

ALLERGO-VIGILANCE MÉDICAMENTEUSE

PHL 6092 Pharmacovigilance

**Présenté le 22 octobre 2001
par André Caron, m.d.,
Allergologue et immunologue,
CHUM**

- 0. **PLAN:**
- 0.1. **Introduction**
- 0.2. **Réactions adverses aux médicaments:**
 - 0.2.1. Réactions adverses prévisibles
 - 0.2.2. Réactions adverses non prévisibles
- 0.3. **Immunopathogénèse et modes de présentation:**
 - 0.3.1. Allergènes médicamenteux
 - 0.3.2. Facteurs influençant l'immunogénicité
 - 0.3.3. Sensibilisation allergique
 - 0.3.4. Modes de présentation clinique
- 0.4. **Réactions allergiques classiques:**
 - 0.4.1. Réaction de type I
 - 0.4.2. Réaction de type II et III
 - 0.4.3. Réaction de type IV
- 0.5. **Réactions allergiques de type incertain:**
 - 0.5.1. Réaction systémique
 - 0.5.2. Réaction cutanéomuqueuse
 - 0.5.3. Réaction viscérale
- 0.6. **Réactions pseudo-allergiques (ou anaphylactoides):**
 - 0.6.1. Réaction due à la libération d'histamine
 - 0.6.2. Réaction due au blocage de la cyclo-oxygénase (AAS et AINS)
 - 0.6.3. Réaction due à l'accumulation de kinines
- 0.7. **Approche diagnostique:**
 - 0.7.1. Histoire détaillée
 - 0.7.2. Symptômes et examen physique
 - 0.7.3. Analyses complémentaires
 - 0.7.4. Tests diagnostiques
- 0.8. **Approche thérapeutique:**
 - 0.8.1. En phase aiguë
 - 0.8.2. Si on doit réutiliser le médicament

1. INTRODUCTION:

L'allergie médicamenteuse est une réaction adverse à un médicament, médiée par le système immunitaire. Elle se fait en deux phases: l'induction d'une réponse immune spécifique au cours d'une exposition à un médicament (pas nécessairement la première), aussi appelée sensibilisation; ceci est suivie par le développement des symptômes au cours d'une exposition subséquente, ou parfois au cours de l'exposition sensibilisante.

On parle de réaction pseudo-allergique à un médicament, lorsque cliniquement les manifestations de la réaction adverse ressemblent étrangement à une réaction allergique IgE-médiée, alors qu'elle ne l'est pas, d'où son nom de pseudo-allergie. Ici, le système immunitaire n'entre pas en action, il n'y a pas de sensibilisation préalable.

L'incidence réelle des réactions adverses aux médicaments est inconnue, mais certaines estimations existent. Environ 2% des admissions à l'hôpital seraient dues à une réaction adverse à un médicament. 15 à 30% des patients hospitalisés présenteraient une réaction adverse à un médicament. Une mort attribuée à un médicament surviendrait chez 0.01% des patients admis en chirurgie, et chez 0.1% des patients admis en médecine: la plupart des mortalités surviendraient chez des patients en phase terminale.

Les réactions allergiques aux médicaments représentent environ 6 à 10% du total des réactions adverses. Le risque d'avoir une réaction allergique à un médicament varie entre 1 et 3% pour la plupart des médicaments.

Avant d'aborder le chapitre de l'allergie et de la pseudo-allergie médicamenteuse, nous allons le situer dans le cadre général des réactions adverses aux médicaments.

Voici quelques références générales recommandées sur le sujet de l'allergie médicamenteuse ^{1 2 3 4 5 6}.

2. REACTIONS ADVERSES AUX MEDICAMENTS:

On peut classer le chapitre des réactions adverses aux médicaments ⁷ en deux grands groupes ^{8 9}: les réactions adverses prévisibles, souvent dose dépendantes, en rapport avec les effets pharmacologiques connus du médicament et survenant chez les patients normaux, et les réactions adverses non-prévisibles, généralement non reliées à la dose, souvent non en rapport avec les effets pharmacologiques connus du médicament, survenant principalement chez des individus susceptibles (souvent selon leur susceptibilité immunologique, occasionnellement suite à une différence génétique) (**tableau I (2)**).

2.1. RÉACTIONS ADVERSES PRÉVISIBLES:

2.1.1. Surdosage:

Le surdosage est dû à une administration excessive ou à une accumulation secondaire à un métabolisme et/ou à une excrétion ralentis (ex: somnolence, tinnitus, dysgeusie et étourdissement avec la lidocaïne).

2.1.2. Effet associé:

Ce sont les réactions adverses les plus fréquentes. Il s'agit d'effets pharmacologiques attribuables à un médicament, autres que ceux désirés (ex: la sédation associée aux antihistaminiques de première génération).

Allergo-vigilance médicamenteuse

Certains de ces effets peuvent se manifester tardivement, tels la tératogénicité et la carcinogénicité.

2.1.3. Effet secondaire:

Il s'agit d'une conséquence pouvant survenir suite à l'action pharmacologique du médicament. Cette conséquence peut être en relation avec le médicament utilisé (ex: colite pseudomembraneuse suite à l'utilisation de certains antibiotiques), ou en relation avec la maladie traitée (ex: rash à l'ampicilline ou à l'amoxicilline chez un patient ayant une mononucléose infectieuse, un syndrome lymphoprolifératif, une virémie ou s'il est sous allopurinol).

2.1.4. Interaction médicamenteuse:

Il s'agit de l'effet d'un médicament sur la pharmacodynamique (ex: l'érythromycine qui augmente la concentration sanguine de la théophylline ou de l'astémizole) ou la pharmacocinétique (ex: effet de l'épinéphrine, fréquemment associée à un anesthésique local afin de prolonger la durée de l'analgésie).

2.2. RÉACTIONS ADVERSES NON PRÉVISIBLES:

2.2.1. Intolérance:

Il s'agit d'un effet pharmacologique, survenant à une dose très faible d'un médicament qui généralement ne produit cet effet qu'à plus forte dose (ex: les acouphènes avec de petites doses d'aspirine). Cet effet adverse peut être génétiquement déterminé.

2.2.2. Idiosyncrasie:

Il s'agit d'une réaction anormale et inattendue suite à la prise d'un médicament; cette réaction est différente de son action pharmacologique, peut ressembler à une réaction d'hypersensibilité, mais n'implique pas un mécanisme immunologique. L'exemple le plus familier est le déficit en glucose-6-phosphate déhydrogénase qui favorise une hémolyse avec la prise de certains médicaments.

2.2.3. Réaction allergique:

Ces réactions ne surviennent que chez un petit nombre de patients, sont imprévisibles et qualitativement anormales. Elles doivent être médiées par un mécanisme immunologique, ce qui les différencie des réactions idiosyncrasiques. Ce type de réaction adverse est exposé plus en détail dans la section suivante.

2.2.4. Réaction pseudo-allergique:

Les réactions pseudo-allergiques sont des réactions idiosyncrasiques, cliniquement similaires aux réactions IgE-médiées, mais non médiées par le système immunitaire.

3. IMMUNOPATHOGÉNÈSE ET MODES DE PRÉSENTATION:

3.1. ALLERGÈNES MÉDICAMENTEUX: (tableau II (3.1))

Certains médicaments, tels les hormones polypeptidiques (insuline), les enzymes (chymopapaine, streptokinase), les antitoxines et les sérums antilymphocytaires, les vaccins, sont constitués de molécules assez grosses pour pouvoir être immunogéniques par elles-mêmes. Ces

Allergo-vigilance médicamenteuse

“antigènes complets” sont reconnus comme étrangers, accaparés et processés par les cellules présentant les antigènes.

La majorité des médicaments cependant sont de petites molécules, non reconnues par le système immunitaire. Pour devenir immunogéniques, ces molécules ou leur(s) métabolite(s) (appelés alors haptènes), doivent se conjuguer par des liens covalents à des macromolécules (appelés carriers): ces carriers sont le plus souvent des protéines sériques ou des protéines attachées aux surfaces cellulaires, occasionnellement une enzyme métabolique hépatique (cytochrome P-450 dans le cas de certaines réactions aux anticonvulsivants).

La réponse immune ainsi initiée peut alors être dirigée contre une variété d'épitopes, incluant la molécule médicamenteuse même (haptène), le complexe haptène-carrier (néoantigène), ou la protéine carrier elle-même (auto-antigène). Cette réponse peut être soit de type humoral, soit de type cellulaire, soit les deux à la fois.

3.2. FACTEURS INFLUENÇANT L'IMMUNOGÉNICITÉ:

Le phénomène d'hapténation est pratiquement universel pour une molécule comme la pénicilline; cependant, même à des doses de 20 g par jour, à peine 50% des patients vont développer une réponse IgG, le plus souvent sans conséquence clinique. Ceci suggère qu'une réponse cliniquement significative est restreinte par des facteurs de l'hôte ou de l'environnement.

Des facteurs génétiques peuvent favoriser le développement d'une réponse immunologique significative. L'hapténation d'une molécule HLA de classe II, à sa surface cellulaire, pourrait être le mécanisme de la présentation de l'haptène; un allergène médicamenteux complet et un complexe haptène-protéine formé par métabolisme intracellulaire pourrait être présenté de même via un HLA classe I. L'hapténation à d'autres molécules que les HLA pourraient alors avoir moins de signification clinique. Les patients qui ont une limite génétique d'acétylation des médicaments (acétylateurs lents) favorisent d'autres voies de métabolisme possiblement plus propices à la sensibilisation.

On peut être sensibilisés à certains médicaments plus facilement parce qu'on est exposé plus fréquemment à des épitopes donnant des réactions croisées, tel qu'on le voit avec les relaxants musculaires et les ammoniums quaternaires présents dans plusieurs cosmétiques et aliments.

3.3. SENSIBILISATION ALLERGIQUE:

3.3.1. Éléments de la réponse immunologique:

Celle-ci fait intervenir les éléments initiateurs ou immunogènes et les éléments répondants. Les immunogènes ont des caractéristiques chimiques particulières. On peut les classer antigènes exogènes (inhalants ou aéroallergènes, ingestants ou aliments, injectants tels les venims ou la salive d'insecte, contactants infectants et médicaments), les alloantigènes (greffe et transfusion) et les autoantigènes.

Les éléments répondants sont les cellules lymphocytaires, B¹⁰ et T^{11 12}, et leurs médiateurs; ces éléments ont pour rôle d'amplifier le travail des cellules effectrices, ou d'activer les cascades de médiateurs plasmatiques, et ce par un effet direct ou via l'activation des cellules médiatrices.

Les lymphocytes T peuvent être classifiés en deux groupes: les T4 (exprimant le marqueur de surface CD4) et les T8 (exprimant le marqueur de surface CD8). Les cellules T reconnaissent, grâce à un récepteur spécifique, l'antigène à la surface d'une autre cellule, à la condition qu'il soit associé à un antigène d'histocompatibilité (HLA): pour le T8, l'HLA doit être de classe I (HLA-A, HLA-B, HLA-C), présents sur toutes les cellules nucléées de l'organisme; pour le T4, il doit être de classe II (HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP), présents sur les cellules présentant l'antigène (macrophages,

Allergo-vigilance médicamenteuse

cellules de Langherans épidermiques, cellules dendrytiques des organes lymphoïdes), les cellules B et les cellules épithéliales thymiques, et certaines cellules après activation par des cytokines ou certains agents infectieux, telles les cellules endothéliales et les lymphocytes T. Pour que le lymphocyte T soit activé, il lui faut en plus de la présentation de l'antigène par un HLA, un second signal provenant de la cellule présentatrice: ce signal peut lui être fourni par la molécule B7 du macrophage, qui se lie à la molécule CD28 du lymphocyte T.

3.3.2. Cinétique de la réponse immunologique (arc afférent):

3.3.2.1. Substances exogènes:

Les substances exogènes (protéine étrangère, allergène, vaccin, bactérie et fungus), pénètrent les cellules présentatrices par endocytose et sont transformés en agent immunogène dans les lysosomes et les endosomes; puis ils sont accouplés avec les HLA de classe II au niveau du réticulum endoplasmique, et exposés à la surface de la membrane cellulaire où ils peuvent interagir avec les récepteurs spécifiques présents sur quelques lymphocytes T4; une fois stimulés, ces lymphocytes T4 prolifèrent, puis certains entrent en action soit pour la stimulation d'anticorps par les lymphocytes B ou pour générer une réaction retardée, et d'autres servent de lymphocytes mémoires et sont gardés en réserve en vue d'une stimulation ultérieure.

3.3.2.1.1. Polarité des lymphocytes T4:

Plus récemment on a démontré que les lymphocytes T4 pouvaient se répartir entre 2 pôles, le Th1 et le Th2, avec entre les deux un site intermédiaire, le Th0¹³. Les lymphocytes T4 répondent à une stimulation antigénique par une production importante de cytokines. Si le T4 stimulé a une polarité Th1, il sécrète alors de l'interleukine-2 (IL-2), du tumor necrosis factor B (TNF B) et de l'interféron gamma (INF g): ces lymphokines sont responsables de la réponse retardée, responsable de l'immunité contre les microbes intracellulaires et de l'hypersensibilité retardée. Si le T4 stimulé a une polarité Th2, il sécrète alors de l'IL-4 (stimulant la production d'IgE), de l'IL-5 (facteur activant les éosinophiles), et de l'IL-10 et IL-13 (qui avec l'IL-4 inhibent la fonction des macrophages): ces lymphokines sont responsables de la défense sans participation des macrophages, tel la défense contre certains parasites helminthes, médiée via les IgE et les éosinophiles, la réponse humorale via les IgG et autres anticorps, et des réponses allergiques via les IgE. Si le T4 stimulé a une polarité Th0, la réponse va être intermédiaire.

Les microbes qui se reproduisent dans les cellules, tels les mycobactéries, favorisent une réponse TH1, alors que certains helminthes favorisent une réponse TH2; cependant, les aéroallergènes favorisent une réponse TH2 chez les patients atopiques, donc génétiquement prédisposés.

3.3.2.1.2. Réponse humorale:

Une substance antigénique est reconnue par un lymphocyte B ayant à sa surface un IgM exprimant un récepteur idiotypique correspondant, et ceci favorise sa multiplication; en même temps un lymphocyte T4, reconnaît, à la surface du lymphocyte B, l'antigène associé à un HLA de classe II, et vient stimuler le lymphocyte B dans sa différenciation en plasmocyte, et dans son choix de chaîne lourde (IgM, IgG, IgA ou IgE) servant de support au récepteur idiotypique: cette stimulation se fait par contact direct, puis par l'intermédiaire de cytokines. Un lymphocyte T8 est aussi stimulé et vient exercer un effet suppresseur. En premier la réponse à un antigène spécifique se fait avec un IgM, qui est rapidement suivie par la formation d'autres types d'anticorps ayant le même idiotype. Ces autres anticorps peuvent être des IgG¹⁴ (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), des IgA¹⁵ (IgA1, IgA2), et des IgE^{16 17}. Une fois l'anticorps formé, il est prêt à se fixer sur l'antigène correspondant.

3.3.2.2. Substances endogènes:

Allergo-vigilance médicamenteuse

Les substances endogènes (autoantigènes, antigènes tumoraux, néoantigènes de cellules infectées par un virus), sont transformés en agent immunogène dans le cytoplasme des cellules présentatrices, puis accouplés avec les HLA de classe I au niveau du réticulum endoplasmique, et enfin exposés à la surface de la membrane cellulaire où ils peuvent interagir avec les récepteurs spécifiques présents sur les lymphocytes T8; une fois stimulés, ils prolifèrent et servent pour la réaction cytotoxique ou la réaction retardée induite par le lymphocyte T8¹⁸.

3.3.3. Cinétique de la réponse immunologique (arc efférent):

3.3.3.1. réponse humorale:

3.3.3.1.1. Réaction antigène-anticorps:

Le premier type est une fixation simple de l'anticorps sur l'antigène. Si l'antigène est une molécule libre, il y a alors formation d'un complexe immun, ce qui peut entraîner une précipitation, une neutralisation (ex: neutralisation d'une toxine), ou même bloquer une réaction avec un autre anticorps (IgG qui se fixe sur un antigène et bloque sa fixation sur un IgE).

Si l'antigène est un des constituants d'une paroi cellulaire, il peut y avoir agglutination de ces cellules; si l'antigène est un récepteur cellulaire, il peut y avoir blocage du récepteur (ex: myasthénie grave) ou stimulation du récepteur (ex: Graves-Basedow).

3.3.3.1.2. Réaction antigène-anticorps avec participation du complément:

Le second type vient ajouter à la fixation de l'anticorps sur l'antigène, l'activation du complément, soit dans sa voie classique (IgG1, IgG3, IgM), soit dans sa voie alterne (agrégats d'IgG4 ou d'IgA), ce qui peut entraîner un chimiotactisme, une opsonisation et une cytolyse.

3.3.3.1.3. Réaction antigène-anticorps avec participation d'une cellule effectrice:

Le troisième type vient ajouter à la fixation de l'anticorps sur l'antigène, la participation de cellules médiatrices ou effectrices, et ce indépendamment du complément.

En premier, on peut avoir une réaction à anticorps cytotoxique: celui-ci, un IgE, vient se fixer par son fragment Fc sur un mastocyte ou un basophile, et ce n'est qu'après que l'antigène se fixe sur le fragment Fab de l'anticorps et entraîne la dégranulation de ces cellules et la libération d'histamine et d'autres médiateurs.

En second, on peut avoir une réaction de phagocytose de l'antigène: l'anticorps se fixe d'abord sur l'antigène par son fragment Fab, et ensuite vient se fixer sur une cellule phagocytaire (neutrophile, éosinophile, macrophage) par son fragment Fc, entraînant la phagocytose de l'antigène.

Enfin, on peut avoir un ADCC (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity): des anticorps se fixent avec leurs fragments Fab sur une cellule cible, puis une cellule effectrice vient se fixer sur le fragment Fc de ces mêmes anticorps, ce qui entraîne la lyse de la cellule cible par la cellule effectrice. La cellule effectrice la plus fréquemment rencontrée est la cellule NK; on retrouve aussi le neutrophile, le macrophage, le lymphocyte T4 ou T8 et l'éosinophile (avec IgE contre certains helminthes).

3.3.3.2. réponse retardée:

Un lymphocyte T4, de polarité Th1 ou Th0, stimulé spécifiquement par un immunogène, libère différentes lymphokines qui initient localement, au site de la stimulation immunogénique,

Allergo-vigilance médicamenteuse

une réponse complexe: on assiste à une mobilisation des monocytes au site de la réaction et à leur activation; puis on assiste à l'arrivée de neutrophiles, d'éosinophiles et de basophiles. Ce qui est caractéristique de cette réaction, c'est qu'un lymphocyte T4, répondant à une stimulation immunogénique spécifique, libère localement une série de lymphokines qui entraînent une réaction locale qui elle est non spécifique pour l'antigène initiateur. Le lymphocyte T8 peut aussi être à l'origine d'une réaction retardée.

