

QUESTIONS À L'AUTEUR

 ELSEVIER MASSON	Revue : REVAL Numéro d'article : 802	Merci de retourner vos réponses par e-mail à: E-mail : corrections.esme@elsevier.thomsondigital.com
---	---	--

Cher auteur,

Vous trouverez ci-dessous les éventuelles questions et/ou remarques qui se sont présentées pendant la préparation de votre article. Elles sont également signalées dans l'épreuve par une lettre « Q » suivie d'un numéro. Merci de vérifier soigneusement vos épreuves et de nous retourner vos corrections soit en annotant le PDF ci-joint, soit en les listant séparément.

Pour toute correction ou modification dans les figures, merci de consulter la page <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>.

Articles de numéros spéciaux : merci d'ajouter (dans la liste et dans le corps du texte) la mention « dans ce numéro » pour toute référence à d'autres articles publiés dans ce numéro spécial.

Références non appelées : Références présentes dans la liste des références mais pas dans le corps de l'article – merci d'appeler chaque référence dans le texte ou de les supprimer de la liste.	
Références manquantes : Les références ci-dessous se trouvaient dans le texte mais ne sont pas présentes dans la liste des références. Merci de compléter la liste ou de les supprimer du texte.	
Emplacement dans l'article	Question / Remarque Merci d'insérer votre réponse ou votre correction à la ligne correspondante dans l'épreuve
Q1	Merci de vérifier que les prénoms et les noms ont été correctement identifiés 
Q2	Merci de vérifier si les affiliations des auteurs sont correctes 
Q3	Veillez compléter l'adresse de correspondance en nous transmettant le numéro et le nom de la voie.
Q4	Veillez compléter l'affiliation « b » en nous transmettant le code postal.
Q5	Merci de nous transmettre la déclaration de conflits d'intérêts désormais obligatoire.

Utilisation des fichiers électroniques

Si nous n'avons pas pu exploiter le fichier de votre article et/ou de vos figures, nous avons utilisé la méthode suivante :

Scan de (ou de parties de) votre article
 Ressaisie de (ou de parties de) votre article
 Scan des figures

Merci de votre collaboration.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'Allergologie

Revue française d'allergologie xxx (2015) xxx-xxx

Fait clinique

Anaphylaxie sévère à l'amoxicilline avec tests cutanés et biologiques négatifs. Comment l'expliquer ?

Q1 *Severe amoxicillin anaphylactic reactions with negative skin and blood tests: How can we explain this?*

Q2 M. Salvidant^{a,*}, A.-L. Legeay^a, J.-P. Jacquier^a, F. Hacard^{a,b}, J.-F. Nicolas^{a,b}, F. Berard^{a,b}

Q3 ^a Service d'immuno-allergologie, hôpital Lyon-Sud, CHU de Lyon, pavillon 1K, 69495 Pierre-Bénite cedex, France

Q4 ^b CIRI-Inserm 1111, Lyon, France

Reçu le 23 février 2015 ; accepté le 20 mars 2015

Résumé

L'anaphylaxie à l'amoxicilline correspond à une réaction d'hypersensibilité immédiate par activation mastocytaire soit de mécanisme allergique impliquant les immunoglobulines E soit de mécanisme non allergique. Les réactions les plus sévères (stade \geq II) sont considérées allergiques et les tests cutanés et/ou biologiques sont positifs. Cependant, il arrive que ce bilan soit négatif chez des patients pourtant allergiques à l'amoxicilline (faux négatif ?), à l'origine d'un risque de réaction grave iatrogène au moment de la reprise du médicament. Nous rapportons le cas de deux patientes ayant développé une anaphylaxie à l'amoxicilline grade II/III. Les tests cutanés (prick, intradermoréaction) et biologiques (test d'activation des basophiles) étant négatifs, l'amoxicilline a été réintroduite chez les deux patientes et a déclenché un choc anaphylactique immédiat de grade II/III. Ces cas cliniques posent la question de la sensibilité des tests allergologiques mais aussi de la possibilité de réactions anaphylactiques allergiques dues à des effecteurs de l'immunité spécifique autres que les immunoglobulines E, ce qui est actuellement évoqué par plusieurs observations expérimentales.

