d'allergologie et/ou les Centres de pharmacovigilance à partir du dictionnaire Vidal ou de la Banque Claude Bernard. Le patient est également invité à annoncer ses allergies avant toute prescription d'antibiotiques et acte opératoire et à lire les notices accompagnant les médicaments. Les listes remises ne peuvent jamais être exhaustives et ne sont qu'indicatives. Elles doivent être mises à jour fréquemment et prendre en compte les produits non répertoriés dans le Vidal et ceux à l'origine de réactivité croisée. De même, l'interrogatoire (sur les antécédents allergiques) par tout médecin de tout patient avant toute prescription d'antibiotiques est indispensable des points de vue médical et médico-légal.

Les possibilités de désensibilisation, doivent toujours être envisagées lorsque l'antibiotique responsable est indispensable et les alternatives inexistantes ou peu satisfaisantes, comme dans le cas du cotrimoxazole chez les sujets VIH positifs, d'allergies aux quinolones chez certains mucoviscidosiques parfois, de tuberculose ou d'infections graves avec allergie aux pénicillines plus rarement [41].

3.3. AU COURS DE LA RÉACTION AVEC BESOIN URGENT D'ANTIBIOTIQUES

Cette situation peut, bien entendu, concerner les réactions de type immédiat, mais aussi et surtout les réactions d'allure retardée. La conduite à tenir dépendra

évidement de la nature de l'infection, de la sensibilité du germe, de la nature de la réaction allergique et de sa gravité. En présence de signes de danger il conviendra de stopper l'administration de la ou des molécules suspectes [25, 26], et de changer d'antibiotiques (autre famille). En l'absence de signes de danger [25, 26], lorsque les alternatives sont limitées et que l'imputabilité de la réaction paraît réduite, la poursuite de l'antibiothérapie peut être envisagée sous très haute surveillance (examiner au moins 2 fois par jour), tout en interrompant l'ensemble des médicaments non indispensables.

3.4. A DISTANCE D'UNE RÉACTION DANS UN CONTEXTE D'INFECTION AIGUË GRAVE

Les possibilités de désensibilisation, doivent toujours être envisagées lorsque l'antibiotique responsable est indispensable et les alternatives inexistantes ou peu satisfaisantes, comme dans le cas du cotrimoxazole chez les sujets VIH positifs surtout, d'allergies aux quinolones chez certains mucoviscidosiques parfois ou d'infections graves avec allergie aux pénicillines plus rarement. Dans certains cas, face à une infection à bactéries multirésistantes restreignant les possibilités thérapeutiques, lorsque la suspicion clinique d'antécédents d'hypersensibilité aux bétalactamines est forte, un protocole de désensibilisation rapide pourrait également être envisagé, mais le bien fondé d'une telle attitude reste à établir.

L'utilisation sans tests préalables de carbapénèmes et aztréonam n'est pas sans risque du point de vue allergologique, avec 1 % de réactivité croisée [34]. Par ailleurs, des souches résistantes à ces antibiotiques existent. De nouvelles molécules ont été développées essentiellement pour le traitement des infections à cocci à Gram positifs résistants comme le linézolide, la daptomycine. Des antibiotiques à très large spectre comme la tigécycline ont été mis sur le marché dans des indications d'infections peu sévères. Son efficacité dans les infections graves, plus particulièrement en réanimation reste débattue. La stratégie d'éviction des bêta-lactamines chez les patients qui ont présenté une allergie vraie est donc particulièrement complexe, nécessitant une expertise bien particulière. C'est pourquoi il semble primordial de pouvoir réaliser, après tests cutanés négatifs, des tests de provocation oraux ou intraveineux pour certaines molécules dont on ne peut se passer afin de réserver la désensibilisation aux molécules les plus importantes. On pourrait citer le céfépime et un carbapénème comme le doripénème qui a la meilleure activité anti bacille à Gram négatif.