3.3.3.3. **réponse à cellules T cytotoxiques:**

Un lymphocyte T cytotoxique se fixe sur une cellule cible au moyen de récepteurs membranaires, qui reconnaissent un antigène spécifique sur cette membrane, associé à des antigènes HLA; une fois le contact établi entre les deux cellules, le lymphocyte T cytotoxique détruit la cellule cible. La majorité du temps, le lymphocyte T cytotoxique appartient au groupe des T8, reconnaissant un antigène associé à des HLA de la classe I, mais parfois il s'agit d'un lymphocyte T4, reconnaissant un antigène associé à des HLA de la classe II. Cette réaction a été décrite lors du rejet d'une allogreffe, ou comme mécanisme de défense contre des cellules autogéniques ayant acquis à leur surface un antigène viral ou tumoral.

3.4. **MODES DE PRÉSENTATION CLINIQUE:**

On peut exposer le mode de présentation des réactions allergiques médicamenteuses de différentes façons: ici nous le ferons par type de présentation (**tableau III (3.4)**).

Celles-ci peuvent être systémiques, tels l'anaphylaxie, la maladie sérique-like, les vasculites d'hypersensibilité et le syndrome d'hypersensibilité.

Elles peuvent aussi être spécifique à un organe: la peau (urticaire et angioedème, rash maculo-papulaire, dermite de contact, érythrodermie, nécrolyse épidermique), l'appareil respiratoire (rhinite, asthme, pneumonite interstitielle), l'appareil digestif (gastro-entérite allergique), le rein (néphrite interstitielle), le foie (hépatite).

4. **RÉACTIONS ALLERGIQUES CLASSIQUES:**

Les réactions allergiques aux médicaments peuvent être médiées selon différents types de réponse immunologique^{19 20}: nous utiliserons ici une classification dérivée de celle de Gell et Coombs²¹. (**schéma**) (**tableau IV (4)**).

4.1. **RÉACTION DE TYPE I:**

Le premier type est la réaction allergique classique IgE médiée. Dans une réaction allergique médiée par les IgE, on assiste à une dégranulation des mastocytes lors du contact entre l'antigène et les IgE adsorbés sur le mastocyte, et ce sont les substances ainsi libérées par cette cellule qui sont responsables de la réaction. Cela suppose une sensibilisation préalable, et celle-ci peut se faire en environ une semaine.

4.1.1. **Exemple clinique:**

Un patient reçoit de la pénicilline V pour une pharyngite streptococcique. Le 10^e jour de traitement, il développe un rash urticarien diffus. À l'urgence on diagnostique une allergie à la pénicilline. Le médicament est cessé et on le traite avec du bédryl. L'urticaire est relativement bien contrôlé et disparaît complètement en une semaine. Le mois suivant, un test d'allergie à la pénicilline revient positif.

Dix ans plus tard, le même patient arrive comateux à l'urgence, suite à un accident d'auto. Il a aussi une fracture ouverte du fémur. Parmi les traitements reçus, ce patient reçoit de la cloxacilline I-V pour traiter une infection suite à sa fracture ouverte. En quelques minutes son état se détériore avec un bronchospasme sévère, une urticaire diffuse et une chute importante de la pression. Rapidement on diagnostique une allergie sévère à la pénicilline. Celle-ci est cessée, de l'adrénaline est administrée avec des solutés, du solumédrol, du bédryl et du ventolin en aérosol via son tube endotrachéal. En moins d'une heure l'état du patient s'améliore considérablement. Les stéroïdes et les antihistaminiques sont continués quelques jours. Une autre classe d'antibiotique est administrée pour son infection, et l'évaluation et le traitement de sa condition neurologique et orthopédique se poursuivent normalement.

4.1.2. Physiopathologie et expression clinique:

L'anaphylaxie ²² est le prototype le plus élaboré de la réaction allergique IgE-médiée. La dégranulation des mastocytes se fait en plusieurs endroits et la réaction peut affecter plusieurs organes, se traduisant par de l'urticaire et angioedème, et/ou une entérite allergique, et/ou une réaction asthmatique avec rhino-conjonctivite, et/ou un état de choc. Il s'agit de la réaction allergique d'apparition rapide la plus redoutable.

Par ailleurs, la réaction allergique peut aussi rester localisée à un seul organe (anaphylaxie localisée), et se manifester soit par de l'urticaire et angioedème, soit par une entérite allergique, soit par une réaction respiratoire (asthme et rhino-conjonctivite).

4.2. RÉACTION DE TYPE II ET III:

Il s'agit d'une réaction immunologique médiée par les IgG ou IgM principalement. Il s'agit du type II selon Gell et Coombs, si l'antigène est fixé sur une membrane cellulaire, ou du type III (complexes-immuns), si l'antigène est moléculaire. L'activation du complément peut engendrer une lyse cellulaire (type II), et une inflammation locale (type III).

4.2.1. Réaction de type II:

Dans ce type de réaction, un anticorps se fixe sur une structure antigénique à la surface d'une cellule, et il active le complément jusqu'à la lyse de cette cellule, ou il favorise sa destruction par les cellules du système réticulo-endothélial. Il existe 3 mécanismes pouvant expliquer une réaction de type II:

- l'anticorps reconnaît le médicament qui joue le rôle de haptène fixé sur la membrane cellulaire,
- l'anticorps fixe le médicament puis le complexe immun ainsi formé se lie à la surface de la cellule,
- le médicament modifie la membrane cellulaire, la rendant immunogénique et les auto-anticorps ainsi formés se fixent sur la membrane cellulaire.

Le plus souvent la cellule affectée est une cellule sanguine: s'il s'agit d'un érythrocyte, on assiste à une anémie hémolytique auto-immune (AHAI) (pénicilline à hautes doses, quinine, méthylidopa), s'il s'agit d'un leucocyte, on assiste à une leucopénie auto-immune (il peut s'agir d'une neutropénie, d'une lymphopénie...) (propylthiouracil, AINS, procainamide, anticonvulsivants, ticlopidine, clozapine...), s'il s'agit d'une plaquette, on assiste à une thrombocytopénie auto-immune (quinine, AINS, sels d'or, carbamazépine, héparine et sulfamidés), et s'il s'agit d'une cellule souche, on assiste à une pancytopénie auto-immune (sels d'or, pénicillamine, AINS, ticlopidine, anticonvulsivants...) ²³.

Allergo-vigilance médicamenteuse

On peut aussi rencontrer des aplasies médullaires médiées par un effet inhibant par des lymphocytes T. Il peut s'agir d'aplasie générale, ou d'aplasie spécifique aux érythrocytes, aux leucocytes ou aux mégakaryocytes.

4.2.2. Réaction de type III:

Il s'agit d'une réaction médiée par des complexes-immuns (médicament-anticorps), qui se déposent à différents endroits dans le corps, principalement sous l'endothélium, dans la synoviale, dans les glomérules, dans la peau; il y a activation du complément, attraction de cellules inflammatoires (neutrophiles et autres), et inflammation. Cliniquement, cela se traduit par deux tableaux cliniques classiques, qui peuvent coexister.

4.2.2.1. Maladie sérique-like: ^{24 25}

4.2.2.1.1. Exemple clinique:

Une dame de 40 ans décide de cesser de fumer, et elle se fait prescrire du wellbutrin. Vers le 20^e jour, elle présente un rash cutané légèrement prurigineux qui se généralise en trois jours. Le lendemain du début du rash, elle est fébrile à 38.5°, et commence à présenter des arthralgies aux doigts, poignets, coudes, chevilles et genoux. Elle consulte et on note aussi des ganglions de 1 cm au niveau cervical et aux aines, une inflammation synoviale aux mcp et ipp, poignets, coudes, genoux et chevilles, et un rash maculo-papulaire confluent.

Un diagnostic de maladie sérique-like au wellbutrin est posé par le clinicien, qui lui fait tout de suite cesser le médicament. La formule sanguine montre une leucocytose à 15, 000, avec 90% de neutrophiles; la créatinine et l'analyse d'urine sont normales; on note une légère élévation des transaminases à 60 (n < 40).

La patiente se fait prescrire bédryl, 25 mg QID et vioxx 25 die; le tableau clinique persiste quelques jours, bien que ses douleurs soient soulagées partiellement, puis s'amenuise progressivement en une semaine.

4.2.2.1.2. Physiopathologie et expression clinique:

La maladie sérique a été décrite initialement chez les patients à qui on administrait du sérum de cheval pour lutter contre certaines maladies infectieuses en début de 19^e siècle. Après une dizaine de jours de traitement (1 à 3 semaines), les patients présentaient un tableau clinique classique avec fièvre, arthrite, rash et adénopathies; ils pouvaient aussi présenter un peu de néphrite, pleurite, et parfois de la vasculite. La maladie dure de quelques jours à 1 mois en général. Si le patient est réexposé au même médicament, le syndrome clinique récidive en 2 à 4 jours en général, témoignant de la sensibilisation préalable. La possibilité d'une réaction IgE-médiée favorisant l'apparition de la maladie-sérique a été soulevée ²⁶.

De nos jours, on voit beaucoup moins de vraie maladies sériques, bien que parfois on en rencontre avec des antisérums hétérologues contre le venim de serpent, certains venims d'araignée, la toxine botulinique et tétanique, et aussi les sérums antilymphocytes et antithymocytes.

On rencontre beaucoup plus souvent des maladies sérique-like: on les appelle ainsi car l'antigène est ici une petite molécule médicamenteuse qui joue le rôle de haptène (pénicilline, sulfamidés, wellbutrin, ciprofloxacine, métronidazole, etc...), mais qui est à l'origine d'un tableau clinique similaire.

4.2.2.2. Vasculite: ²⁷

4.2.2.1. Exemple clinique:

Un patient de 60 ans consulte car il a présenté il y a 13 jours, des lésions cutanées d'allure purpurique aux 2 chevilles, qui ont duré 2 jours environ. Il y a 6 jours, il a présenté à nouveau des lésions purpuriques aux 2 jambes et avant bras avec des arthralgies et un peu de température, et ces lésions ont progressé sur 2 jours; il décide alors de consulter à l'urgence où on suspecte une vasculite, on lui prescrit bédryl et naproxen, et on me le réfère. Lorsque je le rencontre, les lésions purpuriques sont nettement diminuées, les arthralgies sont disparues de même que la fièvre et la fatigue: le labo est pratiquement normal.

En le questionnant plus à fond, j'apprends qu'il revient d'Afrique où il a passé 2 semaines chez son fils ingénieur. Il prend de l'aralène (chloroquine) à chaque semaine et il a pris son 6^e comprimé la veille de sa visite chez moi. Les 2 épisodes décrits sont survenus 2 jours après la prise de son 4^e et 5^e comprimé. Un diagnostic de vasculite à l'aralène est fortement suspecté. Il lui est recommandé de continuer son naprosyn et son bédryl, et il est avisé qu'il est fort probable qu'il ait une nouvelle récurrence dans les 24 et 48 heures; si c'est le cas, il lui est fortement recommandé de se présenter à l'urgence et que je le reverrai alors. Il ne se représente pas à l'urgence, et ne se présente pas au rendez-vous de suivi fixé à la semaine suivante.

Je le revois 2 mois plus tard. Le lendemain de sa dernière visite, il s'est présenté à l'urgence d'un autre hôpital avec une réaction plus sévère que les autres fois, et ses lésions ont progressé sur quelques jours avec purpura nécrotique aux 2 jambes, cuisses et avant bras, et purpura non nécrotique ailleurs. Il a été hospitalisé 3 semaines avec soins cutanés aux sites des lésions ulcéreuses. La vasculite a été confirmée par une biopsie. Curieusement là bas on ne lui a pas dit qu'il s'agissait d'une réaction à l'aralène.

4.2.2.2. Physiopathologie et expression clinique:

Une vasculite est caractérisée par une inflammation et de la nécrose des vaisseaux sanguins. Les organes bien vascularisés sont le plus souvent affectés. Les médicaments les plus fréquemment rencontrés sont: les bêta-lactams, sulfamidés, les diurétiques, le propylthiouracil, le dilantin et l'allopurinol.

La peau est l'organe le plus fréquemment affecté, et souvent le seul. Le purpura palpable en est la caractéristique clinique la plus fréquemment rencontrée, associé souvent à de la fièvre, des malaises et myalgies, de l'anorexie, et moins souvent à de l'arthrite, une glomérulonéphrite, une atteinte pulmonaire et digestive, et une polyneuropathie.

Le mécanisme physiopathologique le plus probable est un dépôt de complexe immunitaire au niveau des veinules postcapillaires cutanées et souvent on peut retrouver de tels dépôts en immunofluorescence.

4.3. **RÉACTION DE TYPE IV:**

La réaction de type IV est la réaction immunologique retardée, médiée par les lymphocytes T, tant le T4 que le T8²⁸: l'exemple le plus fréquent est la dermatite de contact, mais il y a aussi des faits suggérant le rôle des lymphocytes T8 dans les éruptions morbilliformes et bulleuses.

4.3.1. Dermite de contact:²⁹

La dermatite de contact est l'exemple classique des réactions médicamenteuses de type IV. Ce type de réaction peut survenir localement si le médicament est appliqué à un endroit spécifique, ou donner une réaction cutanée généralisée, si le médicament est pris par voie systémique.

Allergo-vigilance médicamenteuse

Les médicaments les plus fréquemment impliqués sont: la néomycine, la benzocaïne et l'éthylènediamine; moins fréquemment on rencontre les parabens, le thymérol, les antihistaminiques, le bacitracin, et plus rarement les écrans solaires et les glucocorticoïdes.

4.3.2. Photoallergie: ^{30 31}

Une réaction phototoxique peut survenir dès la prise d'un médicament si le patient s'expose au soleil. Le médicament ou un métabolite absorbe la lumière, et l'énergie oxydative ainsi accumulée est transférée aux tissus. Le spectre d'absorption de la lumière est spécifique pour chaque médicament. La réaction ressemble à un coup de soleil exagéré. La tétracycline, les phénothiazines et l'amiodarone sont les principaux médicaments impliqués dans ces réactions.

Une réaction photoallergique implique une modification de la molécule du médicament par les rayons lumineux, transformant la molécule du médicament en un haptène immunogénique. Ici le patient doit d'abord être sensibilisé à cette molécule pour qu'il y ait photoallergie. La réaction clinique ressemble alors plus à une dermatite (eczéma) de contact. Les sulfamidés (antibactériens, hypoglycémisants et diurétiques), la griséofulvine, la chloroquine, les barbituriques, le diltiazem et les sels d'or sont les principaux médicaments impliqués dans ces réactions. Les médicaments topiques tels les lotions solaires à base de PABA sont aussi en cause dans ces réactions.

4.3.3. Exanthème et éruption morbilliforme: ³²

C'est la manifestation cutanée la plus fréquente attribuée à un médicament. Il s'agit le plus souvent de lésions érythémateuses, maculopapulaires ou morbilliformes, légèrement à modérément sévère, apparaissant en une à deux semaines suite au début du traitement, principalement au tronc et aux sites de pression; le prurit est souvent présent, et parfois, on note un léger fébricule. Rarement ce rash va évoluer vers une dermatite exfoliative, une érythrodermie ou un syndrome d'hypersensibilité. Le rôle des lymphocytes T8 est suspecté dans certains cas.

À l'histologie on retrouve un infiltrat lymphocytaire, monocytaire et éosinophilique péri-vasculaire; il n'y a pas de dépôts fibrinoïdes comme dans les vasculites leucocytoclasiques, ni de spongiose comme dans les eczéma. Les beta-lactams, sulfamidés et autres antibiotiques, et anticonvulsivants sont fréquemment la cause de telles réactions.

5. RÉACTIONS ALLERGIQUES DE TYPE INCERTAIN:

Enfin, il existe des réactions médicamenteuses fort probablement médiées par le système immunologique, dont le mécanisme demeure incertain. (**tableau V (5)**). En effet, suite à la première exposition à un médicament, la réaction prend plus de 1 semaine à apparaître, mais suite à une exposition subséquente, elle apparaît plus rapidement, laissant présager une période de sensibilisation, et est souvent plus marquée.

5.1. RÉACTION SYSTÉMIQUE:

5.1.1. Hyperéosinophilie: ³³

Une éosinophilie peut être la seule manifestation d'une réaction médicamenteuse, bien que souvent elle soit associée à d'autres manifestations ou précède des manifestations plus sérieuses, tel une fièvre médicamenteuse, un rash, une vasculite ou un syndrome d'hypersensibilité.

5.1.2. Fièvre médicamenteuse: ³⁴

Allergo-vigilance médicamenteuse

Une fièvre peut être la seule manifestation d'une réaction médicamenteuse, bien que souvent elle soit associée à d'autres manifestations ou précède des manifestations plus sérieuses, tel une hyperéosinophilie, un rash, une vasculite ou un syndrome d'hypersensibilité.

Il n'y a pas moyen de distinguer une fièvre médicamenteuse d'une fièvre d'une autre origine (sepsie entr' autre) s'il n'y a pas d'autres signes accompagnateurs, tel un rash: pour la diagnostiquer, il faut d'abord la suspecter. La fièvre s'accompagne souvent d'une neutrophilie, parfois d'une hyperéosinophilie et d'une légère hausse des transaminases. L'arrêt du médicament en cause s'accompagne le plus souvent d'une baisse importante de la fièvre en 48 à 72 heures.

La pathologie retrouvée chez les patients décédés durant une fièvre médicamenteuse montre de l'artérite et de la nécrose focale dans plusieurs organes.

5.1.3. Syndrome d'hypersensibilité:

5.1.3.1. Exemple clinique:

Une patiente de 33 ans se présente à l'urgence avec un tableau d'hémorragie sous-arachnoïdienne; en cours d'hospitalisation, elle présente des convulsions et se fait mettre sous dilantin. Quelques jours plus tard on opère son anévrisme, et la récupération générale est bonne, tandis qu'elle demeure avec certaines limitations des fonctions cérébrales supérieures et du langage qui récupèrent plus lentement. Elle a congé de l'hôpital avec dilantin TID.

Environ 1 mois après le début du dilantin, elle présente un rash cutané progressif qui débute au haut du corps et au visage, pour progresser vers le bas. Le dilantin est cessé. Le rash devient très sévère, et évolue vers l'érythrodermie, avec température importante à 40°C et multiples adénopathies. Parallèlement, elle développe une hyperéosinophilie à 5.000 et une baisse rapide de la fonction rénale qui la met en anurie et pour laquelle on débute une hémodialyse. Les lésions cutanées sont beaucoup moins inflammatoires, et sa peau desquame abondamment.

Une corticothérapie est amorcée à 25 mg de prednidone QID, alors que les transaminases commencent à augmenter à 2,000, puis 4,000. Après 24 heures de stéroïdes, la température cesse, l'hyperéosinophilie se corrige assez rapidement, la diurèse reprend à 1 litre en 24 heures, la créatinine cesse de grimper et aucune autre dialyse n'est nécessaire (elle en a eu 3 séances en tout). Après une semaine, la fonction rénale s'est nettement améliorée (créatinine qui passe de 500 à 200), les transaminases commencent à diminuer, la fièvre ne revient pas et la peau continue à s'améliorer lentement. Elle peut avoir son congé. Après 6 semaines, elle est complètement rétablie de sa réaction d'hypersensibilité, et on termine dans le mois suivant le sevrage de la prednisone.