© 2015 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Anaphylaxie ; Amoxicilline ; Mastocytes ; Tests cutanés ; Faux négatifs

Abstract

Amoxicillin-induced anaphylaxis is an immediate hypersensitivity reaction with mast cell activation either by an allergic mechanism involving immunoglobulin E or by some non-allergic mechanism. The most severe reactions (grade \geq II) are considered to be allergic, with skin tests and/or blood tests typically positive. However, these tests may be negative in spite of true amoxicillin allergy (false negative tests?); severe reactions upon reintroduction of the drug in such cases have been reported. We report the case of two patients who experienced a grade II/III anaphylactic reaction to amoxicillin with subsequent skin tests (prick and intradermal) and blood test (basophil activation) negative. When amoxicillin was then administered to these two patients, it triggered an immediate anaphylactic shock reaction grade II/III. These cases address the question of the sensitivity of the allergy tests but also the possibility of an anaphylactic reaction mediated by non-IgE-specific immune effectors; this possibility has been supported by several experimental observations.

© 2015 Published by Elsevier Masson SAS.

Keywords: Anaphylaxis; Amoxicillin; Mast cells; Skin tests; False negative tests

1. Introduction

L'hypersensibilité immédiate allergique (HSIA) est classiquement décrite comme une réaction due aux immunoglobulines E (IgE). Les explorations allergologiques d'HSIA comportent

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : matthieu.salvidant@laposte.net (M. Salvidant), jean-francois.nicolas@chu-lyon.fr (J.-F. Nicolas)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2015.03.002>

1877-0320/© 2015 Publié par Elsevier Masson SAS.

d'abord des tests cutanés qui ont pour but d'activer les mastocytes cutanés en mettant en contact l'allergène testé et les IgE spécifiques de cet allergène présentes à leur surface. Si des IgE spécifiques de l'allergène sont présentes, l'association allergène-IgE va entraîner une dégranulation des mastocytes cutanés et une réaction d'hypersensibilité immédiate d'intensité variable selon la quantité d'IgE et leur affinité pour l'allergène.

L'HSIA aux bêta-lactamines, principalement l'amoxicilline, est fréquente. Leur exploration est codifiée, avec d'abord la réalisation de tests cutanés avec des concentrations croissantes du médicament (prick-test, puis intradermoréaction [IDR]). Si les tests sont négatifs, et si la réaction à l'amoxicilline date de plus de trois mois, on procède à la réintroduction d'une dose minimale d'amoxicilline (50 mg soit 1/10^e de la posologie minimale existante pour le médicament) qui, si elle se passe bien, permet de re-convoquer le patient pour une nouvelle série de tests cutanés pour éventuellement envisager la réintroduction d'une dose pleine de l'amoxicilline (500 mg) après avoir réalisé un test de provocation labial et/ou buccal. Si l'accident date de moins de 3 mois, et que les tests cutanés sont négatifs, on procède à une réintroduction d'emblée d'amoxicilline 500 mg.

Les tests cutanés aux bêta-lactamines (notamment l'amoxicilline) ont une très bonne sensibilité et spécificité. Des tests biologiques (test d'activation des basophiles [TAB], dosage des IgE spécifiques) accompagnent souvent les investigations afin d'étayer les arguments allant ou non dans le sens d'une HSIA. Cependant, certains patients ayant développé une anaphylaxie à l'amoxicilline avec toutes les caractéristiques cliniques d'une allergie IgE sévère ont un bilan allergologique négatif. Cette situation est extrêmement rare à notre avis et nous n'en avons observé que deux cas en plus de 15 ans d'explorations allergologiques à l'amoxicilline dans notre service.