CONCLUSION

L'allergie aux antibiotiques est un diagnostic souvent évoqué, mais encore rarement porté avec certitude, malgré une nette amélioration des connaissances. Pourtant les réactions cliniques peuvent être graves. A l'inverse, un diagnostic d'allergie médicamenteuse porté par excès, n'est pas sans conséquences (éviction abusive du médicament suspect et des molécules proches ; recours à d'autres médicaments, souvent plus coûteux et, parfois, moins efficaces et/ou plus dangereux…).

De ce fait, un bilan allergologique est indispensable chez tous les patients rapportant des antécédents plus ou moins évocateurs d'allergie à un antibiotique, dans le but, non seulement de confirmer ou d'infirmer le diagnostic d'allergie médicamenteuse, mais aussi de mettre en place des mesures de prévention

appropriées et de recherche des alternatives si la responsabilité du médicament est démontrée. On peut espérer que les tests biologiques pourront, au moins en partie, se substituer aux tests de provocation, et donc diminuer les risques pour les patients et apporter des solutions pour des patients loin de tout centre d'exploration des allergies. Lorsqu'une chirurgie est programmée et nécessite une antibioprophylaxie ou dont les complications possibles sont infectieuses, cette exploration doit se faire avant la chirurgie, quitte à la décaler de quelques jours. En urgence par contre, il n'existe pas de guides allergologiques, l'éviction restant la règle, mais nous proposons quelques pistes dans cet article.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, van Cauwenberge P, van Hage-Hamsten M, Wuthrich B. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. Allergy. 2001;56:813-24

[2] Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2001;1:305-10

[3] Gomes E, Cardoso MF, Praca F, Gomes L, Marino E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. Clin Exp Allergy. 2004;34:1597-601

[4] Smith JW, Johnson JE, Cluff LE. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. II. An evaluation of penicillin allergy. N Engl J Med. 1966;274:998-1002

[5] Pumphrey RSH. Lessons for the management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. Clin Exp Allergy. 2000;30:1144-50

[6] Mertes PM, Alla F, Laxenaire MC. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. Anesthesiology 2003;99:536-545

[7] Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. Ann Intern Med. 2003; 139:683-93

[8] Cars O, Molstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. Lancet 2001;357:1851-1853

[9] Guillemot D, Maison P, Carbon C, et al. Trends in antimicrobial drug use in the community-France, 1981-1992. J Infect Dis 1998;177:492-497

[10] Levine BB. Immunologic mechanisms of penicillin allergy. A haptenic model system for the study of allergic diseases of man. N Engl J Med 1966; 275:1115-25

[11] Romano A, Gueant-Rodriguez RM, Viola M, Pettinato R, Gueant JL. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. Ann Intern Med 2004;141:16-22

[12] Antunez C, Martin E, Cornejo-Garcia JA, Blanca-Lopez N, R RP, Mayorga C, Torres MJ, Blanca M. Immediate hypersensitivity reactions to penicillins and other betalactams. Curr Pharm Des 2006;12:3327-33

[13] Campi P, Pichler WJ. Quinolone hypersensitivity. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2003;3:275-281

[14] Manfredi M, Severino M, Testi S, et al. Detection of specific IgE to quinolones. J Allergy Clin Immunol 2004;113:155-160

[15] Blayac JP, Hillaire-Buys D, Pinzani V. Fluoroquinolone and anaphylaxis. Thérapie 1996;51:417-418

[16] Araújo L, Demoly P. Macrolides allergy. Curr Pharm Des 2008;14:2840-2862.

[17] Pascual C, Crespo JF, Quiralte J, Lopez C, Wheeler G, Martin-Esteban M. In vitro detection of specific IgE antibodies to erythromycin. J Allergy Clin Immunol 1995;95:668-71

[18] Bensaid B, Rozieres A, Berard F, Bienvenu J, Nicolas JF. IgE-mediated allergy to pristinamycin: the value of skin tests and basophil activation tests. Allergy 2009;64:1694

[19] Barbaud A, Trechot P, Weber-Muller F, Ulrich G, Commun N, Schmutz JL. Drug skin tests in cutaneous adverse drug reactions to pristinamycin: 29 cases with a study of cross-reactions between synergistins. Contact Dermatitis 2004;50:22-6