5.1.3.2. Physiopathologie et expression clinique:

Ce syndrome apparaît en général de 2 semaines à 2 mois après le début du traitement, évolue sur plusieurs jours à semaines, et peut ressembler à une vasculite. Ce syndrome débute par un rash cutané et fièvre, souvent associé à une hépatite, de l'arthrite, des adénopathies, une éosinophilie et une néphrite interstitielle. Les médicaments les plus fréquemment en cause sont les anticonvulsivants ^{35 36 37} (dilantin ³⁸, carbamazépine ³⁹ et phénobarbital, et rarement l'acide valproïque ⁴⁰), les sulfamidés ⁴¹ et l'allopurinol ^{42 43}.

Les mécanismes immunologiques sous jacents sont mal connus. Le phénytoin, la carbamazépine et le phénobarbital sont métabolisés par le cytochrome P-450 en un métabolite d'oxyde d'arène, normalement détoxifié par une hydroxylase époxyde; cette enzyme semble hypofonctionnelle chez ceux qui développent le syndrome, laissant croire que ce métabolite en excès favorise la sensibilisation allergique.

5.1.4. Induction de l'autoimmunité:

Certains médicaments peuvent induire une maladie auto-immune systémique, par un mécanisme mal connu. Le syndrome le plus connu est le lupus-induit: il peut l'être par plusieurs médicaments différents. La d-pénicillamine elle, peut induire à elle seule plusieurs syndromes auto-immuns différents.

5.1.4.1. Lupus induit: ⁴⁴

Plusieurs médicaments peuvent induire une fabrication d'ANA chez un pourcentage de patients allant de 15% à 90%, et un lupus clinique chez un pourcentage variant de 1% à 30%. Parmi ces médicaments on retrouve: l'hydralazine, le procainamide, le chlorpromazine, l'isoniazid, les anticonvulsivants (diphénylhydantoin, carbamazépine, ethosuximide, acide valproïque), la quinidine, la d-pénicillamine et la sulfasalazine.

Les acétylateurs lents sont plus à risque de développer un lupus avec l'hydralazine et le procainamide. Ces deux mêmes médicaments inhibent la méthylation du DNA, favorisant alors l'expression des gènes.

5.1.4.2. Syndromes auto-immuns induits par la d-pénicillamine: ⁴⁵

Plusieurs syndromes auto-immuns se sont développés chez des patients recevant de la d-pénicillamine pour traiter une arthrite rhumatoïde, une maladie de Wilson ou une cystinurie. Parmi ces syndromes, on retrouve: la myasthénie grave, la polymyosite et la dermatomyosite, le lupus, le syndrome de Sjogren, la sclérodémie, le pemphigus et la pemphigoïde bulleuse, la glomérulonéphrite membrano-proliférative, le syndrome de Goodpasture, des cytopénies, la bronchiolite oblitérante, la thyroidite auto-immune et des anticorps anti-insuline.

Une sulfoxydation amoindrie de la d-pénicillamine a été associée avec la thrombocytopénie, l'atteinte rénale et les réactions dermatologiques. On a aussi rapporté une incidence accrue de ces réactions chez les patients HLA-DR3.

5.2. RÉACTION CUTANÉO-MUQUEUSE:

5.2.1. Généralisée:

5.2.1.1. Érythème polymorphe: ⁴⁶

Dans sa forme bénigne, érythème multifotme mineur, il n'y a que des lésions cutanées, sans atteinte muqueuse. Dans sa forme maligne, aussi appelée « syndrome de Stevens Johnson », il y a atteinte des muqueuses et des symptômes constitutionnels assez importants. Les lésions histopathologiques parfois des dépôts de C3, d'IgM et de fibrine dans les vaisseaux du derme superficiel, et un infiltrat mononucléaire, principalement composé de lymphocytes (surtout des CD 8), suggérant une réaction cytotoxique contre les cellules épidermiques.

Dans la forme mineure, on note un rash diffus papulaire, pouvant ressembler à de l'urticaire, avec lésions en cibles, et souvent du prurit; ces lésions évoluent sur 2 à 4 semaines, pouvant laisser des zones hyperpigmentées: la forme bénigne est plus souvent associée à une infection virale, particulièrement l'herpès simplex. Les réactions médicamenteuses sont le plus souvent associées à une forme plus sévère, avec symptômes systémiques, atteintes des muqueuses et lésions cutanées bullo-érosives. Les médicaments les plus souvent impliqués dans ces réactions sont: les sulfamidés, les anticonvulsivants, les barbituriques, la phénylbutazone, le piroxicam, l'allopurinol et les aminopénicillines. Le traitement nécessite, outre l'arrêt de médicament en cause, de hautes doses de stéroïdes.

5.2.1.2. **Dermite exfoliative:**

Ici encore il s'agit d'une réaction sérieuse, potentiellement fatale, caractérisée par un érythème et une desquamation très importante et généralisée. La fièvre, les frissons et les malaises sont souvent présents. Les pertes hydro-électrolytiques sont importantes et les surinfections sont fréquentes. La dermite exfoliative peut survenir comme complication de certaines dermatoses, en associations avec des lymphomes, leucémies et autres néoplasies, et aussi en réaction à certains médicaments (sulfamidés, pénicillines, barbituriques, anticonvulsivants, phénylbutazone, allopurinol et les sels d'or).

La dermite exfoliative peut apparaître dans l'évolution d'un rash médicamenteux peu sévère à son début. Aucun mécanisme immunologique précis n'a été identifié. Le traitement consiste en l'arrêt du médicament en cause et en la prise de corticostéroïdes.

5.2.1.3. **Nécrolyse épidermique:** ⁴⁷

5.2.1.3.1. **Exemple clinique:**

Un patient de 40 développe dans les 36 heures post opératoire d'une cholécystectomie, une réaction cutanée sévère, avec érythème et formation d'énormes bulles qui évoluent en quelques heures à quelques jours et desquament abondamment, laissant environ la moitié de sa surface corporelle sans protection épidermique, comme s'il s'agissait d'un grand brûlé. L'évolution de ce patient a été longue et souffrante et a nécessité 1 mois d'hospitalisation.

En questionnant à fond ce patient, on apprend que c'était la 3^e fois qu'il présentait un tel syndrome. La première fois, un syndrome d'intensité beaucoup moindre est survenu en post opératoire, après quelques jours. La seconde fois, ça survient dans les 48 heures suivant une gastroscopie. En révisant les dossiers de ces trois épisodes, on a pu identifier le phénobarbital comme étant le médicament qui a été pris avant chacune de ces réactions.

En quittant l'hôpital, le patient a été très explicitement informé de sa maladie, de sa gravité et du risque de décès s'il reprend un barbiturique. Il a été réévalué à 2 autres reprises en pré-opératoire pour son diabète, et en le questionnant à savoir s'il avait déjà présenté des réactions allergiques aux médicaments, il répondait qu'il n'en avait jamais présenté. Heureusement que l'interniste qui l'évaluait se souvenait de lui.

5.2.1.3.2. **Physiopathologie et expression clinique:**

La nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) induite par les médicaments est rare, plutôt fulminante, et potentiellement mortelle. Elle débute soudainement avec apparition de grandes lésions bulleuses et de nécrose épidermique, et de desquamation importante associée à des symptômes constitutionnels sévères (fièvre, asthénie, algie cutanée).

Sur le plan pathologique, il y a nécrose des kératinocytes, décollement au niveau de la membrane basale et perte de l'épiderme en entier. Les muqueuses respiratoires et digestives peuvent être affectées. Les complications sont les mêmes que celles des grands brûlés (pertes hydro-électrolytiques massives, infections). Les médicaments responsables de cette réaction sont principalement les sulfamidés, l'allopurinol, les barbituriques, le dilantin, la carbamazépine et certains AINS.

5.2.2. **Érythème noueux:** ^{48 49}

Il s'agit de lésions cutanées bien délimitées, constitué de nodules sous cutanés rouges, chauds et sensibles, affectant de façon généralement symétrique la région antérieure des 2

Allergo-vigilance médicamenteuse

jambes, mais pouvant aussi atteindre les cuisses et les avant-bras. On peut aussi rencontrer un léger fébricule, des arthralgies et des malaises. Le tableau clinique évolue en général sur une période de 3 à 6 semaines.

L'érythème noueux est souvent associé avec diverses conditions infectieuses, inflammatoires ou néoplasiques; il peut aussi être causé par la prise de sulfamidés, de bromure et les contraceptifs oraux.

5.2.3. Éruption médicamenteuse fixe: ^{50 51}

Il s'agit d'une lésion cutanée circonscrite qui apparaît au même endroit à chaque réintroduction du même médicament. La lésion varie de quelques mm à 30 cm. Il y a au début un oedème, suivi d'un érythème un peu induré; cette lésion peut être d'allure eczémateuse, urticarienne, vésicobulleuse, hémorragique ou nodulaire. En général il n'y a qu'une seule lésion, mais d'autres peuvent survenir avec des administrations subséquentes du même médicament.

La lésion apparaît entre 30 minutes à 8 heures après la réintroduction du médicament, et disparaît entre 2 à 3 semaines après son arrêt, en passant par un stade de desquamation et laissant une hyperpigmentation résiduelle. Les médicaments les plus souvent impliqués sont la phénolphthaléine, les barbituriques, les sulfamidés, la tetracycline et les AINS. Le diagnostic se fait cliniquement, et la guérison se fait spontanément. L'application d'un stéroïde topique peut aider.

5.3. RÉACTION VISCÉRALE:

5.3.1. Pulmonaire: ⁵²

La prise de médicaments peut engendrer des réactions avec infiltrat pulmonaire et syndrome restrictif, tel la pneumonie éosinophilique, la pneumonie interstitielle et la fibrose pulmonaire.

5.3.1.1. Pneumonie éosinophilique: ⁵³

Plusieurs médicaments, incluant les sulfamidés, la pénicilline, les AINS, le méthotrexate, la carbamazépine, le nitrofurantoin, le phénytoin, le cromoglycate sodique, l'imipramine et le L-tryptophane, peuvent engendrer un infiltrat pulmonaire avec une éosinophilie. Le patient se présente avec une toux sèche, des céphalées et malaises, une rhinite, de la dyspnée et un incomfort thoracique. L'arrêt du médicament entraîne généralement une résolution rapide.

Le nitrofurantoin et le méthotrexate peuvent aussi engendrer un tel syndrome avec un épanchement pleural.

5.3.1.2. Pneumonie interstitielle et fibrose pulmonaire:

On rencontre une inflammation pulmonaire lentement progressive associée à de la fibrose, ressemblant à une pneumonie d'hypersensibilité, avec l'utilisation de plusieurs médicaments, notamment l'amiodarone et les sels d'or, mais aussi plusieurs agents chimiothérapeutiques (aziathioprine, bléomycine, busulfan, chlorambucil, cyclophosphamide, hydroxyurée, melphalan, mitomycine, nitrosourée et procarbazine). Ces réactions sont souvent dépendant de la dose cumulative, et elles se présentent cliniquement par de la température, une toux sèche et une dyspnée progressive; on note un syndrome restrictif aux fonctions respiratoires et des infiltrats pulmonaires, et après l'arrêt du médicament, il reste souvent des séquelles.

5.3.1.3. Oedème pulmonaire non cardiogénique:

Allergo-vigilance médicamenteuse

Il s'agit d'un syndrome pulmonaire aigu, caractérisé par un œdème pulmonaire aigu et survenant souvent après la première dose du médicament. Pour cette raison il s'agit plutôt d'une réaction pseudo-allergique. Les médicaments en cause sont: l'hydrochlorothiazide, la cocaïne, l'héroïne, la méthadone, les salicylates à haute dose (supérieur à 40mg/dL), la mitomycine C et la cytosine arabinoside, et enfin les produits de contraste radiologiques.

5.3.2. Néphrite:

On peut rencontrer 3 types d'atteintes rénales médiées immunologiquement suite à la prise de médicament. Une glomérulonéphrite peut faire partie d'une maladie-sérique-like ou d'une vasculite; 10% des héroïnomanes présentent une glomérulonéphrite à l'autopsie; un syndrome de Goodpasture a déjà été causé par la d-penicillamine.

Un syndrome néphrotique a été rapporté avec les médicaments suivants: sels d'or, captopril, héroïne, AINS, pénicillamine, probénécide, et certains autres.

Une néphrite interstitielle aiguë a été rapportée avec les bêta-lactams (principalement la méthicilline), les AINS, le rifampin, les sulfamidés, le captopril, l'allopurinol, le méthyldopa, les anticonvulsivants, la cimétidine et le ciprofloxacine. Cliniquement on retrouve une insuffisance rénale aiguë souvent associée à de la fièvre, des arthralgies, un rash, une éosinophilie, une protéinurie. On retrouve des cellules T cytotoxiques dans l'interstice rénal.

5.3.3. Hépatite:⁵⁴

On peut rencontrer des atteintes hépatiques qui surviennent après une période compatible avec la phase de sensibilisation (1 à 4 semaines) et survenant plus rapidement lors de réexposition au même médicament, souvent associées à des manifestations de fièvre, rash cutané, éosinophilie, arthralgies et adénopathies: ces atteintes hépatiques sont hautement suggestives d'hépatite immune.

Ces atteintes peuvent être à prédominance cholestatique (phénothiazine, estolate d'érythromycine), cytotoxique (halothane, isoniazide, phénytoin, methyldopa, nitrofurantoin, allopurinol, sulfamidés) ou mixte, souvent avec granulomes (phénytoin, quinidine, sulfamidés, allopurinol, carbamazépine, méthyldopa, phénothiazine).

6. RÉACTIONS PSEUDO-ALLERGIQUES (OU ANAPHYLACTOÏDES):

Certaines réactions médicamenteuses ressemblent cliniquement à la réaction IgE médiée, mais ne sont pas médiées par le système immunitaire: on parle de réaction pseudo-allergiques. La réaction peut survenir à la première exposition, sans sensibilisation préalable^{55 56 57}.

Les réactions pseudo-allergiques peuvent être dues à une libération d'histamine (produits de contraste radiologiques, opiacés, certains antibiotiques et autres), au blocage de la cyclooxygénase (AAS et AINS) et à l'accumulation de kinine (inhibiteurs de l'enzyme de conversion et altéplase).

6.1. RÉACTION DUE À LIBÉRATION D'HISTAMINE:

La réaction pseudoallergique par libération d'histamine est causée par la dégranulation du mastocyte, mais sans la participation des IgE^{58 59}. Le médicament en cause induit par un mécanisme énergie dépendant et non cytotoxique, l'exocytose des granules contenant de l'histamine dans le liquide extra-cellulaire. Ceci entraîne une dilatation ds veinules, une augmentation de la perméabilité vasculaire, une contraction des muscles lisses et une stimulation

Allergo-vigilance médicamenteuse

des glandes muqueuses. La réaction peut survenir à la première exposition, sans sensibilisation préalable.

Certains médicaments sont reconnus comme pouvant causer une libération des médiateurs des mastocytes par un mécanisme non immunologique: il s'agit des produits de contraste radiologiques, de certains antibiotiques (vancomycine, polymyxine B et pentamidine), des opiacés, de la d-tubocurarine, de la protamine, du paclitaxel et d'autres polypeptides basiques (somatostatine, substance P et polypeptide intestinal vaso-actif).

6.1.1. Produits de contraste radiologique: ^{60 61}

6.1.1.1. Exemple clinique:

Un patient présente une urticaire au cours d'une coronarographie: son cardiologue lui dit alors qu'il est allergique à l'iode, et que par conséquent il ne peut plus prendre de fruits de mer, alors qu'il en a toujours pris sans trouble auparavant. Est-ce une recommandation justifiée?

"Allergie à l'iode", voilà un diagnostic qui apparaît souvent dans les dossiers médicaux, mais que signifie-t-il vraiment?

- * Que le patient ne peut pas manger de crustacés?
- * Qu'on ne peut nettoyer sa peau à la Proviodyne[®] ou à la Betadine[®]?
- * Qu'il y a un risque à lui faire passer une pyélographie ou une angiographie?

6.1.1.2. Incidences des réactions:

La fréquence des réactions adverses aux PCR conventionnels, de type ionique et hyperosmolaires (I et HY), est de 12% environ. Avec les nouveaux produits nonioniques et hypoosmolaires (NI et HO), la fréquence de ces réactions est environ 4 fois moindre (3%) ⁶².

Ces réactions peuvent être classifiées en trois catégories: légères (nausées, vomissements légers, urticaire léger, prurit et diaphorèse), modérées (faiblesse, vomissement sévère, urticaire important, oedème facial ou laryngé, bronchospasme léger) et sévères (oedème pulmonaire, arrêt respiratoire, chute sévère de la pression artérielle, arrêt cardiaque, perte de conscience ou convulsions) ⁶³.

Les réactions sévères surviennent chez 0.22% des patients recevant les PCR I et HY, et chez 0.04% chez ceux recevant les NI et HO. On estime le taux de décès à environ 1/40,000 (selon les études à grande échelle, les taux varient de 1/15,000 à 1/117,000).

6.1.1.3. Les différents produits:

La première utilisation de produit de contraste radiologique eut lieu en 1929 ⁶⁴: cette première génération de produits de contraste organiques étaient hyperosmolaires et contenaient 1 ou 2 atomes d'iode.

La seconde génération, de type I et HY, est apparue plusieurs années plus tard; elle était constituée d'un noyau benzène avec 3 atomes d'iode fixé étroitement aux positions 2, 4 et 6. Les positions 1, 3 et 5 étaient disponibles pour différentes substitutions (soit des cations tels le sodium, le calcium ou le magnésium, soit le sucre méglumine), faisant varier la solubilité et la viscosité. Ces produits ont été couramment utilisés depuis les 40 dernières années. Leur tonicité était 5 fois celle du plasma, et était nécessaire afin d'atteindre des concentrations d'iode suffisante pour bien opacifier les reins et les vaisseaux. Ces produits se nomment: sodium ou méglumine diatrizoate, sodium ou méglumine iohalamate, et méglumine iodipamide.

Allergo-vigilance médicamenteuse

Depuis les années 1980, une nouvelle génération de produit de contraste, non ionique et par conséquent hypoosmolaire, a été développée, et comprend les produits monomériques suivants: le métrizamide, l'iohexol, l'iopamidol et l'ioversol. Un cinquième agent, l'ioxaglate est un dimère ionique, qui possède cependant une osmolarité moindre car chaque molécule contient 6 atomes d'iode au lieu de 3, ce qui double sa radioopacité par molécule.

6.1.1.4. Mécanismes de la réaction:

Il existe encore plusieurs hypothèses pour expliquer ce type de réaction ⁶⁵.