2. Observations

2.1. Cas clinique n° 1

Il s'agit d'une patiente âgée de 59 ans, qui a pour antécédents principaux une mastocytose systémique, une thrombocytémie essentielle, une thyroïdectomie, une myopéricardite. Elle n'a pas de terrain atopique personnel. La patiente est traitée par lévothyrox, aténolol, acétylsalicylate de lysine, pravastatine, rabéprazole, hydrocarbamine.

L'histoire de la maladie débute en 2010 où une suspicion d'allergie à l'amoxicilline avait été évoquée au cours de l'épisode de myopéricardite. Il n'y avait pas eu d'investigations allergologiques.

En mars 2012, elle est traitée par amoxicilline et prédnisolone dans le cadre d'un syndrome pseudo-grippal. Le traitement par corticoïde est stoppé au bout de 5 jours alors que la prise d'amoxicilline est poursuivie. Au 7^e jour de traitement, soit 2 jours après l'arrêt du corticoïde, 30 minutes après la prise d'un comprimé d'amoxicilline, sont survenus un angio-œdème et une hypotension, justifiant une hospitalisation de 24 h.

En août 2012, des tests cutanés à l'amoxicilline sont réalisés, avec prick-test à la concentration de 50 mg/mL, négatif, puis

les IDR aux concentrations de 0,05 mg/mL puis 0,5 mg/mL, négatifs également. Le test cutané à l'histamine était positif, il n'y avait pas eu de test à la codéine. Le rappel d'amoxicilline à la dose de 50 mg per os provoque, 15 minutes après l'administration, un prurit palmo-plantaire associé à un flush, des nausées et vomissements, avec une chute de pression artérielle systolique jusqu'à 50 mmHg. L'épisode a été rapidement traité par 5 mg de polaramine, une dose totale de 0,5 mg d'adrénaline et 120 mg de méthylprédnisolone. Une tryptasémie a été mesurée à 733 µg/L 1 h 45 après le rappel, confirmant la dégranulation mastocytaire chez cette patiente au taux de base de tryptase à 30-35 µg/L. En revanche, l'histaminémie dosée au même moment que la tryptase est restée négative.

Le bilan a été poursuivi. Les tests cutanés ont été renouvelés un mois après aux mêmes concentrations et sont restés négatifs. Le TAB retrouvait un témoin positif à 94 %, un témoin négatif à 2 %, une activation par l'amoxicilline à 3 %, à la ceftriaxone à 3 %, à la cefpodoxime à 10 %. Les IgE totales étaient à 10 kU/L, les IgE spécifiques étaient négatives (< 0,10 kU/L) pour amoxicilline, ampicilline, pénicilline G, pénicilline V, céfaclor.

2.2. Cas clinique n° 2

Il s'agit d'une patiente de 31 ans, ayant pour antécédents une toxicomanie à l'héroïne sevrée, une gastrite à *Helicobacter pylori*. Son atopie personnelle est représentée par un asthme. Son traitement comporte budénoside inhalé et méthadone.

L'histoire de la maladie commence en novembre 2011, au cours d'un traitement par amoxicilline, clarithromycine et pantoprazole pour une éradication d'*H. pylori* 15 minutes après la 1^{re} prise du traitement, elle ressent un bourdonnement au niveau des oreilles, avec palpitations, bouffées de chaleur, nausées et vomissements, puis malaise avec perte de connaissance. Elle a été prise en charge aux urgences sans traitement spécifique et la clarithromycine a été remplacée par du métronidazole. Elle prend donc le traitement par amoxicilline, métronidazole, pantoprazole le lendemain et présente un tableau similaire immédiatement après la prise sans perte de connaissance cette fois.

