

Les réactions allergiques graves aux médicaments :

Drug allergies with lethal risk

41 observations déclarées par

41 cases declared by

G. Kanny (Nancy), JL. Grand (Liège), A. Auffret (Angers), C. Debavelaere (Boulogne sur Mer), JP. Jacquier (Chambéry), M. Morisset (Nancy), N. Petit (Verdun), E. Beaudouin (Remiremont), I. Bossé (La Rochelle), M. Buard (Rennes), P. Chalmet (Montluçon), V. Cordebar (Nancy), S. Delauney (Nouméa), JM. Devoisins (Cholet), Y. El Guedarri (Maroc), J. Gayraud (Tarbes), J. Lesellin (Angers), C. Nootens (Bruxelles), F. Pirson (Bruxelles), JM. Rame (Besançon), I. Sullerot (Sens), D.A. Moneret-Vautrin (Nancy),
Recueil et traitement des données : L.Parisot

Au réseau d'allergovigilance

To Allergy vigilance network

Médecine Interne, Immunologie Clinique et Allergologie. Centre Hospitalier Universitaire de Nancy. 54035 Nancy Cedex

Les réactions adverses aux médicaments constituent un problème majeur de santé publique. Parmi celles-ci on estime que 6 à 10 % répondent à un mécanisme allergique¹, ce qui justifie la mise en place d'un système d'allergovigilance efficient². Le réseau d'allergovigilance a recensé 41 cas d'accidents allergiques graves aux médicaments.

Comment fonctionne le réseau d'allergovigilance ?

Le réseau d'allergovigilance recense des observations d'allergies médicamenteuses auprès de médecins spécialistes en allergologie sur la base du volontariat. La communication est établie par e-mail. Quelques membres sont reliés par fax. Pour devenir membre, il suffit d'en faire la demande à l'adresse e-mail : s.barrat@chu-nancy.fr. Le fax est 03-83-85-28-64. Pour toute déclaration, nous joignons en annexe le formulaire de recueil des observations.

La déclaration d'un cas d'allergie grave à un médicament au réseau d'allergovigilance est complémentaire de la déclaration obligatoire de tout effet adverse aux centres régionaux de pharmacovigilance.

Les 41 premiers cas d'allergies graves médicamenteuses déclarés

Ces observations concernent 17 hommes et 24 femmes. L'âge moyen est de 44 ± 19 ans avec des extrêmes variant de 5 à 78 ans.

Les tableaux cliniques sont : choc anaphylactique (22 observations), choc anaphylactoïde (3), angio-œdème laryngé (4), réaction systémique (5), urticaire généralisée (5), œdème du visage (1), asthme aigu grave (1).

L'adrénaline a été utilisée 12 fois, l'intervention du service d'urgence (SAMU/SAU) a été requise dans 14 cas, une hospitalisation dans 14 cas.

Les facteurs favorisant de la réaction allergique sont les beta-bloqueurs dans 5 observations, et un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 dans un cas, un inhibiteur de l'enzyme de conversion dans un cas.

Le diagnostic a été établi sur la base exclusive de l'histoire clinique et les critères d'imputabilité pharmacologique pour 9 patients. Un bilan allergologique cutané a été réalisé chez 29 patients : 17 prick-tests positifs, 10 intradermoréaction et dans 2 cas le bilan cutané est négatif mais le diagnostic est confirmé par test de réintroduction du paracétamol. Les tests biologiques ont confirmé le diagnostic dans 2 cas : un test d'histaminolibération positif à la poudre de marron d'Inde, un test de libération des leucotriènes au kétoprofène dans le contexte d'un angioedème laryngé.

Les médicaments incriminés sont variés :

- Antibiotiques : amoxicilline (11 observations) et amoxicilline + acide clavulanique (3), cefaclor (1), cefuroxime (1), vancomycine (1), ofloxacine (1), moxifloxacine (1),
- Paracétamol (4)
- Anti-inflammatoires : aspirine (1), kétoprofène (1), diclofenac (1), tenoxicam (1), celcoxib (1), ibuprofène (1)
- Extraits de venins d'hyménoptère (2 immunothérapies spécifiques)
- Produit de contraste iodé : acide ioxaglique (1)
- Ondansetron (1)
- Carboxyméthylcellulose (1)
- Latex (1)
- Myorelaxants : Atracurium : (1), Suxamethonium (1)
- Anatoxine diphtérique (1)
- Noramidopyrine (1)
- Héparine (1)
- Extrait de Marron d'Inde (1)

Les 41 premiers cas déclarés au réseau d'allergovigilance permettent d'ébaucher le profil des réactions allergiques médicamenteuses graves et d'évaluer la pertinence du bilan allergologique diagnostique par la confluence des observations et la validation des méthodologies diagnostiques. L'analyse de ces données révèle la grande diversité des médicaments en cause. Les antibiotiques et en particulierité les pénicillines représentent les médicaments les plus souvent incriminés représentant respectivement 46 % et 34 % des observations, ce qui correspond aux données antérieurement publiées^{3,4}.

L'intérêt du bilan allergologique pour préciser le médicament en cause est affirmé dans les réactions allergiques médicamenteuses de type anaphylactique. En effet, chez les patients qui ont bénéficié d'un bilan allergologique, l'implication du médicament dans la réaction allergique est établie par tests cutanés chez 93 % d'entre eux, par test de réintroduction (7 %), par tests biologiques (7 %). Ces tests diagnostiques allergologiques méritent toute l'attention de la pharmacovigilance. Ils devraient être reconsidérés aux côtés des critères classiques d'imputabilité : chronologique, sémiologique et bibliographique⁵.

La possibilité d'établir un diagnostic précis en ayant recours à des tests non invasifs (tests cutanés, biologiques,...) apparaît essentielle pour pouvoir proposer des stratégies d'éviction raisonnées et ciblées. La validation de ces tests diagnostiques permettra l'étude des réactivités croisées qui dépendent davantage de la structure moléculaire que de l'activité pharmacologique. La maîtrise de l'évaluation des réactivités croisées pourra conduire à des substitutions médicamenteuses validées par l'absence de réactivités croisées. Les tests de réintroduction ne sont pas indiqués pour établir le diagnostic d'allergie médicamenteuse. Par contre ils représentent le seul moyen diagnostique de l'intolérance à l'aspirine et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, de mécanisme biochimique et non allergologique.

La mise en commun des observations des membres du réseau permet la validation multicentrique des différents tests dans le diagnostic. Ceci constitue une avancée considérable eu égard aux

recommandations actuellement publiées du diagnostic de l'allergie médicamenteuse qui ne considèrent la possibilité et la pertinence du bilan allergologique que comme une éventualité rare¹.

1. Gruchalla RS. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003 ; 111 : S548-S59.
2. Moneret-Vautrin DA, Grosdidier R, Trechot P, Netter P, Gérard H. Diagnostic des réactions allergiques et pseudo-allergiques médicamenteuses chez 55 patients : concept d'allergo-vigilance. *Rev Fr Allergol* 1989 ; 29 : 7-13.
3. Hunziker T, Künzi UP, Braunschweig S, Zehnder D, Hoigné R. Comprehensive hospital drug monitoring (CHDM) : adverse skin reactions, a 20-year survey. *Allergy* 1997 ; 52 : 388-93.
4. Yu-Hor Thong B, Leong KP, Tang CY, Nursing B, Chng HH. Drug allergy in a general hospital : results of a novel prospective inpatient reporting system. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003 ; 90 : 342-7.
5. Bégaud B, Evreux J, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie* 1985 ; 40 : 111-8.