6.1.1.4.1. théories de l'histamine:

Les PCR peuvent induire une libération d'histamine à partir des mastocytes et des basophiles, et l'injection peut produire des réactions similaires à celles observées lors d'injection I.V. de PCR. C'est l'hypothèse la plus populaire actuellement.

Les PCR peuvent aussi activer directement ou indirectement les systèmes du complément, de la coagulation, de la fibrinolyse et des kinines, et entraîner la libération de plusieurs médiateurs (histamine, leucotriènes, produits de dégradation du fibrinogène, enzymes lysosomiaux et bradykinine) pouvant être responsables des réactions observées avec les PCR. On a aussi proposé comme mécanisme l'inhibition de la cholinestérase, entraînant une augmentation de l'activité cholinergique, ce qui peut entraîner une vasodilatation, un bronchospasme, de l'urticaire, des troubles de rythme et des convulsions.

6.1.1.4.2. théorie du système nerveux central:

Enfin, la théorie de l'exposition du SNC aux PCR ⁶⁶ pourrait expliquer les réactions sévères et aiguës d'hypotension marquée ou d'arrêt cardiaque non associées à un bronchospasme ou à une réaction cutanée.

6.1.1.5. Approche thérapeutique:

6.1.1.5.1. lors de la réaction:

Au moment de la réaction, il faut traiter la réaction selon la gravité de celle-ci (**Tableau VI (6.1.1.4.1)**). Lorsqu'il s'agit d'une réaction légère, l'observation seule ou l'administration d'un antihistaminique est suffisant. Si la réaction est modérée, de l'oxygène et un bronchodilatateur en aérosol pour le bronchospasme, 5 à 10 mg de prochlorpérazine I.M. ou I.V. pour des nausées ou vomissements ou un antihistaminique pour une urticaire peuvent être suffisant; parfois, il faut administrer de l'épinéphrine à raison de 0.2 mg en sous-cutané, et ceci peut être répété aux 10 à 15 minutes (les doses de médicaments sont suggérées ici pour un adulte de poids moyen).

Pour une réaction plus sévère, il faut être prêt à un traitement plus agressif: pour une chute importante de la pression, il faut administrer de l'oxygène et des solutés I.V. à vitesse rapide, associé à une médication appropriée selon le cas; pour une crise convulsive, l'oxygène et du diazépam I.V. sont indiqués. L'arrêt cardio-respiratoire doit être traité de la façon habituelle. Une fois stabilisés, les patients ayant présenté une réaction sévère doivent être gardés en observation pour quelques heures, et parfois pour 24 heures ou plus.

6.1.1.5.2. identification du patient à risque:

Il est bien important d'identifier le patient à risque de présenter une réaction adverse aux PCR ⁶⁷ (**Tableau VII (6.1.1.4.2)**), car il existe certaines mesures de prophylaxie qui permettent de minimiser ces risques si on doit envisager à nouveau l'utilisation d'un tel produit.

Allergo-vigilance médicamenteuse

D'abord, il faut savoir que ces réactions sont plus fréquentes chez le patient qui est âgé de 20 à 50 ans, mais que si il y a réaction, les conséquences peuvent être plus fâcheuses après l'âge de 50 ans, car plus souvent ces patients sont moins en mesure de bien supporter une réaction anaphylactoïde sévère. Les patients ayant déjà souffert de réaction systémique antérieure à d'autres substances que les PCR, ont un risque 2 fois supérieur à la population en général, et ceux souffrant d'asthme ont un risque 5 fois supérieur. La prise de beta-bloqueur ne semble pas augmenter l'incidence des réactions pseudoallergiques, bien qu'il existe une certaine controverse à ce sujet, mais s'il en survient une, elle risque d'être plus sévère et de moins bien répondre au traitement. La voie d'administration pourrait influencer sur l'incidence de ces réactions: en effet, on a déjà rapporté une incidence diminuée de réaction anaphylactoïde si le PCR est injecté par voie intra-artérielle plutôt qu'intra-veineuse, mais ceci ne semble pas confirmé par une autre étude. Enfin, une réaction pseudo-allergique antérieure avec un PCR I et HY augmente ce risque de 3 à 8 fois.

Un test cutané avec le PCR n'a pas de valeur prédictive, et cette technique a été abandonnée il y a longtemps.

6.1.1.5.3. prophylaxie:

Il est important de rappeler qu'un service de radiologie doit toujours être équipé pour faire face à une éventuelle réaction systémique s'il utilise un PCR.

Pour un patient souffrant d'asthme ou de réaction allergique systémique antérieure à d'autres substances, on doit utiliser un PCR NI et HO (**tableau VIII (6.1.1.6)**). Pour un patient ayant déjà présenté une réaction antérieure d'intensité légère, l'utilisation d'un PCR NI et HO est considérée suffisante si le patient ne présente pas d'autre facteur de risque. Dans le doute, on est toujours mieux de traiter, tel que décrit au paragraphe suivant. Le coût d'un traitement est minime et à toute fin pratique sans risque; il a déjà été proposé par certains auteurs de traiter tous les patients devant subir un test avec PCR: cependant, avec la venue des nouveaux PCR NI et HO, ceci a été mis de côté.

Pour un patient ayant déjà présenté une réaction légère et présentant d'autres facteurs de risque (asthme, allergies systémiques antérieures), ou un patient ayant déjà présenté une réaction modérée, il est important de le traiter avec un antihistaminique et de la cortisone, d'utiliser un PCR NI et HO, et de cesser toute médication beta-bloquante, en autant que ce soit possible cependant. La prémédication seule diminue le risque de réaction pseudoallergique, variant de 17 à 35%, à 5 à 10%, et l'ajout d'un PCR NI et HO le diminue à moins de 1%.

Pour un patient ayant déjà présenté une réaction sévère, on doit songer à utiliser à une technique diagnostique alternative, ne nécessitant pas l'administration d'un PCR: si cela s'avère impossible, il faut procéder comme indiqué au paragraphe précédent.

6.1.1.6. Allergie réelle aux produits de contraste radiologique:

Il existe de très rares cas de dermatite de contact allergique aux produits de contraste radiologiques ⁶⁸, et il s'agit alors d'un phénomène complètement différent de la réaction pseudo-allergique décrite ci-haut.

6.1.1.7. Situation particulière:

Dans les dossiers médicaux, on retrouve souvent l'expression "allergie à l'iode" ^{69 70}, et la majorité des gens, incluant les médecins, ne peuvent distinguer entre une réaction pseudo-allergique aux PCR, une dermatite de contact à la Proviodyne® ou à la Béthadine® ⁷¹, et les réactions allergiques ⁷² et pseudo-allergiques ⁷³ aux fruits de mer. Bien entendu, "l'allergie à l'iode" comme tel n'existe pas: tous les individus présentant l'une ou l'autre de ces réactions puisent leur iode

Allergo-vigilance médicamenteuse

dans la nourriture sans avoir de réaction indésirable. L'iode est un atome essentiel à la vie, et les besoins minimaux quotidiens en iode sont de 50 µg ⁷⁴.

6.1.2. Antibiotiques:

6.1.2.1. Vancomycine:

La vancomycine est un dégranulateur non spécifique des mastocytes, pouvant entraîner un érythème cutané, mieux connu sous le nom de "red-man syndrome", et/ou une chute de pression.

6.1.2.1.1. chute de pression:

Après l'induction de l'anesthésie chez 116 patients en chirurgie cardiaque, on a observé que 25% des patients présentaient une hypotension, jugée sévère chez la moitié de ce 25%; 6% ont développé un red-man syndrome, dont 2 associé à l'hypotension et 1 associé à un bronchospasme ⁷⁵. On conclut dans cette étude que la prophylaxie périopérative avec de la vancomycine en chirurgie cardiaque entraîne un risque élevé de réaction hypotensive.

6.1.2.1.2. "red-man syndrome":

L'infusion de vancomycine à raison de 1000 mg en 1 heure, aux 12 heures pour 3 doses, a produit un "red-man syndrome" chez 9 des 11 sujets testés, alors que l'infusion de 500 mg en 1 heure, aux 6 heures pour 5 doses, n'a produit ce syndrome chez aucun de ces 11 sujets; le taux d'histamine sanguine s'est élevé lors de l'infusion rapide de 1000 mg, mais pas lors de l'infusion de 500 mg, et le taux d'histamine était proportionnel à la sévérité de la réaction ⁷⁶. Les tests d'allergie ne prédisent pas qui fera un red-man syndrome lors de la prise de vancomycine ⁷⁷.

Classiquement, on observe un érythème diffus lorsque l'infusion intraveineuse est trop rapide: parfois associée à un prurit, de l'angioedème, et occasionnellement une douleur thoracique, de la dyspnée et de l'hypotension. On pense que ce syndrome peut aussi se produire à l'occasion à la suite de la prise orale avec absorption rapide lors de pathologie intestinale ⁷⁸. On a aussi observé un rash maculopapulaire suite à l'administration orale de petite dose ⁷⁹.

Le rash peut survenir rapidement lors de l'infusion ou retardé après plusieurs jours de traitement; le risque de réaction est accru si le patient a moins de 40 ans, avec certains lots de vancomycine, et le risque de réaction tardive est accru si la durée de traitement est plus de 7 jours ⁸⁰.

On a déjà décrit un rash malgré infusion lente, aggravé par les narcotiques, et traité suivant un protocole rapide de désensibilisation ⁸¹.

6.1.2.1.3. réaction immunologique vraie:

Rarement on a observé une réaction d'allure allergique vraie, probablement IgE médiée ⁸², et une désensibilisation par voie intra-veineuse sur deux semaines a été réussie, alors qu'une désensibilisation en quelques heures a été un échec ^{83 84}. Un cas d'allergie suite à la vancomycine inhalée a été rapporté ⁸⁵.

On a aussi rapporté avec la vancomycine, un cas de vasculite ou de lupus-like syndrome ⁸⁶, quelques cas d'éruption cutanée bulleuse avec dépôt linéaire d'IgA ⁸⁷, deux cas d'épidermolyse toxique (un patient en insuffisance rénale terminale ⁸⁸, et un patient infecté par le virus du SIDA ⁸⁹), un cas de fièvre médicamenteuse ⁹⁰; enfin un cas de syndrome d'hypersensibilité retardé avec fièvre élevée, érythème multiforme, éosinophilie et tableau de néphrite interstitielle a été décrit suite à la prise quotidienne de vancomycine ⁹¹.

6.1.2.2. Polymyxine B:

Allergo-vigilance médicamenteuse

Cet antibiotique donne souvent une réaction pseudoallergique lorsqu'utilisé par voie intraveineuse. De nos jours, il est rarement utilisé en intra-veineux à cause surtout de sa néphrotoxicité,

6.1.2.3. **Pentamidine:**

La pentamidine et les autres diamidines (stilbamidine et promanidine) sont fréquemment responsables de réactions pseudoallergiques lorsqu'utilisées par voie intraveineuse ⁹². Les symptômes sont: un érythème facial, du prurit, de la tachycardie, une syncope, de la nausée, et de l'hypotension.

6.1.3. **Opiacés:** ⁹³

Les agents paucibasiques, tels les opiacés, sont souvent responsables de réactions pseudoallergiques. La réaction cutanée de papule et d'érythème due à la morphine a été rapportée dès 1927 par Lewis ⁹⁴. La codeine peut être utilisée à la place de l'histamine comme contrôle positif dans les tests d'allergie cutanée. Elle a un avantage sur l'histamine, car elle vérifie la capacité des mastocytes d'être dégranulés, en plus de vérifier la réponse cutanée à l'histamine libérée.

La morphine produit in vitro une dégranulation des mastocytes cutanés, mais pas des autres mastocytes, ni des basophiles. Cependant, le fentanyl, l'oxymorphone et le naloxone n'ont pas cet effet libérateur d'histamine sur les mastocytes cutanés in vitro.

La morphine, la codeine et la mépiridine ont des effets libérateurs d'histamine, tant en injection intradermique que par voie systémique, tandis que le fentanyl, le sufentanyl et la méthadone n'ont pas ces effets lorsque donnés par voie systémique.

6.1.4. **Paclitaxel:**

Une nouvelle classe d'agents antitumoraux, les taxanes, est utilisée depuis une dizaine d'années. Celle-ci est associée à un véhicule, l'huile de castor polyéthylée, le Cremophor EL. Cette huile favorise la libération directe d'histamine et est donc responsable de réactions pseudoallergiques, appelées dans la littérature oncologique, une réaction d'hypersensibilité ⁹⁵. Cette réaction est rapportée chez environ 10% des patients. Le Cremophor EL est aussi associé à la cyclosporine et à la vitamine K, et responsable de réactions pseudoallergiques.

Une prémédication, similaire à celle utilisée dans la préparation des patients ayant présenté une réaction pseudoallergique aux produits de contraste radiologique, est utilisée d'emblée avec une nette réduction de ces réactions pseudoallergiques ⁹⁶.

6.1.5. **Autres médicaments:**

6.1.5.1. **d-tubocurarine:**

On a décrit des réactions histaminiques, de type pseudoallergiques, aux relaxants musculaires de type nondépolarisants: elles ont été rapportées principalement avec l'atracurium, le mivacurium et la tubocurarine (**tableau IX (6.1.5.1)**). Il s'agit principalement de flushing, plus rarement d'hypotension et de sibillances. Cependant, de telles réactions avec des agents dépolarisants, tel la succinylcholine, sont très rares. On peut classer les relaxants musculaires avec des propriétés libératrices d'histamine dans l'ordre suivant: tubocurarine > metocurine > alcuronium, fazadinium, gallamine, succinylcholine > pancuronium ⁹⁷.

Allergo-vigilance médicamenteuse

Les agents fortement libérateurs d'histamine ne sont plus utilisés en clinique, afin d'éviter de telles réactions. Cependant, des allergies vraies, IgE-médiées, ont été rapportées avec les différents relaxants musculaires, principalement le suxaméthonium, puis le vécuronium^{98 99}.

6.1.5.2. **protamine:**

Il s'agit d'une petite protéine de 4500 de poids moléculaire, dérivée du sperme de saumon. Elle sert à neutraliser l'effet de l'héparine, et à retarder l'absorption de l'insuline.

On rencontre des réactions aiguës à l'injection intraveineuse de protamine: certaines sont légères (rash, urticaire et augmentation transitoire de la pression de l'artère pulmonaire), d'autres sévères (bronchospasme, hypotension, collapsus cardio-vasculaire et décès). Dans une étude prospective de 243 patients qui ont subi une chirurgie cardiaque, on a observé 10.7 % de réactions, dont 1.6 % étaient sévères¹⁰⁰. L'incidence des réactions est 40 fois supérieure chez les diabétiques recevant une insuline avec protamine (2.9% vs 0.07%)¹⁰¹.

Le mécanisme exact de telles réactions est mal connu: certaines réactions semblent IgE-médiées, d'autres semblent médiées via le complément¹⁰².

6.2. **RÉACTION DUE AU BLOCAGE DE LA CYCLO-OXYGÉNASE (AAS ET AINS):**

L'intolérance à l'AAS a d'abord été reconnue par Hirschenberg en 1902, trois ans seulement après la fabrication du médicament¹⁰³; en France on appelle syndrome de Widal le syndrome d'asthme et rhinite aggravé par l'AAS¹⁰⁴ et les AINS¹⁰⁵. En 1968, Samter a décrit le premier la triade classique de rhinite avec polyposé nasale, asthme et sensibilité à l'AAS; il a même décrit d'autres molécules, telles l'indométhacine et l'acide méfénamique comme responsables aussi de ces réactions.

L'AAS et les AINS peuvent donc produire une réaction d'asthme et de rhinite, de même que d'urticaire et angio-oedème, par un mécanisme impliquant le blocage de la cyclo-oxygénase, ce qui favorise la voie de la lyxoygénase. Les mastocytes des patients présentant une exacerbation asthmatique avec la prise d'AINS sécrètent d'emblée plus de médiateurs à partir de leurs granules, incluant de l'histamine et de la tryptase, et synthétisent plus de prostanoïdes (PGE₂, TXB₂) et de leucotriènes que les autres asthmatiques.

Les AINS bloquent la cyclooxygénase, responsable de la production des prostaglandines (PG) à partir de l'acide arachidonique¹⁰⁶, laissant la voie libre à une autre voie métabolique de l'acide arachidonique, la lipo-oxygénase, responsable de la production des leucotriènes (LT), dont la LTB₄, qui possède des propriétés chémoattractives, et les LTC₄, LTD₄ et LTE₄, qui produisent une bronchoconstriction prolongée et augmentent la sécrétion mucoïde. En plus ils augmentent la libération d'histamine et de tryptase.

Revoyons ensemble les différentes présentations cliniques de ces syndromes pseudo-allergiques¹⁰⁷.

6.2.1. **Exemple clinique:**

Nous sommes chez des amis et la fête ne fait que commencer: il est 19 h 30. Notre fille âgée de 12 ans nous appelle car la gardienne ne se sent vraiment pas bien, elle respire de plus en plus mal et ce, malgré la prise de son Ventolin ®. Elle a pris un Motrin ® il y a 2 heures pour une bursite de l'épaule.

En vingt minutes nous sommes de retour à la maison. Elle est cyanosée, a du mal à parler et se sent très faible. Tout de suite, on la transporte à la salle d'urgence la plus proche où de l'oxygène et du Ventolin ® en aérosol lui sont administrés. Les gaz artériels montraient un pH

légèrement inférieur à 7, la PO₂ était très basse et la PCO₂ très élevée. Après 15 minutes, elle est déjà beaucoup mieux. Elle est connue pour souffrir de rhinite chronique avec polypes, asthme et réaction à l'AAS.

Le lendemain matin, elle est complètement remise et elle a son congé: le médecin qui l'a soignée ne lui mentionne pas que sa réaction a été causée par le motrin.

6.2.2. Tableau clinique:

Il existe plusieurs familles d'AINS (**tableau X (6.2.1)**). Les réactions pseudo-allergiques aux AINS surviennent chez des individus affectés par deux types d'affection chronique sous-jacente: respiratoire, sous la forme de rhinite et sinusite, polypes nasaux et d'asthme; cutanée, sous la forme d'urticaire, avec ou sans angioedème^{108 109}.

6.2.2.1. Respiratoire:¹¹⁰

Généralement cette maladie apparaît chez les adultes, rarement chez les enfants. Elle affecte principalement les personnes sans antécédents respiratoires, ou parfois aussi présentant déjà une maladie atopique. Elle commence comme un rhume, mais qui persiste et s'aggrave progressivement, et peut évoluer vers une pansinusite purulente. Très souvent, la réaction inflammatoire affecte aussi les bronches et se présente sous un tableau asthmatique (**tableau XI (6.2.1.1)**).

Tant qu'on n'a pas d'épisode d'exacerbation de l'asthme ou de la rhino-sinusite (ou les deux) après la prise d'un AINS, on ne peut différencier cette forme de syndrome respiratoire des autres formes allergiques ou non allergiques. Cette maladie nécessite presque constamment un traitement par stéroïdes inhalés, et souvent par voie systémique.