En mai 2012, des tests cutanés à l'amoxicilline sont réalisés. Le prick-test (25 mg/mL d'amoxicilline) était négatif. Une 1^{re} IDR avec une solution d'amoxicilline à 0,25 mg/mL est ensuite réalisée, négative. Une 2^e IDR à 2,5 mg/mL est alors pratiquée et 10 minutes après sa réalisation, la patiente développe une anaphylaxie avec bourdonnement d'oreille, palpitations, érythème généralisé, dyspnée, nausées et vomissement avec une tension artérielle conservée. L'IDR qui a déclenché les symptômes est restée négative. La tryptasémie dosée au décours était légèrement augmentée à 13 µg/L, son taux de base se situant à 7,8 µg/L.

En septembre 2012, une nouvelle exploration allergologique est réalisée. Le prick-test à l'amoxicilline (50 mg/mL) est négatif. Les IDR n'ont pas été réalisées en raison de l'accident antérieur et ont été remplacées par des tests de provocation labiale avec des solutions contenant de l'amoxicilline aux concentrations de 0,05, 0,5, 5 et 50 mg/mL, imbibées sur des compresses. Cinq minutes après la dernière concentration, la

146 patiente développe une anaphylaxie avec érythème cutané gé- 197
147 neralisé et conjonctival, bourdonnement d'oreille, prurit des mains 198
148 et céphalées sans chute de tension artérielle. L'épisode a été rapi- 199
149 dement résolutif avec une ampoule de polaramine injectable. La 200
150 tryptasémie et l'histaminémie, dosées 20 minutes et 1 h 20 après
151 le dernier contact avec l'amoxicilline, étaient respectivement à
152 10,6 puis 16,7 µg/L et 20 puis 21 nmol/L. Un TAB a été réalisé
153 lors d'une autre hospitalisation, avec un témoin positif à 45 %,
154 un témoin négatif à 1 %, une activation par l'amoxicilline à 2 %,
155 donc négative. Les IgE totales étaient faiblement augmentées à
156 178 kU/L, et les IgE spécifiques étaient très faiblement positives
157 pour la pénicilline G (0,15 kU/L), la pénicilline V (0,17 kU/L),
158 l'ampicilline (0,13 kU/L) et l'amoxicilline (0,13 kU/L). Il n'y
159 avait pas d'IgE spécifiques de céfACLOR.

160 3. Discussion

161 Les 2 cas présentés sont bien des allergies immédiates à
162 l'amoxicilline sur les arguments suivants :

- 163 • présentation clinique ;
- 164 • immédiateté des symptômes après exposition à
- 165 l'amoxicilline ;
- 166 • symptômes déclenchés par de très faibles doses
- 167 d'amoxicilline ;
- 168 • élévation de la tryptasémie, très importante chez la patiente
- 169 atteinte de mastocytose, beaucoup plus modérée chez la
- 170 2^e patiente.

171 Cependant, les tests cutanés se sont révélés négatifs ce qui
172 nous amène à poser deux questions :

- 173 • S'il s'agit d'une anaphylaxie impliquant des IgE, pourquoi
- 174 les tests cutanés sont-ils négatifs ?
- 175 • S'il ne s'agit pas d'une anaphylaxie impliquant des IgE, quels
- 176 sont les effecteurs responsables de la réaction ?

177 Pour rappel, l'anaphylaxie implique classiquement des mas-
178 tocytes qui, lorsqu'ils sont activés, dégranulent leur contenu
179 d'histamine à l'origine des manifestations allergiques.

180 Les mastocytes peuvent être activés non spécifiquement par
181 des agents histamino-libérateurs, tels que la codéine, le venin
182 d'abeille... [1].

183 Ils peuvent également être activés spécifiquement lorsque
184 les IgE présentes à leur surface reconnaissent un antigène pour
185 lequel elles ont une grande affinité.