[20] Cabañas R, Caballero MT, Vega A, Martín-Esteban M, Pascual C. Anaphylaxis to trimethoprim. J Allergy Clin Immunol 1996;97:137-138

[21] Gruchalla RS, Sullivan TJ. Detection of human IgE to sulfamethoxazole by skin testing with sulfamethoxazoyl-poly-L-tyrosine. J Allergy Clin Immunol 1991;8:784-792
[22] Coopman SA, Johnson RA, Platt R, Stern RS. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. N Engl J Med. 1993;328:1670-4
[23] Strom BL, Schinnar R, Apter AJ, et al. Absence of cross-reactivity between sulfonamide antibiotics and sulfonamide nonantibiotics. N Engl J Med 2003;349:1628-35
[24] Zawodniak A, Lochmatter P, BeelerA, Pichler WJ. Cross-reactivity in drug hypersensitivity reactions to sulfasalazine and sulfamethoxazole. Int Arch Allergy Immunol 2010;153:152-6
[25] Limsuwan T, Demoly P. Acute symptoms of drug hypersensitivity (urticaria, angioedema, anaphylaxis, anaphylactic shock). Med Clin North Am 2010;94:691-710
[26] Bircher AJ, Scherer K. Delayed cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. Med Clin N Am 2010;94:711–25
[27] Mertes PM, Malinovsky J-M, Jouffroy L, and the working group for the SFAR and SFA and Aberer W, Terreehorst I, Brockow K, Demoly P, for ENDA and the EAACI interest group on drug hypersensitivity. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. J Invest Allergy Clin Immunol 2011;21:442-53
[28] SFAR, SFA. Prévention du risque allergique peranesthésique. Texte court. Ann fr Anesth Réa 2011;30:212-22
[29] Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernandez J, Mayorga C, Rodriguez J, Demoly P, Bousquet PJ, Merk HF, Sanz ML, Ott H, Atanaskovic-Markovic M. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. Allergy 2009;64:183-93
[30] Co-Minh HB, Bousquet PJ, Fontaine C, Kvedariene V, Demoly P. Systemic reactions during skin tests with ß-lactams: a risk factor analysis. J Allergy Clin Immunol 2006;117 :466-8
[31] Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler WJ, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. Allergy 2002;57:45-51
[32] Carbonne A, Arnaud I, Maugat S et al. National multidrug-resistant bacteria (MDRB) surveillance in france through the RAISIN network: a ç year experience. J Antimicrob Chemother 2013;68:954-59
[33] Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, Brockow K, Pichler WJ, Demoly P. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. Allergy 2003;58:854-63
[34] Romano A, Demoly P. Recent advances in the diagnosis of drug allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2007;7:299-303
[35] Fontaine C, Mayorga C, Bousquet PJ, Arnoux B, Torres MJ, Blanca M, Demoly P. Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate beta-lactam allergy. Allergy 2007;62:47-52
[36] Antunez C, Fernandez T, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Mayorga C, Canto G, Fernandez J, Moya MC, Blanca M. IgE antibodies to betalactams: relationship between the triggering hapten and the specificity of the immune response. Allergy 2006;61:940-6
[37] Demoly P, Lebel B, Arnoux B. Allergen-induced mediator release tests. Allergy 2003;58:553-8
[38] Torres MJ, Padial A, Mayorga C, Fernandez T, Sanchez-Sabate E, Cornejo-Garcia JA, Antunez C, Blanca M. The diagnostic interpretation of basophil activation test in immediate allergic reactions to betalactams. Clin Exp Allergy 2004;34:1768-75
[39] Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. N Engl J Med 2001;345:804-9
[40] Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. The rational clinical examination. Is this patient allergic to penicillin? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy. Jama 2001;285:2498-505
[41] Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, Campi P, Sanz ML, Castells M, Demoly P, Pichler WJ; for the European Network of Drug Allergy and the EAACI interest group on drug hypersensitivity. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. Allergy 2010;65:1357-66