Indépendamment du syndrome de Widal, on observe une aggravation du bronchospasme chez un bon nombre d'asthmatiques lorsqu'ils prennent un AINS. On ne peut se fier à l'anamnèse seule pour dépister ces patients, car certains n'ont jamais fait la corrélation clinique entre l'ingestion d'AINS et l'exacerbation de leur asthme, et d'autres ne prennent jamais d'AINS. Cependant, au cours d'études où on a fait ingérer de l'AAS aux asthmatiques, en suivant un protocole de provocation, on a retrouvé 10 à 20% de ces patients qui y étaient sensibles. Cette prévalence d'asthmatiques sensibles aux AINS augmente jusqu'à 30 à 40% si on sélectionne une population d'asthmatiques ayant aussi une rhinosinusite chronique ou des polypes. Enfin, elle peut atteindre 65 à 97% si on sélectionne une population d'asthmatiques qui nous rapportent une histoire d'exacerbation antérieure aux AINS.

Il est à noter cependant que de rares patients présentent une amélioration de leur asthme avec la prise d'AAS¹¹¹.

6.2.2.2. Cutanée:¹¹²

L'AAS ou les AINS peuvent provoquer, chez des patients porteurs d'urticaire chronique idiopathique, une poussée d'urticaire aigu avec ou sans angio-oedème; celle-ci peut avoir été provoquée par ingestion, inhalation, instillation conjonctivale ou rectale, de n'importe lequel de ces produits. Chez ces patients, on prévendra les exacerbations aiguës de leur urticaire en évitant les AINS, mais cela n'affectera en rien l'évolution de leur urticaire chronique.

Souvent, on note à l'anamnèse que ces patients prenaient des AINS avant de faire de l'urticaire et cela, sans problème, et souvent aussi c'est le cas en phase d'accalmie de leur urticaire chronique.

Chez les patients atteints d'urticaire chronique, la prévalence de l'exacerbation urticarienne ou angio-edémateuse lors d'une provocation à l'AAS varie entre 20 et 30%.

6.2.3. Mécanismes responsables de ces réactions: ¹¹³

Il semble impossible que la réaction à l'AAS et aux différents AINS puisse avoir une base immunologique, étant donné la grande diversité dans la structure chimique de ces différentes familles d'AINS. En effet, chaque individu présentant une réaction à un AINS va réagir de façon identique avec tous les AINS. On se retrouve donc en face d'une réaction pseudo-allergique, qui ne semble pas médiée par le complément ¹¹⁴ ni via les récepteurs bêta-adrénergiques ¹¹⁵.

Les mastocytes des patients présentant une exacerbation asthmatique avec la prise d'AINS sécrètent d'emblée plus de médiateurs à partir de leurs granules, incluant de l'histamine et de la tryptase, et synthétisent plus de prostanoïdes (PGE₂, TXB₂) et de leucotriènes que les autres asthmatiques.

Les AINS bloquent la cyclooxygénase, responsable de la production des prostaglandines (PG) à partir de l'acide arachidonique ¹¹⁶, laissant la voie libre à une autre voie métabolique de l'acide arachidonique, la lipo-oxygénase, responsable de la production des leucotriènes (LT), dont la LTB₄, qui possède des propriétés chimotactiques, et les LTC₄, LTD₄ et LTE₄, qui produisent une bronchoconstriction prolongée et augmentent la sécrétion mucoïde. En plus ils augmentent la libération d'histamine et de tryptase. (schéma A (6.2.2)).

6.2.4. Approche clinique:

6.2.4.1. Prophylaxie: ^{117 118}

Il est important de savoir si les patients ont observé un effet des AINS sur leur asthme, en particulier ceux atteints de rhinosinusite chronique, surtout s'ils ont des polypes; si c'est le cas, il est important de les mettre en garde à ce sujet afin qu'ils banissent ces médicaments. Il est aussi prudent de recommander aux asthmatiques avec rhinosinusite chronique, surtout avec des polypes, d'éviter ces médicaments, car ils présentent peut-être une réaction moins sévère et subclinique. Ils risquent plus aussi d'avoir éventuellement une aggravation de leur asthme. Il en est de même pour les patients atteints d'urticaire chronique, surtout s'ils ont déjà observé une détérioration de leur condition avec la prise d'AINS.

Le traitement du syndrome respiratoire est le même que celui de la rhinite et de l'asthme en général; il faut cependant noter que ces patients ont plus souvent besoin de stéroïdes topiques ou systémiques: la majorité doivent même prendre, de façon constante, des stéroïdes en inhalation nasale ou bronchique.

6.2.4.2. Provocation:

Chez certains patients, un test de provocation à l'AAS ¹¹⁹ peut être envisagé, pour infirmer ou confirmer une réaction aux AINS, avant d'entreprendre un traitement prolongé, soit en prévention thrombotique, soit en thérapie anti-inflammatoire.

6.2.4.3. Désensibilisation:

Il est possible de désensibiliser un patient à l'AAS s'il présente un tableau respiratoire ¹²⁰, mais ce traitement est inefficace pour un tableau urticarien. L'indication peut être la nécessité d'un traitement prolongé, soit en prévention thrombotique pour des phénomènes artériels, soit en thérapie anti-inflammatoire pour une condition inflammatoire chronique, telle une arthrite, bien que dans ce dernier cas, les àAINS de type cox2 semblent plus sûres.

Celle-ci doit se faire en milieu hospitalier, sous étroite surveillance médicale, et elle dure souvent deux à trois jours. Les résultats sont fréquemment excellents, mais il faut se rappeler

Allergo-vigilance médicamenteuse

qu'on ne doit pas interrompre le traitement plus de 48 heures, sinon le risque de réaction asthmatique réapparaît progressivement, et il revient à son plein potentiel en moins d'une semaine ¹²¹.

Elle peut aussi être indiquée s'il y a échec à l'approche clinique habituelle avec médication anti-inflammatoire (stéroïdes à doses incommodes) ou échec chirurgical (plusieurs polypectomies ou drainages sinusaux): dans ces cas, on peut observer une amélioration du tableau respiratoire qui persiste tant que la prise de l'AAS continue ¹²². Il a été démontré que la désensibilisation à l'AAS diminue de façon substantielle le degré d'hyperréactivité bronchique à la LTE₄ présente chez les patients sensibles à l'AAS, mais non présente chez les autres asthmatiques ¹²³.

6.2.5. AINS de type cox-2:

Actuellement il existe sur le marché deux médicaments qui ont la propriété d'inhiber préférentiellement la cyclooxygénase 2 (cox-2), et très peu la cyclooxygénase 1 (cox-1): il s'agit du célécoxib (Célébrex ®) et rofécoxib (Vioxx ®).

La cox-1 se retrouve dans plusieurs cellules chez les mammifères, tandis que la cox-2 n'est induite que dans une réaction inflammatoire. C'est l'inhibition de la cox-1 qui serait à l'origine des réactions pseudoallergiques aux AINS.

Il semble que les patients présentant une pseudoallergie aux AINS seraient moins sensibles aux inhibiteurs spécifiques à la cox-2, mais il existe peu de données cliniques à ce sujet pour se prononcer de façon définitive. Yoshida et al ont fait ingérer 200 mg de célécoxib à 17 patients présentant de l'asthme induit par l'AAS, et aucun n'a présenté de réaction: ceci tend à démontrer que l'inhibition de la cox-2 n'est pas impliquée dans ces réactions, et qu'un inhibiteur sélectif de la cox-2 semble sécuritaire chez ces patients ¹²⁴. Dahlen et al ont fait de même avec 27 patients, et aucun n'a réagi ¹²⁵. Szczeklok et al. ont fait une étude similaire en faisant ingérer du rofécoxib à 12 patients, et aucun n'a réagi ¹²⁶: en plus ils n'ont observé aucun changement dans les taux urinaires de LTE₄ et de PGF₂. Enfin, Stevenson et Simon ont fait de même avec 60 patients, qui ont ingéré 25 mg de rofécoxib, et aucun n'a réagi ¹²⁷.

Il est à noter que ces 4 études ont été faites chez des asthmatiques qui ont démontré une exacerbation de leurs symptômes avec de l'aspirine, et qu'à date aucune étude similaire n'a été publiée chez les patients ayant présenté une exacerbation de leur urticaire avec l'aspirine.

6.2.6. Allergie vraie aux AINS: ¹²⁸

L'allergie réelle à l'AAS et aux AINS demeure cependant un phénomène beaucoup plus rare et obscur: toutefois, certaines observations cliniques font fortement soupçonner son existence. Il semble même logique de croire qu'on puisse être allergique à certaines familles d'AINS, sans présenter de réactions aux autres familles.

Quelques patients vont faire l'expérience de réactions anaphylactoïdes lorsqu'ils sont exposés à l'AAS ou à un AINS spécifique; l'ingestion d'autres AINS, n'induit pas chez eux de réactions, et par ailleurs ils n'ont aucune histoire d'asthme ou d'urticaire chronique.

6.2.7. Autre médicaments inhibant faiblement la cyclooxygénase:

Les médicaments analgésiques ayant une faible activité anti-cyclo-oxygénase, tels que l'acétaminophène ou le salsalate, n'induisent que très rarement ces syndromes pseudoallergiques et, dans ces cas, il en faut une assez forte dose.

6.3. RÉACTION DUE À L'ACCUMULATION DE KININES:

Enfin, les IEC et l'altéplase semblent agir par un mécanisme d'accumulation des kinines. Les IEC bloquent l'enzyme de conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, qui est aussi la kininase II, qui dégrade la bradykinine: ceci a pour effet d'augmenter la demie-vie de la bradykinine. L'altéplase, elle, est une protéase sérique qui peut affecter le complément et la voie des kinines¹²⁹: elle scinde le plasminogène en plasmine; la plasmine scinde la fibrine agrégée en thrombus, et aussi active le complément et le facteur XII ou facteur de Hageman, qui active la voie des kinines, induisant la formation de la bradykinine.

6.3.1. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion:

6.3.1.1. Exemple clinique:

Une femme de 65 ans se présente à la salle d'urgence avec un angioedème important de la langue. Quelle en est la cause la plus probable?

Bien entendu, il faut vérifier les causes de l'angioedème, tels que l'allergie médicamenteuse ou alimentaire, l'absence d'inhibiteur de la C1 estérase (C1 INH) qui inhibe la phase initiale d'activation du complément et l'angio-edème chronique idiopathique. Mais il faut aussi penser à une réaction à un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC).

6.3.1.2. Présentation clinique:

Avec l'utilisation de plus en plus fréquente des IEC, on assiste à une incidence accrue de réactions pseudo-allergiques, dont les principales manifestations sont la toux, et l'angioedème¹³⁰¹³¹, et la cause la plus fréquente de l'angio-edème isolé dans la sphère ORL, à partir de 60 ans¹³²¹³³.

6.3.1.2.1. Toux:

C'est la plus fréquente réaction respiratoire indésirable rapportée avec les IEC, mais on a aussi rapporté quelques cas de bronchospasme et de dyspnée¹³⁴. On rapporte aussi une augmentation significative de la réactivité bronchique chez les asthmatiques sous IEC¹³⁵. L'incidence de la toux due aux IEC peut varier de 5% à 20%, selon les études.

Parfois la toux est assez grave ou incapacitante pour justifier l'arrêt du médicament. En général, elle survient dans les premiers jours du traitement, et cesse quelques jours après l'arrêt de celui-ci, mais on a aussi observé des cas où elle commençait après quelques mois de traitement et il fallait parfois un mois avant qu'elle ne disparaisse après l'arrêt de ce dernier.

La toux due aux IEC est rebelle aux traitements habituels. Si le médecin ne reconnaît pas la prise d'IEC comme possible cause de la toux de son patient, il risque de le soumettre à une investigation importante et inutile.

6.3.1.2.2. Angio-oedème:

C'est une manifestation secondaire relativement rare lors de la prise d'un IEC mais, à cause du risque d'atteinte pharyngée, il faut cesser la médication. Cet angioedème semble avoir une prédilection pour la sphère ORL, atteignant souvent les lèvres, les joues, la langue et malheureusement aussi le pharynx et le larynx, ce qui peut provoquer la suffocation¹³⁶. Il peut parfois toucher d'autres régions du corps, incluant les extrémités, les organes génitaux externes et parfois le tractus digestif. L'épisode d'angioedème, lorsqu'il est grave, s'installe en quelques heures et peut durer jusqu'à 48 à 72 heures, parfois plus. Il ne répond pas toujours au traitement habituel à base d'adrénaline (dans le cas de l'oedème laryngé), d'antihistaminiques et de corticostéroïdes¹³⁷.

Allergo-vigilance médicamenteuse

La prise d'un IEC est la cause la plus fréquente de l'angio-œdème isolé dans la sphère ORL, à partir de 60 ans ¹³⁸. On le rencontre chez environ 0.1 à 0.2% des patients qui prennent des IEC ¹³⁹. Il survient la plupart du temps peu après la prise du premier comprimé ou durant la première semaine du traitement (dans 60% des cas), mais peut aussi survenir de façon sporadique en cours de traitement ¹⁴⁰, et ce même après plusieurs semaines ou mois de celui-ci ¹⁴¹. Lorsque l'angio-œdème survient tardivement et de façon sporadique, il est rare que le médecin songe à l'IEC.

6.3.1.3. Mécanismes de la réaction:

Plusieurs hypothèses ont été suggérées, mais la plus acceptée actuellement est l'accumulation de bradykinine ¹⁴². D'autres mécanismes tels l'induction d'autoanticorps spécifiques ou l'inhibition du C1INH ont aussi été proposés. Il ne s'agit cependant pas, à proprement parler, d'une réaction allergique.

6.3.1.3.1. Accumulation des kinines:

L'enzyme de conversion (appelé aussi kininase II) vient dégrader la bradykinine formée et la substance P. L'IEC amène une accumulation de la bradykinine qui peut provoquer la toux chez certaines personnes, de même qu'un angio-œdème similaire à celui qui est héréditaire. La bradykinine a des effets pro-inflammatoires et vasodilatateurs. Elle altère la perméabilité vasculaire, et la substance P cause la vasodilatation, l'hypotension et le flushing (**schéma B (6.3.1.2.1)**).

6.3.1.3.2. Ressemblance clinique avec un angio-œdème dû à une absence d'inhibiteur de la C1 estérase (C1 INH):

Dans cette forme d'angio-œdème, les crises sont sporadiques et, lorsqu'elles sont graves, elles s'installent en quelques heures et durent 48 à 72 heures, parfois plus. En général, cet angio-œdème ne répond que peu ou pas à l'adrénaline ou aux autres traitements habituels tels les antihistaminiques ou les corticostéroïdes. Les crises atteignent les muqueuses bucco-pharyngées, le visage, les extrémités, les organes génitaux externes et, assez souvent, le tube digestif.

Le C1 INH inhibe la phase initiale de l'activation du complément et aussi de la production des kinines, en plus d'inactiver le C1 activé, les facteurs XII et XIa de la coagulation, la kallikréine et la plasmine ¹⁴³. Ici on se retrouve face à une augmentation des kinines due à leur production accrue plutôt qu'à une diminution de leur catabolisme, ce qui est le cas avec les IEC. L'effet synergique de cette condition avec la prise d'un IEC est déjà connu ¹⁴⁴.

6.3.1.4. Situations cliniques particulières:

La circulation extracorporelle de sang dans des membranes chargées négativement peut engendrer une réaction anaphylactoïde (hypotension et flushing), par activation du facteur XII et fabrication de bradykinine. Ceci est particulièrement vrai si le patient est traité avec un IEC, car l'enzyme de conversion (ou kininase II) vient dégrader la bradykinine ¹⁴⁵; on a observé des taux de bradykinine jusqu'à 100 fois supérieurs à la normale dans de telles conditions.

L'hémodialyse peut être associée à des réactions anaphylactoïdes ¹⁴⁶, particulièrement chez le patient utilisant un dialyseur en copolymère AN 69 ¹⁴⁷. Il en est de même d'une aphérèse suivie d'une infusion rapide d'albumine ¹⁴⁸, et encore plus particulièrement s'il y a prise d'inhibiteur de l'enzyme de conversion.

Il est aussi possible que l'utilisation d'alteplase, un activateur recombiné du plasminogène tissulaire, augmente l'incidence d'angio-œdème chez les patients prenant un IEC ¹⁴⁹; dans leur série de 105 cas, 2 ont présenté un angio-œdème de la langue, dont un en est décédé.

6.3.1.5. **Traitement:**

En phase aiguë d'œdème laryngé, il faut intuber le patient ou lui faire une trachéotomie s'il ne répond pas rapidement à l'adrénaline.

Il s'agit d'éviter les IEC chez les patients qui ont un angioedème (surtout à cause du risque d'œdème laryngé), car continuer l'IEC augmente de beaucoup l'incidence de nouvel épisode d'angioedème¹⁵⁰. Il s'agit aussi d'éviter les IEC chez les patients qui ont une toux trop grave qui leur est attribuable. Il faut aussi l'éviter chez les patients atteints d'un déficit en C1 INH, et être prudent avec ceux dont l'angio-œdème vient d'une autre cause.

Si un effet anti-angiotensine II est désiré chez un patient présentant une réaction pseudoallergique à un IEC, l'utilisation d'un bloquant du récepteur I de l'angiotensine II, le losartan (Cozaar®), ne semble pas engendrer de réaction pseudoallergique, ce qui renforce l'hypothèse selon laquelle l'accumulation de bradykinine est responsable de ces réactions, étant donné que le losartan n'influe pas sur le métabolisme de la bradykinine¹⁵¹. Cependant, cette prétendue sécurité face aux réactions d'angio-œdème est déjà mise en doute, car des cas ont été rapportés¹⁵².

6.3.1.6. **Réactions de type allergique attribuables aux IEC:**

On peut rencontrer des éruptions cutanées maculopapuleuses attribuables aux IEC. Celles-ci peuvent s'atténuer spontanément en continuant le traitement, ou répondre à une diminution de la dose. Rarement une éruption cutanée plus grave peut survenir et nécessiter un arrêt du médicament¹⁵³.

6.3.2. **Altéplase:**

L'altéplase fait partie de la seconde génération des agents thrombolytiques. Il s'agit d'une protéase sérique, qui se fixe à la fibrine et active le plasminogène fixé; cette protéase a peu d'effet sur le plasminogène circulant, donc peu d'effet d'activation de la fibrinolyse systémique. Cependant ce produit, dérivé par technologie de recombinaison du DNA, est dispendieux. L'altéplase (t-PA, Activase) et la prourokinase (scu-PA) en sont les prototypes.

On rapporte en 1990, 0.2 % de réaction allergique à l'altéplase, comparé à 1.7% avec la streptokinase¹⁵⁴. Cependant, dans cette étude portant sur plus de 20,000 patients, on ne spécifie pas la nature de ces réactions (allergiques vs pseudoallergiques).

6.3.2.1. **Réaction anaphylactique:**

Un seul cas de réaction anaphylactique IgE-médiée est rapporté, et c'est dans le traitement d'un ACV¹⁵⁵. Ce genre de réaction devrait être extrêmement rare, étant donné que l'altéplase est un analogue de la thromboplastine tissulaire.

6.3.2.2. **Réaction anaphylactoïde:**

Par contre, quelques cas isolés de réaction anaphylactoïde ont été rapportés, principalement des angioedèmes. Ces réactions ont été décrites dans le traitement des infarctus du myocarde, des ACV et des thrombophlébites.

6.3.2.3. **Mécanisme invoqué pour expliquer la réaction anaphylactoïde:**

6.3.2.3.1. **Voie des kinines:**

Allergo-vigilance médicamenteuse

Cette voie apparaît être le dénominateur commun de plusieurs mécanismes d'angio-oedème. L'accumulation de bradykinine semble commun à tous les mécanismes décrits ci-dessous. La bradykinine a des effets pro-inflammatoires et vasodilatateurs, en altérant la perméabilité vasculaire.

L'altéplase est une protéase sérique qui peut affecter le complément et la voie des kinines¹⁵⁶. L'altéplase scinde le plasminogène en plasmine; la plasmine scinde la fibrine aggrégée en thrombus, et aussi active le complément et le facteur XII ou de Hageman, qui active la voie des kinines, induisant la formation de la bradykinine. La prise d'IEC peut prolonger la demie-vie de la bradykinine, en inhibant la kininase 2, qui dégrade la bradykinine. (schéma C (6.3.2.3.1) .

6.3.2.3.2. Autres mécanismes:

Chaque vial d'altéplase contient 3.5 g de L-arginine, pouvant stimuler la synthétase endothéliale d'oxyde nitrique (eNOS). Il est aussi possible d'avoir une activation du complément, via la plasmine¹⁵⁷. Enfin, comme angioedème ipsilatéral à ACV, la dysautonomie pourrait expliquer cela.

6.3.2.4. Recommandations: (tableau XII (6.3.2.4)

Il faut être prudent en utilisant l'altéplase chez un patient qui prend déjà un IEC ou un bloqueur de l' AT2, qui a un déficit en C1INH ou qui souffre d'un angio-oedème d'autre cause, ou d'une maladie autoimmune systémique, telle un lupus, car le risque d'angio-oedème est augmenté. Si le patient prend un bêta bloqueur, il y a risque d'anaphylaxie plus sévère et risque de réponse inadéquate à adrénaline.

Si on décide d'utiliser l'altéplase, il est recommandé de vérifier la langue et gorge du patient 30 minutes et 1 heure après l'injection d'altéplase; il faut être prudent avec l'adrénaline, car le patient ne coagule plus; l'intubation peut être à considérer, mais il y a risque de saigner; enfin, les stéroïdes, l'adrénaline et les antihistaminiques ne sont pas toujours efficaces dans ces cas.

7. APPROCHE DIAGNOSTIQUE:

7.1. HISTOIRE DÉTAILLÉE:

Souvent on doit donner notre avis sur une réaction antérieure, et l'histoire précise de la réaction, incluant les signes et symptômes, les anomalies de laboratoire, le diagnostic clinique précis retenu, et la chronologie des symptômes par rapport à la chronologie de la prise des médicaments, sont importants.

Si on est appelé à évaluer une réaction allergique en cours de développement, il est beaucoup plus facile d'obtenir ces renseignements. Un examen clinique assez détaillé doit être fait, incluant la prise des signes vitaux, l'examen de la peau et des muqueuses, des articulations, des voies respiratoires, du coeur, du foie et de la rate et des ganglions lymphatiques.

Avec ces renseignements et une connaissance de base des mécanismes immunologiques impliqués, de la fréquence des réactions et des types de réactions pouvant être rencontrés avec chaque médicament, on peut souvent arriver à identifier le médicament en cause, ou à identifier le ou les plus suspects quand plusieurs médicaments sont utilisés en même temps.

7.2. SYMPTÔMES ET EXAMEN PHYSIQUE:

La présentation clinique (symptômes et signes) et les anomalies de laboratoire sont importants dans le diagnostic de l'allergie médicamenteuse.

Allergo-vigilance médicamenteuse

L'apparition rapide d'urticaire et/ou d'angioedème, de bronchospasme, de symptômes digestifs (crampes, nausées et vomissements, diarrhées) ou d'hypotension sont caractéristiques d'une réaction de type I. Dans une réaction de type II, associée à une cytotoxicité, on rencontre des anomalies hématologiques (thrombocytopénie autoimmune, anémie hémolytique avec test de Coombs positif, leucopénie). Dans une réaction de type III, on retrouve souvent de la température, des adénopathies, un rash avec ou sans purpura et de l'arthrite; on peut aussi retrouver une hépatite et une néphrite interstitielle. Les manifestations se limitant habituellement à la peau, sous forme de rash vésiculaire ou eczématoïde, sont très suggestifs de réaction de type IV. Les syndromes allergiques de nature imprécise ont chacune leur tableau clinique particulier, tel que décrit dans la section qui leur est attribuée.

L'examen physique d'un patient présentant une réaction médicamenteuse doit inclure la prise des signes vitaux, et un examen de la peau, des articulations, de l'appareil respiratoire et cardio-vasculaire, des aires ganglionnaire, de la rate et du foie.

7.3. ANALYSES COMPLÉMENTAIRES:

Dépendamment de la réaction en cours, elles peuvent inclure une formule sanguine complète, des transaminases, une créatinine et une analyse d'urine. Un test de Coombs, une recherche de complexes immuns circulants, une électrophorèse des protéines, des ANA et un facteur rhumatoïde peuvent aussi être indiqués.

7.4. TESTS DIAGNOSTIQUES: ¹⁵⁸

Les tests diagnostiques permettant d'identifier le médicament en cause de la réaction allergiques peuvent se retrouver dans l'une des 3 catégories suivantes: les tests cutanés en scarification ou en intradermoréaction et les tests par application cutanée (patch test), les tests in vitro, et les tests de provocation.

7.4.1. tests d'allergie:

Les tests d'allergie ont un rôle important dans l'évaluation des allergies IgE-médiées à la pénicilline; comme la majorité des patients perdent leur sensibilité à la pénicilline avec les années, l'identification des patients qui ont des tests négatifs à la pénicilline nous permet d'identifier les patients à faible risque de présenter une réaction IgE médiée à cet antibiotique. Ils peuvent aussi être utilisés pour d'autres médicaments tels les enzymes (streptokinase, chymopapaine), les hormones protéiniques (insuline, calcitonine...), certains vaccins, avec une bonne valeur prédictive, et avec une valeur prédictive moindre pour des médicaments comme les relaxants musculaires et le thiopental.

Des tests par application cutanée peuvent être faits dans les cas de dermatite de contact due à une médication.

7.4.2. tests in vitro:

Il existe des tests in vitro pour doser les IgE spécifiques à certaines molécules médicamenteuses. On peut aussi faire des tests de stimulation lymphocytaires dans certains laboratoires.

7.4.3. tests de provocation: ¹⁵⁹

Pour plusieurs médicaments dont nous ne disposons pas de tests d'allergie spécifique, un test de provocation peut être envisagé si on a vraiment besoin d'un médicament, et si la réaction n'était pas trop sévère. Il existe différents protocoles de ces tests.

8. APPROCHE THÉRAPEUTIQUE:

8.1.1. EN PHASE AIGUE:

Il faut cesser le médicament en cause, à moins que celui-ci soit essentiel et que la réaction ne soit pas trop sévère, tel un rash cutané, une hyperéosinophilie simple, une maladie sérique contrôlable, une urticaire; dans ces cas, il faut assurer un suivi assez rapproché du patient afin de dépister précocément une évolution défavorable vers un syndrome plus sévère. Par ailleurs, les antihistaminiques, associés à un AINS et parfois des stéroïdes peuvent être ajoutés.

8.1.2. SI ON DOIT RÉUTILISER LE MÉDICAMENT:

Dans plusieurs cas, si le médicament est essentiel, sans alternative vraiment valable, une désensibilisation rapide peut être faite en milieu hospitalier avec les ressources appropriées. Ceci est particulièrement vrai pour les réactions IgE-médiées ou suspectées de l'être.

Une désensibilisation sur une période plus prolongée, quelques jours à 1 mois peut être entreprises quand l'indication est importante et moins urgents (ex: sulfamidés chez sidatique ayant présenté un rash antérieur).

Une épidermolyse toxique, un syndrome de Stevens Johnson, une dermite exfoliative, un syndrome d'hypersensibilité, une vasculite représentent des contre-indication quasi absolues à de telles approches.

9. CONCLUSION:

Voici la fin de cette succincte et concise revue sur l'allergie médicamenteuse, basée sur le squelette des mécanismes immunopathologiques pour les réactions allergiques, et pharmacopathologiques pour les réactions pseudoallergiques.

Il existe aussi des articles de revue qui parlent spécifiquement des réactions allergiques et pseudoallergiques à certaines classes de médicaments. Voici quelques références supplémentaires.

Beta-lactams ¹⁶⁰;
 pénicillines ¹⁶¹
 céphalosporines ¹⁶²
Sulfamidés ¹⁶³
Anesthésiques ¹⁶⁴
AAS et AINS ¹⁶⁵
Produits de contraste radiologiques ¹⁶⁶
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion ¹⁶⁷

TABLEAU I (2): CLASSIFICATION DES RÉACTIONS ADVERSES AUX MÉDICAMENTS: ¹⁶⁸

Réactions adverses prévisibles:

Surdosage

Effet associé:

à expression immédiate

à expression retardée

Effet secondaire:

en relation avec le médicament

en relation avec la maladie

Interaction médicamenteuse

Réactions adverses non prévisibles:

Intolérance

Idiosyncrasie

Réaction allergique

Réaction pseudo-allergique

TABLEAU II (3.1): ALLERGÈNES MÉDICAMENTEUX:

Antigènes complets:

Hormones polypeptidique:

insuline

Enzymes:

chymopapaine

streptokinase

Antitoxines et sérums antilymphocytaires

Extraits d'organes:

ACTH, autres hormones

Vaccins

Haptènes:

Antibiotiques:

Bêta-lactams: pénicilline, céphalosporines

Sulfamidés (incluant certains hypoglycémifiants et les diurétiques thiazidiques)

Antituberculeux

Autres antibiotiques

Anticonvulsivants

Allopurinol

Relaxants musculaires

Thiopental

Wellbutrin

Quinidine

Cis-Platine

TABLEAU III (3.4): MODES DE PRÉSENTATIONS DE L'ALLERGIE MÉDICAMENTEUSE:

Type de réaction:

Systémique:

anaphylaxie
maladie sérique-like
vasculite d'hypersensibilité
syndrome d'hypersensibilité

Organe spécifique:

peau: urticaire et angioedème
rash maculo-papulaire
dermite de contact
érythrodermie
nécrolyse épidermique
appareil respiratoire:
rhinite, asthme
pneumonite interstitielle
appareil digestif: gastro-entérite
foie: hépatite
rein: néphrite interstitielle

TABLEAU IV (4): RÉACTIONS ALLERGIQUES CLASSIQUES:

Type I: réaction IgE-médiée:

Anaphylaxie

Organe spécifique:

peau: urticaire et angioedème
appareil respiratoire: rhinite, asthme
appareil digestif: gastro-entérite

Type II: cytolysse dépendant du complément (IgG/IgM):

Cytopénies auto-immunes:

AHAI
Thrombocytopénie
Leucopénie

Néphrite interstitielle

Type III: inflammation initiée par des complexes immuns (IgG/IgM):

Maladie sérique

Fièvre médicamenteuse

Certaines vasculites et certaines éruptions cutanées

Type IV: réaction cellulaire retardée:

Dermite de contact

Certaines éruptions morbilliformes

TABLEAU V (5): RÉACTIONS ALLERGIQUES DE TYPE INCERTAIN:

Réaction systémique:

Hyperéosinophilie
Fièvre médicamenteuse
Syndrome d'hypersensibilité
Induction de l'autoimmunité

Réaction cutanéomuqueuse:

Généralisée:

Érythème polymorphe
Dermite exfoliative
Nécrolyse épidermique toxique

Photoallergie

Érythème noueux

Éruption médicamenteuse fixe

Réaction viscérale:

Pulmonaire:

Pneumonie éosinophilique
Pneumonite interstitielle
Fibrose pulmonaire

Néphrite interstitielle

Hépatite

TABLEAU VI (6.1.1.4.1): TRAITEMENT D'UNE RÉACTION À UN PCR:

réaction légère:

observation seule ou l'administration d'un antihistaminique est suffisant

réaction modérée:

de l'oxygène et un bronchodilatateur en aérosol pour le bronchospasme
5 à 10 mg de prochlorpérazine I.M. ou I.V. pour des nausées ou vomissements
un antihistaminique pour une urticaire
parfois, il faut administrer de l'épinéphrine à raison de 0.3 mg en sous-cutané, et ceci peut être répété aux 10 à 15 minutes (les doses de médicaments sont suggérées ici pour un adulte de poids moyen).

réaction sévère:

chute importante de la pression: administrer de l'oxygène et des solutés I.V. à vitesse rapide, associé à une médication appropriée selon le cas
crise convulsive: administrer de l'oxygène et du diazépam I.V.
l'arrêt cardio-respiratoire doit être traité de la façon habituelle
une fois stabilisé, le patient ayant présenté une réaction sévère doit être gardé en observation pour quelques heures, et parfois pour 24 heures ou plus.

TABLEAU VII (6.1.1.4.2): IDENTIFICATION DU PATIENT À RISQUE:

âge du patient:

ces réactions sont plus fréquentes entre 20 à 50 ans
les conséquences d'une réaction peuvent être plus fâcheuses après l'âge de 50 ans, car plus souvent ces patients sont moins en mesure de faire face à une réaction anaphylactoïde sévère.

réaction systémique antérieure:

une réaction systémique antérieure à d'autres substances que les PCR augmente de 2 fois le risque de réaction

asthme:

un patient souffrant d'asthme a un risque jusqu'à 5 fois supérieur.

prise de B-bloqueur:

elle ne semble pas augmenter l'incidence des réactions pseudoallergiques, mais s'il en survient une, elle risque d'être plus sévère et de moins bien répondre au traitement.

réaction antérieure à un PCR:

une réaction pseudo-allergique antérieure avec un PCR I et HY augmente ce risque de trois à huit fois.

TABLEAU VIII (6.1.1.6): RECOMMANDATIONS LORS DE L'UTILISATION DE PCR:

risque légèrement augmenté:

asthme léger
réaction allergique systémique antérieure à d'autres substances
réaction antérieure aux PCR, d'intensité légère

on doit utiliser un PCR NI et HO

risque modérément augmenté:

réaction antérieure légère aux PCR, associée à un autre facteur de risque
réaction antérieure modérée aux PCR

on doit utiliser un PCR NI et HO et préparer le patient avec un

glucocorticoïde:

prednisone:

administrer 50 mg po, 1 comprimé:

13 heures

7 heures

1 heure avant la procédure

* la prednisone peut être remplacée par de la méthylprednisolone aux mêmes doses si le patient ne peut rien prendre per os.

diphenhydramine:

administrer 50 mg I.M. 1/2 à 1 heure avant la procédure

risque grandement augmenté:

réaction antérieure sévère

on doit songer à utiliser à une technique diagnostique alternative, ne nécessitant pas l'administration d'un PCR:

si cela s'avère impossible, il faut procéder comme indiqué au paragraphe précédent.

N.B.: il est important lors de toute procédure ou on injecte un PCR d'avoir tout au long de la procédure un bon accès veineux, au cas où une réaction surviendrait.

TABLEAU IX (6.1.5.1): RELAXANTS MUSCULAIRES DISPONIBLES:

Agents dépolarisants:

Faiblement libérateurs d'histamine:

Sucinylcholine (Anectine: 20 mg/ml, + 0.1% méthylparaben)

Agents non dépolarisants:

Fortement libérateurs d'histamine:

Atracurium (Tracrium: 10 mg/ml, + 0.9% alcool benzylique)

Mivacurium (Mivacron: 0.5 et 2 mg/ml, + alcool benzylique)

Tubocurarine (Tubocurarine: 3 mg/ml)

Faiblement libérateurs d'histamine:

Gallamine (Flaxedil: 20 mg/ml)

Pancuronium (Pavulon: 1 et 2 mg/ml)

Doxacurium (Norumax: 1 mg/ml, + alcool benzylique)

Metocurine (Metocurine, Metubine: 2 mg/ml, + 0.5% phénol)

Pipecuronium (Arduran: 1 mg/ml)

Rocuronium (Zemuron: 10 mg/ml)

Vecuronium (Norcuron: 1 mg/ml, + 0.9% alcool benzylique)

TABLEAU X (6.2.1): LISTE DES AINS:

dérivés de l'acide acétique:

Diclofénac (Voltaren ®)

Étodolac (Ultradol ^{MC})

Indométhacine (Indocid ®)

Kétorolac (Toradol ®)

Nabumétone (Relafen TM) ¹⁶⁹

Sulindac (Clinoril ®)

Tolméтин (Tolectin ®)

dérivés de l'acide propionique:

Acide tiaprofénique (Surgam ®)

Fénoprofène (Nalfon ®)

Flurbiprofène (Ansaid ®)

Ibuprofène (Motrin ®, Advil ®)

Kétoprofène (Orudis ®)

Naproxen (Naprosyn ®, Anaprox ®)

Oxaprozin (Daypro ®)

dérivés de l'acide salicylique:

Acide acétylsalicylique (Aspirine ®)

Diflunisal (Dolobid ®)

Salsalate (Disalcid ®)

Trisalicylate (Trilisate ®)

dérivés de l'acide énoïque:

dérivés oxicams:

Piroxicam (Feldène ®)

Ténoxycam (Mobiflex ®)

dérivés de la pyrazolone:

Phénylbutazone (Apo®-Phénylbutazone)

dérivés de l'acide anthranilique:

Acide méfénamique (Ponstan ®)

Floctafénine (Idarac ®)

Allergo-vigilance médicamenteuse

TABLEAU XI (6.2.1.1): MANIFESTATIONS CLINIQUES DU SYNDROME DE WIDAL:

Âge de début:	10 à 40 ans
Rhinite:	Instabilité vasomotrice (> 90%) Allergie associée (< 20%) Congestion Rhinorrhée Anosmie Polypes fréquents Anomalies à la radiographie des sinus ou au scan (> 90%) Sinusite purulente associée
Asthme:	Léger et intermittent (20%) Modéré et nécessitant des stéroïdes en inhalation (30%) Sévère et dépendant des stéroïdes oraux (50%).

TABLEAU XII (6.3.2.4): RECOMMANDATIONS LORS DE L'UTILISATION D'ALTÉPLASE:

Prudence:	si prise d'IEC si prise de bloqueur du récepteur de l'AT2 si déficit en C1 INH si angioedème d'autre cause si maladie auto-immune, tel un lupus, car le risque d'angioedème est augmenté si prise de bêta-bloqueur: car risque d'anaphylaxie plus sévère s'il y a anaphylaxie, et aussi risque de réponse inadéquate à l'adrénaline
Si on l'utilise:	vérifier la langue du patient après 30 et 60 minutes prudence avec l'adrénaline, car le patient ne coagule plus si on doit intuber, il y a risque de saignement les stéroïdes, l'adrénaline et les antihistaminiques ne sont pas toujours efficaces dans ces cas

SCHÉMA A (6.2.2): BLOCAGE DE LA CYCLOOXYGÉNASE:

Blocage de la cyclooxygénase

Mécanisme responsable de la réaction

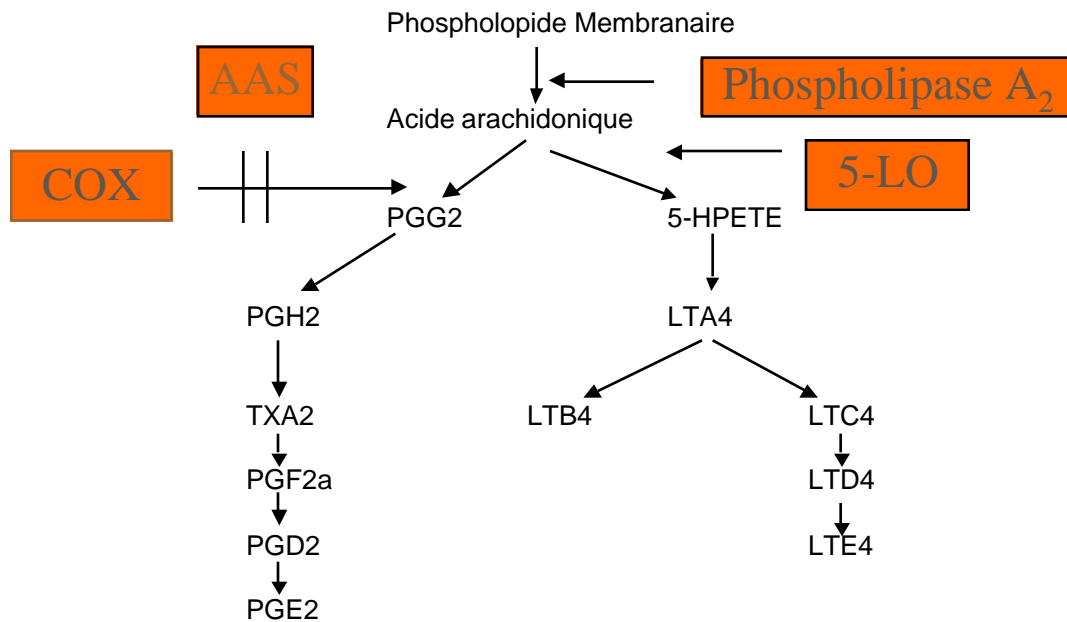


SCHÉMA B (6.3.1.2.1); IEC:

Inhibiteur de l'enzyme de conversion

Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

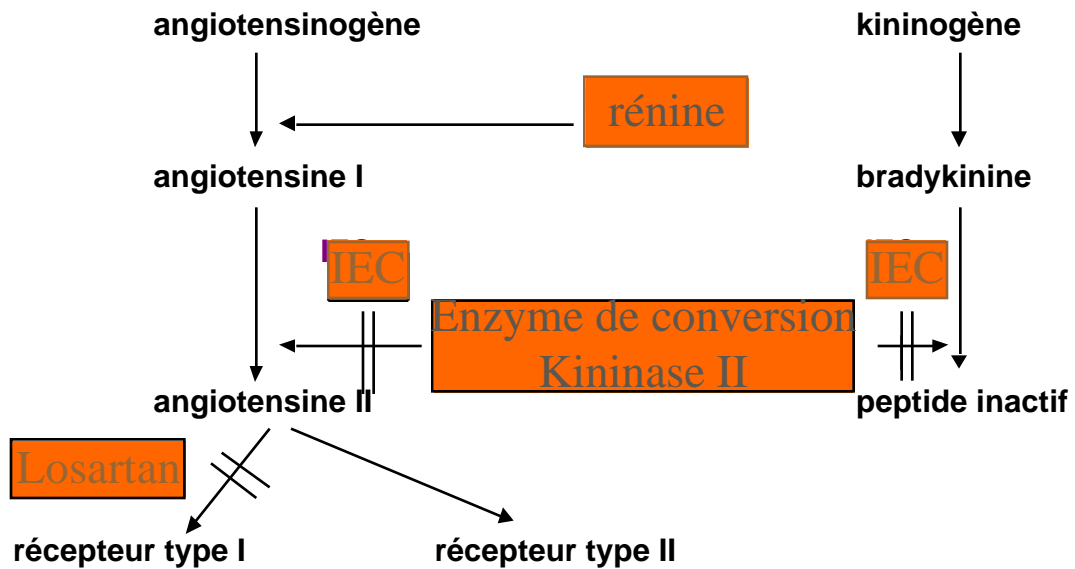
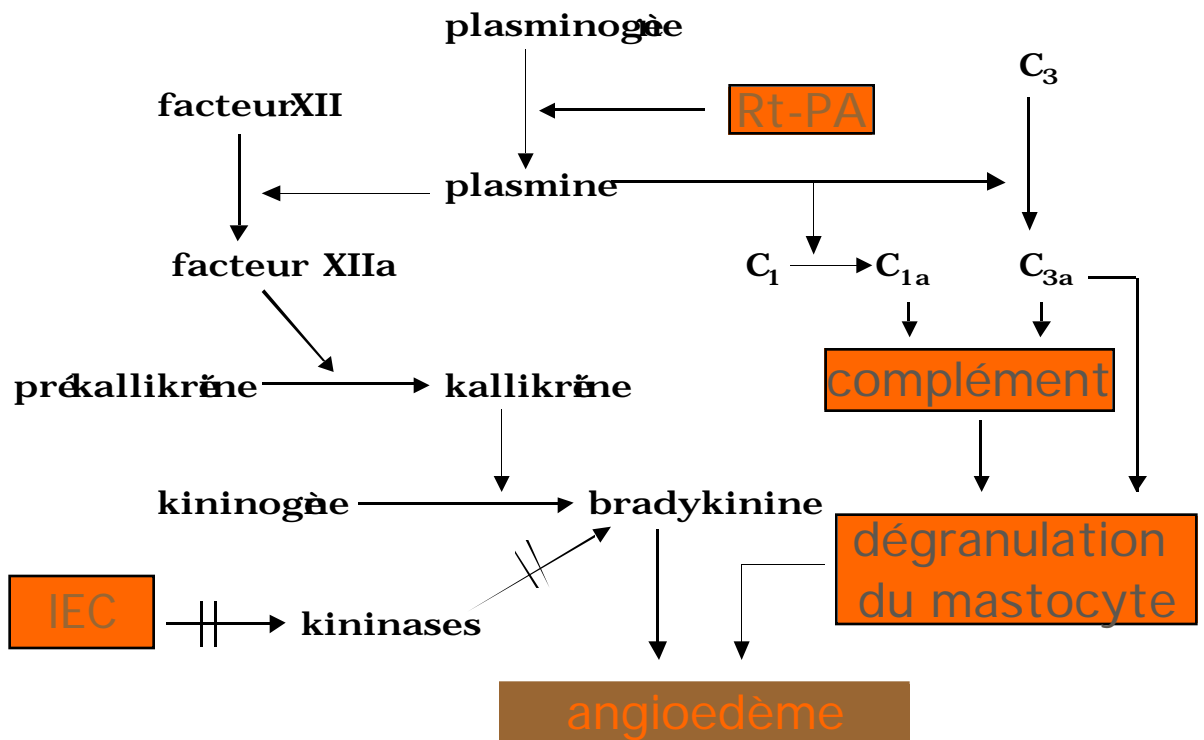


SCHÉMA C (6.3.2.3.1): MÉCANISME D'ACTION DE L'ALTÉPLASE:

Altéplase

Mécanisme d'action de l'altéplase



- ¹ Arnaud A, Pradal M et al. Allergie médicamenteuse. Dans: Charpin, Jacques et Vervloet, Daniel. *Allergologie. Médecine-Sciences Flammarion*, 3^e éd., 1992: 731-761.
- ² Patterson R, deSwarte RD et al. Overview of adverse drug reactions. General principles of prevention of allergic drug reactions. Summary of useful techniques. *N E R Allergy Proc.* 1994; 15 #5: 243-264.
- ³ DeSwarte RD et Patterson R. Drug allergy. Dans: Patterson R, Grammer LC et al. *Allergic Diseases, Diagnosis and Management.* Lippincott-Raven., 5^e éd., 1997: 317-412.
- ⁴ Adkinson NF. Drug Allergy. Dans: Middleton Jr E, Reed CE Ellis EF et al. *Allergy, Principles and Practice.* Mosby, 4^e éd., 1998: 1212-1224.
- ⁵ Adkinson NF et Pongracic J. Drug allergy. Dans: Holgate ST, Church MK et Lichtenstein LM. *Allergy.* Mosby, 2^e éd., 2001: 155-162.
- ⁶ Tilles SA. Drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin N Amer.* 1998; 18#4.
- ⁷ Wood AJJ et Oates JA. Adverse reactions to drugs. Dans: Wilson, J.D., Braunwald, E. et al. *Harrison's, Principles of Internal Medicine.* McGraw Hill, 12^e éd., 1991: 373-380.
- ⁸ Deswarte RD. Drug allergy. Dans: Patterson, R., Grammer, L.C. et coll. *Allergic Diseases, Diagnosis and Management.* J.B. Lippincott Co., 4^e éd., 1993: 395-552.
- ⁹ DeSwarte RD et Patterson R. Drug allergy. Dans: Patterson R, Grammer LC et al. *Allergic Diseases, Diagnosis and Management.* Lippincott-Raven., 5^e éd., 1997: 317-412.
- ¹⁰ Cooper MD. B lymphocytes, normal development and function. *N Engl J Med.* 1987; 317: 1452-1456.
- ¹¹ Royer HD et Reinherz EL. T lymphocytes: ontogeny, function, and relevance to clinical disorders. *N Engl J Med.* 1987; 317: 1136-1142.
- ¹² Dinarello CA et Mier JW. Lymphokines. *N Engl J Med.* 1987; 317:940-945.
- ¹³ Romagnani S. TH1 and TH2 subsets of CD4+ T lymphocytes. *Scientific American: Science & Medicine.* 1994; may-june: 68-77.
- ¹⁴ Schur PH. IgG subclasses-a review. *Ann Allergy.* 1987; 58: 89-99.
- ¹⁵ Conley ME et Delacroix DL. Intravascular and mucosal immunoglobulin A: two separate but related systems of immune defense? *Ann Inter Med.* 1987; 106: 892-899.
- ¹⁶ Vercelli D et Geha RS. Regulation of IgE synthesis in humans: a tale of two signals. *J Allergy Clin Immunol.* 1991; 88: 285-295.
- ¹⁷ Serafin WE et Austen KF. Mediators of immediate hypersensitivity reactions. *N Engl J Med.* 1987; 317: 30-34.
- ¹⁸ Kalish RS et Askenase PW. Molecular mechanisms of CD8+ T cell-mediated delayed hypersensitivity: implications for allergies, asthma, and autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 103: 192-199.
- ¹⁹ deWeck AL. Pharmacologic and immunochemical mechanisms of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin N Amer.* 1991; 11#3: 461-474.
- ²⁰ Borish L et Tilles SA. Immune mechanisms of drug allergy. *Immunol Allergy Clin N Amer.* 1998; 18#4: 717-729.
- ²¹ Coombs RRA et Gell PHG. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. Dans: Gell PHG et Coombs RRA: *Clinical Aspect of Immunology.* 3^e éd., Oxford, Blackwell Scientific Publication, 1985: 761-781.
- ²² Caron A. L'anaphylaxie: prévention et traitement. *Le Clinicien.* 1995; 10 (2): 61-76.
- ²³ DeLoughery T. Drug-induced immune hematologic disease. *Immunol Allergy Clin N Amer.* 1998; 18 (4): 829-841.
- ²⁴ Naguwa SM et Nelson BL. Human serum sickness. *Clin Rev Allergy.* 1985; 3: 117-126.
- ²⁵ Erffmeyer JE. Serum sickness. *Ann Allergy.* 1986; 56: 105-109.
- ²⁶ Umetsu DT, Hahn JS, Perez-Atayde AR et Geha RS. Serum-sickness triggered by anaphylaxis: a complication of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 1985; 76: 713-718.
- ²⁷ Haber MM, Marboe CC et Fenoglio JJ. Vasculitis in drug reactions and serum sickness. Dans: Churg A et Churg J. *Systemic Vasculitides.* Igaku-Shoin Medical Publisher Inc. éd., 1991: 305-325.

- ²⁸ Kalish RS et Askenase PW. Molecular mechanisms of CD8+ T cell-mediated delayed hypersensitivity: implications for allergies, asthma, and autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 103: 192-199.
- ²⁹ Storrs FJ. Contact dermatitis caused by drugs. *Immunol Allergy Clin N Amer.* 1991; 11: 509-523.
- ³⁰ Harber LC et Bickers DR. Drug-induced photosensitivity (phototoxic and photoallergic drug reaction). Dans: Harber LC et Bickers DR. *Photosensitivity Diseases: Principles of Diagnostic and Treatment.* WB Saunders co éd., 1981: 120-153.
- ³¹ DeLeo V. Photocontact dermatitis. *Immunol Allergy Clin N Amer.* 1997; 17 (3): 451-470.
- ³² Beltrani VS. Cutaneous manifestations of adverse drug reactions. *Immunol Allergy Clin N Amer.* 1998; 18 (4): 867-895.
- ³³ Spry CJF. Eosinophilia and allergic reactions to drugs. *Clin Haematol.* 1980; 9: 521.
- ³⁴ Mackowiak PA et LeMaistre CF. Drug fever: a critical appraisal of conventional concepts. *Ann Intern Med.* 1987; 106: 728-733.
- ³⁵ Shear NH et Spielberg SP. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. In vitro assessment of risk. *J Clin Invest.* 1988; 82: 1826-1832.
- ³⁶ Reents SB, Luginbuhl WE et Davis SM. Phenytoin-carbamazepine cross-sensitivity. *DICP.* 1989; 23: 235-236.
- ³⁷ Vittorio CC et Muglia JJ. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Arch Intern Med.* 1995; 155: 2285-2290.
- ³⁸ Gennis MA, Vemuri R, Burns EA et al. Familial occurrence of hypersensitivity to phenytoin. *Am J Med.* 1991; 91: 631-634.
- ³⁹ De Vriese ASP, Philippe J, Van Renterghem DM et al. Carbamazepine hypersensitivity syndrome: report of 4 cases and review of the literature. *Médecine.* 1995; 74 (3): 144-151.
- ⁴⁰ Plantin P, Cartier H, Le Bihan G et al. Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse au cours d'un traitement par acide valproïque (lettre). *Presse Médicale.* 1995; 24: 1624.
- ⁴¹ Hicks ME, Smith CL et Stein GE. Trimethoprim/sulfamethoxazole-induced hypersensitivity syndrome. *Ann Pharmacotherapy.* 1997; 31: 1259.
- ⁴² Arellano F et Sacristan JA. Allopurinol hypersensitivity syndrome: a review. *Ann Pharmacother* 1993; 27 (3): 337-343.
- ⁴³ Elasy T, Kaminsky D, Tracy M et al. Allopurinol hypersensitivity: syndrome revisited. *West J Med* 1995; 162: 360-361.
- ⁴⁴ Krohn K et Bennett R. Drug-induced autoimmune disorders. *Immunol Allergy Clin N Amer.* 1998; 18: 897-911.
- ⁴⁵ Gilliland BC. Drug-induced autoimmune and hematologic disorders. *Immunol Allergy Clin N Amer.* 1991; 11#3: 525-554.
- ⁴⁶ Patterson R et Cheriyan S. Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme. Dans: Patterson R, Grammer LC et al. *Allergic Diseases, Diagnosis and Management.* Lippincott-Raven., 5è éd., 1997: 311-316.
- ⁴⁷ Amon RB et Dimond RL. Toxic epidermal necrolysis. Rapid differentiation between staphylococcal and drug-induced disease. *Arch Dermatol.* 1975; 111: 1433-1437.
- ⁴⁸ Bullock WE. The clinical significance of erythema nodosum. *Hospital Practice.* 1986; march 15: 102e-102x.
- ⁴⁹ Epstein WL. Erythema nodosum. Dans: Samter M, Talmage DW, Frank MM et al *Immunological Diseases,* Little Brown 4è éd., 1988: 1247-1256.
- ⁵⁰ Korkij W et Keyoumars S. Fixed drug eruption. 1984; 120: 520.
- ⁵¹ Sehgal VN et Gangwani O. Fixed drug eruption. *Inter J Dermatol.* 1987; 26: 67-73.
- ⁵² Obermiller T et Lakshminarayan S. Drug-induced hypersensitivity reactions in the lung. *Immunol Allergy Clin N Amer.* 1991; 11 (3): 575-594.
- ⁵³ Lopez M et Salvaggio JE. Eosinophilic pneumonias. *Immunol Allergy Clin N Amer.* 1992; 12 (2): 349-363.
- ⁵⁴ Wilson RA. The liver: its role in drug biotransformation and as a target of immunologic injury. *Immunol Allergy Clin N Amer.* 1991; 11#3: 555-574.
- ⁵⁵ Schlumberger HD. Pseudo-allergic reactions to drugs and chemicals. *Ann Allergy* 1983; 51: 317-

324.

- ⁵⁶ VanArsdel Jr PP. Drug reactions: allergy and near-allergy. *Ann Allergy*. 1986; 57: 305-311.
- ⁵⁷ VanArsdel PP. Pseudoallergic drug reactions: introduction and general review. *Immunol Allergy Clin N Amer* 1991; 11#3: 635- 644.
- ⁵⁸ VanArsdel PP. Pseudoallergic drug reactions: introduction and general review. *Immunol Allergy Clin N Amer* 1991; 11#3: 635- 644.
- ⁵⁹ Ring J. Pseudoallergic drug reactions. Dans: Korenblat PE et Wedner HJ. *Allergy: Theory and practice*. 2è éd., Saunders, 1992: 243.
- ⁶⁰ Lasser EC. Pseudoallergic drug reactions: radiographic contrast media. *Immunol Allergy Clin N Amer* 1991; 11#3: 645-658.
- ⁶¹ Bush WH Jr, et Swanson DP. Radiocontrast. *Immunol Allergy Clin N America* 1995; 15#3: 597-612.
- ⁶² Lasser, E.C. Pseudoallergic drug reactions: radiographic contrast media. *Immunol Allergy Clin N Amer*. 1991; 11#3: 645-658.
- ⁶³ Bush, W.H. Jr., et Swanson, D.P. Radiocontrast. *Immunol Allergy Clin N America*. 1995; 15#3: 597-612.
- ⁶⁴ Lieberman, P. Anaphylactoïde reactions to radiocontrast material. *Immunol Allergy Clin N America*. 1992; 12#3: 649-670.
- ⁶⁵ Lieberman, P. Anaphylactoïde reactions to radiocontrast material. *Immunol Allergy Clin N America*. 1992; 12#3: 649-670.
- ⁶⁶ Lalli, A.F. Contrast media reactions: data analysis and hypothesis. *Radiology*. 1980; 134: 1-12.
- ⁶⁷ Bush Jr WH et Swanson DP. Radiocontrast. *Immunol Allergy Clin N America* 1995; 15#3: 597-612.
- ⁶⁸ Rothe A, Yousif SH et Zschunke E. Allergic contact eczema from sodium amidotrizoate-a radiopaque substance in angiography and renography. *Contact Dermatitis* 1977; 3: 284-286.
- ⁶⁹ Caron A et LeBel R. "L'allergie à l'iode", qu'est-ce au juste? *Le Médecin du Québec*. 1997; 32 (7): 31-34.
- ⁷⁰ Coakley FV et Panicek DM. Iodine allergy: an oyster without a pearl? *A J R*. 1997; 169: 951-952.
- ⁷¹ Totsi A et al. Allergic contact dermatitis due to povidone-iodine. *Contact Dermatitis*. 1990; 23: 197.
- ⁷² Caron A. Allergie alimentaire et digestive, première partie. *Le Clinicien*. 1995; 10 (10): 65-82.
- ⁷³ Caron A. Allergie alimentaire et digestive, deuxième partie. *Le Clinicien*. 1996; 11 (1): 113-128.
- ⁷⁴ Woeber KA. Iodine and thyroid disease. *Med Clin N Amer*. 1991; 75: 169-178.
- ⁷⁵ Valero R, Gomar C, Fita G et al. Adverse reaction to vancomycin prophylaxis in cardiac surgery. *J Cardiothoracic & Vascular Anesthesia*. 1991; 5: 474-476.
- ⁷⁶ Polk RE, Healy DP, Schwartz LB et al. Vancomycin and red-man syndrome: pharmacodynamics of histamine release. *J Infectious Diseases*. 1988; 157: 502-507.
- ⁷⁷ Polk RE, Israel D, Wang J et al. Vancomycin skin tests and prediction of "red-man syndrome" in healthy volunteers. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*. 1993; 37: 2139-2143.
- ⁷⁸ Bergeron L et Boucher FD. Possible red-man syndrome associated with systemic absorption of oral vancomycin in a child with normal renal function. *Ann Pharmacotherapy*. 1994; 28: 581-584.
- ⁷⁹ McCullough JM, Dielman DG et Peery D. Oral vancomycin-induced rash: case report and review of the literature. *DICP*. 1991; 25: 1326-1328.
- ⁸⁰ Korman TM, Turnidge JD et Grayson ML. Risk factors for adverse cutaneous reactions associated with intravenous vancomycin. *J Antimicrobial Chemotherapy*. 1997; 39: 371-381.
- ⁸¹ Wong JT, Ripple RE, MacLean JA et al. Vancomycin hypersensitivity: synergism with narcotics and "desensitization" by rapid continuous intravenous protocol. *J Allergy Clin Immunol*. 1994; 92: 189-194.
- ⁸² Knudsen JD et Pedersen M. IgE-mediated reaction to vancomycin and teicoplanin after treatment with vancomycin. *Scandinavian J Infectious Dis*. 1992; 24: 395-396.
- ⁸³ Lin RY. Desensitization in the management of vancomycin hypersensitivity. *Arch Intern Med*. 1990; 150: 2197-2198.
- ⁸⁴ Anne S, Middleton E Jr et Reisman RE. Vancomycin anaphylaxis and successful desensitization. *Ann Allergy*. 1994; 73: 402-404.

- ⁸⁵ Kahata K, Hashino S, Imamura M et al. Inhaled vancomycin-induced allergic reaction in decontamination of respiratory tracts for allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 1997; 20: 1001-1003.
- ⁸⁶ Markman M, Lim HW et Bluestein HG. Vancomycin-induced vasculitis. *Southern Medical J*. 1986; 79: 382-383.
- ⁸⁷ Whitworth JM, Thomas I, Peltz SA et al. Vancomycin-induced linear IgA bullous dermatosis (LABD). *J Am Acad Dermatol*. 1996; 34: 890-891.
- ⁸⁸ Hannah BA, Kimmel PL, Dosa S et al. Vancomycin-induced toxic epidermal necrolysis. *Southern Medical J*. 1990; 83: 720-722.
- ⁸⁹ Vidal C, Gonzalez Quintela A. Toxic epidermal necrolysis due to vancomycin. *Ann Allergy*. 1992; 68: 345-347.
- ⁹⁰ Clayman MD et Capaldo RA. Vancomycin allergy presenting as fever of unknown origin. *Arch Inter Med*. 1989; 149: 1425-1426.
- ⁹¹ Marik PE et Ferris N. Delayed hypersensitivity reaction to vancomycin. *Pharmacotherapy*. 1997; 17: 1341-1344.
- ⁹² Sands M, Kron MA et Brown RB. Pentamidine: a review. *Rev Infect Dis*. 1985; 7: 625.
- ⁹³ VanArsdel PP. Pseudoallergic drug reactions: introduction and general review. *Immunol Allergy Clin N Amer* 1991; 11#3: 635- 644.
- ⁹⁴ Lewis T. The Blood Vessels of the Skin and their Responses. London, Shaw and Sons, éd., 1927.
- ⁹⁵ Rowinsky EK et Donehower RC. Paclitaxel (Taxol). *N Engl J Med*. 1995; 332: 1004-1014.
- ⁹⁶ Markman M, Kennedy A, Webster K et al. Paclitaxel-associated hypersensitivity reactions: experience of the gynecologic oncology program of the Cleveland clinic cancer center. *J Clin Oncol*. 2000; 18: 102-105.
- ⁹⁷ Bowman WC. Non-relaxant properties of neuromuscular blocking drugs. *Br J Anaesth*. 1982; 54: 147.
- ⁹⁸ Laxenaire MC, Moneret-Vautrin DA, Widmer S et al. Substances anesthésiques responsables de chocs anaphylactiques. Enquête multicentrique française. *Ann Fr Anesth Réanim*. 1990; 9: 501-506.
- ⁹⁹ Laxenaire MC, Moutn C, Moneret-Vautrin DA et al. Drugs and other agents involved in anaphylactic shock occurring during anaesthesia. A french multicenter epidemiological inquiry. *Ann Fr Anesth Réanim*. 1992; 12: 91-96.
- ¹⁰⁰ Weiler JM, Gellhaus MA, Carter JG et al. A prospective study of the risk of an immediate adverse reaction to protamine sulfate during cardiopulmonary bypass surgery. *J Allergy Clin Immunol*. 1990; 85: 713-719.
- ¹⁰¹ Gottschlich GM, Graulie GP et Georgitis JW. Adverse reaction to protamine sulfate during cardiac surgery in diabetic and non-diabetic patients. *Ann Allergy*. 1988; 61: 267.
- ¹⁰² Weiss ME et Adkinson NF Jr. Allergy to protamine. *Clin Rev Allergy*. 1991; 9: 339-355.
- ¹⁰³ Samter M et Beers RF. Intolerance to aspirine; clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Int Med* 1968; 68: 975-983.
- ¹⁰⁴ Widal MF, Abrani P et Lenmoyez J. Anaphylaxie et idiosyncrasie. *Press Med* 1922; 30: 189-192.
- ¹⁰⁵ Settupane GA. Aspirin and allergic diseases: a review. *Amer J Med* 1983; june 14: 102-109.
- ¹⁰⁶ Szczeklik A, Gryglewski RJ et al. Aspirin-sensitive asthma: the effect of aspirin on the release of prostaglandins from nasal polyps. *Pharmacological Research Communications*. 1977; 9: 415-425.
- ¹⁰⁷ Stevenson DD. Adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin North Amer*. 1998; 18 (4): 773-798.
- ¹⁰⁸ Stevenson DD. Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin N Amer* 1995; 15: 529-552.
- ¹⁰⁹ LeBel R et Caron A. Docteur, puis-je prendre de l'aspirine? *Le Médecin du Québec*. 1997; 32 (6): 61-64.
- ¹¹⁰ Pleskow WW, Stevenson DD et al. Aspirin-sensitive rhinosinusitis/asthma: spectrum of adverse reactions to aspirin. *J Allergy Clin Immunol*. 1983; 71: 574-579.
- ¹¹¹ Szczeklik A, Gryglewski RJ et al. Asthma relieved by aspirin and by other cyclo-oxygenase inhibitors. *Thorax* 1978; 33: 664-665.

- ¹¹² Stern RS et Bigby M. An expanded profile of cutaneous reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J A M A* 1984; 252: 1433-1437.
- ¹¹³ Stevenson DD. Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin N Amer* 1995; 15: 529-552.
- ¹¹⁴ Pleskow WW, Chenoweth DE et al. The absence of detectable complement activation in aspirin-sensitive asthmatic patients during aspirin challenge. *J Allergy Clin Immunol.* 1983; 72: 462-468.
- ¹¹⁵ Wolfe RN, Hui KK et al. A study of beta-adrenergic receptors in patients with aspirin-induced bronchospasm. *J Allergy Clin Immunol.* 1982; 69: 46-50.
- ¹¹⁶ Szczeklik A, Gryglewski RJ et al. Aspirin-sensitive asthma: the effect of aspirin on the release of prostaglandins from nasal polyps. *Pharmacological Research Communications.* 1977; 9: 415-425.
- ¹¹⁷ Duplat J-P, di Giacobbe D et al. Allergie à l'aspirine. *Le Pharmacien.* 1982; février: 27-28.
- ¹¹⁸ Noid HE, Schulze TW et al. Diet plan for patients with salicylate-induced urticaria. *Arch Dermatol.* 1974; 109: 866-869.
- ¹¹⁹ Mathison DA, Simon RA et Stevenson DD. Aspirin, sulfur dioxide/sulfite, and other chemical sensitivities and challenges in asthmatic patients. Dans: Spector SL. *Provocation Testing in Clinical Practice.* New York: Marcel Dekker, inc., éd., 1995: 599-622.
- ¹²⁰ Stevenson DD, Simon RA et al. Aspirin-sensitive asthma: tolerance to aspirin after positive oral aspirin challenges. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 66: 82-88.
- ¹²¹ Pleskow WW, Stevenson DD et al. Aspirin desensitization in aspirin-sensitive asthmatic patients: clinical manifestations and characterization of refractory period. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 11-19.
- ¹²² Nelson RP, Stablein JJ et Lockey RF. Asthma-improved by acetylsalicylic acid and other nonsteroidal anti-inflammatory agents. *N Engl Reg Allergy Proc* 1986; 7: 117-125.
- ¹²³ Arm JP, Capron A, Spur BW et al. Airway responsiveness to histamine and leukotriene LTE₄ in subjects with aspirine-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 148.
- ¹²⁴ Yoshida S, Ishizaki Y, Onuma K et al. Selective cyclo-oxygenase 2 inhibitor in patients with aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 106: 1201-1202.
- ¹²⁵ Dahlen B, Szczeklik A et Murray JJ. Celecoxib in patients with asthma and aspirin intolerance. *N Engl J Med.* 2001; 344: 142.
- ¹²⁶ Szczeklik A, Nizankowska E, Bochenek G et al. Safety of a specific cox-2 inhibitor in aspirin-induced asthma. *Clin Exp Allergy.* 2001; 31: 219-225.
- ¹²⁷ Stevenson DD et Simon RA. Lack of cross-reactivity between rofecoxib and aspirin in aspirin-sensitive patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108: 47-51.
- ¹²⁸ Phills JA et Perelmutter L. IgE mediated and non-IgE mediated allergic-type reactions to aspirin. *Acta Allergologica* 1974; 29: 474-490.
- ¹²⁹ Bennett WR, Yawn DH, Migliore PJ et al. Activation of the complement system by recombinant tissue plasminogen activator. *J Am Coll Cardiol.* 1987; 10: 627-632.
- ¹³⁰ Israili ZH et Dallas Hall W. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Ann Inter Med* 1992; 117: 234-242.
- ¹³¹ Caron A. Toux et angioedème de cause inusitée. *Le Médecin du Québec.* 1997; 32 (6): 55-57.
- ¹³² Pigman EC et Scott JL. Angioedema in the emergency department: the impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Amer J Emergency Med* 1993; 11 (4): 350-354.
- ¹³³ Megerian CA, Arnold JE et Berger M. Angioedema: 5 years' experience, with a review of the disorder's presentation and treatment. *Laryngoscope* 1992; 102 (3): 256-260.
- ¹³⁴ Lunde H, Hedner T, Samuelsson O et coll. Dyspnea, asthma, and bronchospasm in relation to treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. *Br Med J* 1994; 308: 593-594.
- ¹³⁵ Talwar D et Jindal SK. Effects of enalapril, an ACE-inhibitor, on bronchial responsiveness in asthmatics. *Indian J of Physiology & Pharmacology* 1993; 37: 217-220.
- ¹³⁶ Thompson T et Smith Frable MA. Drug-induced, life-threatening angioedema revisited. *Laryngoscope.* 1993; 103: 10-12.
- ¹³⁷ Forslund T, Tohmo H, Weckstrom G et coll. Angio-oedema induced by enalapril. *J Internal Med* 1995; 238 (2): 179-181.

- 138 Megerian CA, Arnold JE et Berger M. Angioedema: 5 years' experience, with a review of the disorder's presentation and treatment. *Laryngoscope* 1992; 102 (3): 256-260.
- 139 Jackson EK et Garrison JC. Renin and Angiotensin. In: Hardman JG et Limbird LL. Goodman & Gilman's, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9è édition. New York: McGraw Hill. 1996: 733-758.
- 140 Slater EE, Merrill DD, Guess HA. et coll. Clinical profile of angioedema associated with angiotensin converting-enzyme inhibition. *J A M A* 1988; 260: 967-970.
- 141 Kozel MM, Mekkes JR et Bos JD. Increased frequency and severity of angioedema related to long-term therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor in two patients. *Clin Exper Dermatol* 1995; 20 (1): 60-61.
- 142 Veniant M, Clozel JP et Fischli W. A comparison of the effect of renin inhibition and angiotensin converting enzyme inhibition upon bradykinin potentiation. *J Hypertension* 1992; 10 (2): 155-160.
- 143 Carreer FMJ. The C1 inhibitor deficiency, a review. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992; 30: 793-807.
- 144 Ebo DG et Stevens WJ. Hereditary angioneurotic edema: review of the literature. *Acta Clinica Belgica*. 2000; 55 (1): 22-29.
- 145 Fink E, Lemke H-D et coll. Kinin generation by hemodialysis membranes as a possible cause of anaphylactoid reactions. *Brazilian J Med Biol Res* 1994; 27: 1975-1983.
- 146 Schaefer RM, Schaefer L et coll. Anaphylactoid reactions during hemodialysis. *Clin Nephrol* 1994; 42: S44-S47.
- 147 Tielemans C, Goldman M et coll. Réactions d'hypersensibilité immédiate en hémodialyse. *Actualités Néphrologiques*. Flammarion Médecine-Sciences 1992: 301-315.
- 148 Owen HG et Brecher ME. Atypical reactions associated with use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and apheresis. *Transfusion* 1994; 34: 891-894.
- 149 Hill MD, Barber PA, Takahashi J et al. Anaphylactoid reactions and angioedema during alteplase treatment of acute ischemic stroke. *Can Med Ass J*. 2000; 169: 1281-1284.
- 150 Brown NJ, Snowden M et ÜGriffin MR. Recurrent angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *JAMA*. 1997; 278: 232-233.
- 151 Goodfriend TL, Elliott ME et Catt KJ. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med* 1996; 334: 1649-1654.
- 152 Paradiso-Hardy FL. Losartan: a review of its role in hypertension and other cardiovascular diseases. *Can J Clin Pharmacol* 1996; 3 #3: 126-135.
- 153 Furness PN, Goodfield MJ, Maclennan KA et coll. Severe cutaneous reactions to captopril and enalapril; histological study and comparison with early mycosis fungoides. *J Clin Pathol* 1986; 39: 902-907.
- 154 The International Study Group. In-hospital mortality and clinical course of 20,891 patients with suspected acute myocardial infarction randomised between alteplase and streptokinase with or without heparin. *Lancet*. 1990; 336: 71-75.
- 155 Rudolf J, Grond M, Prince WS et al. Evidence of anaphylaxy after Alteplase infusion. *Stroke*. 1999; 30: 1142-1143.
- 156 Bennett WR, Yawn DH, Migliore PJ et al. Activation of the complement system by recombinant tissue plasminogen activator. *J Am Coll Cardiol*. 1987; 10: 627-632.
- 157 Donaldson VH. Plasminogen activation in hereditary angioneurotic edema. *J Lab Clin Med*. 1993; 12: 13-14.
- 158 Weiss ME et Adkinson Jr NF. Diagnostic testing for drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin N Amer*. 1998; 18 (4): 731-744.
- 159 Greenberger PA. Drug challenge and desensitization protocols. *Immunol Allergy Clin N Amer*. 1998; 18 (4): 759-772.
- 160 Mendelson LM. Adverse reactions to B-Lactam antibiotics. *Immunol Allergy Clin N Amer* 1998; 18 (#4): 745-758.
- 161 Marra CA et Shalansky KF. Ampicillin-induced maculopapular versus urticarial rash. *Ann Pharmacotherapy*. 1996; 30 (4): 401-402.
- 162 Kelkar PS et Li J T-C. Cephalosporine allergy. *N Engl J Med*. 2001; 345: 804-809.

- ¹⁶³ Montanaro A. Sulfonamide allergy. *Immunol Allergy Clin N Amer* 1998; 18 (4): 843-850.
- ¹⁶⁴ Caron A. Allergy to anesthetics. *Canadian J Allergy Clin Immunol* 2001; 6 (3): 106-114.
- ¹⁶⁵ Stevenson DD. Adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin N Amer* 1998; 18 (4): 773-798.
- ¹⁶⁶ Marshall GD et Lieberman PL. Anaphylactoid reactions to radiocontrast agents. *Immunol Allergy Clin N Amer* 1998; 18 (4): 799-808.
- ¹⁶⁷ Caron A. Toux et angio-oedème de cause inexpliquée. *Médecin du Québec* 1997; 32 (6): 55-57.
- ¹⁶⁸ DeSwarte RD et Patterson R. Drug allergy. Dans: Patterson R, Grammer LC et al. *Allergic Diseases, Diagnosis and Management*. Lippincott-Raven., 5è éd., 1997: 317-412.
- ¹⁶⁹ Polisson R. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: practical and theoretical considerations in their selection. *Am J Med* 1996; 100 (suppl 2A): 31S-36S.