186 Mais d'autres acteurs de l'immunité, spécifique ou non,
187 peuvent aussi activer spécifiquement les mastocytes : les
188 composés du complément et les complexes immuns circulants
189 (CIC). Les anaphylatoxines (C3a et C5a) produites lors de
190 l'activation du système du complément peuvent se fixer sur
191 leurs récepteurs à la surface des mastocytes induisant leur acti-
192 vation [2]. De même, les CIC formés d'IgG anti-amoxicilline
193 liées au médicament peuvent interagir avec les récepteurs Fcγ
194 de membrane des mastocytes [3]. Enfin, des travaux expérimen-
195 taux récents montrent que l'anaphylaxie n'est pas réservée à
196 l'activation mastocytaire [3]. Les polynucléaires neutrophiles,

les polynucléaires basophiles, les monocytes et les macrophages
peuvent être activés par des CIC et induire une anaphylaxie
par l'intermédiaire de la production de *platelet-activating factor*
(PAF) [3,4].

3.1. Dans l'hypothèse où la réaction anaphylactique de ces
patientes était dépendante d'IgE, pourquoi les tests
étaient-ils négatif ?

Peu d'hypothèses s'offrent à la discussion de cette éventua-
lité.

La première serait simplement liée au fait que les tests aller-
gologiques n'ont pas une sensibilité ni une spécificité de 100 %
[5]. Ainsi, les tests n'auraient pas permis, malgré une sensi-
bilisation certaine cliniquement, de détecter chez ces patientes
l'allergie à l'amoxicilline. Ces cas cliniques rappelleraient donc
l'importance de la clinique et donc de ne pas se fier, par principe
de précaution, à des tests allant contre les certitudes acquises
lors de l'interrogatoire des patients.

La deuxième hypothèse serait que les patientes aient omis
(ou simplement que l'on ne leur ait pas demandé) le fait qu'elles
prenaient un traitement antihistaminique et/ou corticoïde les
jours précédant les tests, les rendant donc négatifs. Ainsi, on
pourrait insister sur l'importance de l'interrogatoire quant à la
prise d'antihistaminique et/ou de corticoïdes avant chaque test
allergologique.

La dernière hypothèse serait, en se basant uniquement sur le
premier cas clinique, qu'il pourrait exister chez certains patients
une différence de sensibilité à l'amoxicilline entre les masto-
cytes du tissu conjonctif (cutanés) et les mastocytes muqueux.
Ainsi, chez cette patiente, les mastocytes cutanés, peu sensibles
n'auraient pas ou peu suffisamment dégranulé au moment des
tests cutanés à l'amoxicilline, rendant les tests faussement négatifs.
La réintroduction d'amoxicilline per os, mettant en contact
l'allergène avec les mastocytes muqueux, aurait quant à elle
provoqué leur dégranulation à l'origine des manifestations sys-
témiques. Cette hypothèse pourrait nous pousser à évoquer, en
cas de non-concordance entre la clinique et la paraclinique, la
possibilité de développer de nouveaux outils visant à déterminer
si les deux grands types de population mastocytaire ont des sensi-
bilités différentes face à un même allergène. Par exemple, il serait
possible, dans les cas litigieux comme exposés plus tôt, d'isoler
les deux types mastocytaires, de les mettre en contact avec des
concentrations identiques d'allergène, et de doser l'histamine
et/ou la tryptase libérée après contact.

3.2. Dans l'hypothèse d'une anaphylaxie n'impliquant pas
des IgE, quels seraient les effecteurs responsables de la
réaction ?

De nombreux travaux mettent en avant l'intervention
d'effecteurs autres que les IgE dans les réactions d'anaphylaxie.

En premier lieu, il faut préciser que certaines molécules
peuvent elles-mêmes être des effecteurs directs de l'activation
mastocytaire, entraînant une réaction d'anaphylaxie [1]. Chez
les patientes présentées, l'amoxicilline pourrait avoir provoqué
une dégranulation mastocytaire via une protéine G par sa

250 fixation non spécifique aux mastocytes lors des IDR ou du test
251 de provocation orale.

252 Les anaphylatoxines C3a et C5a peuvent également stimuler
253 les mastocytes entraînant leur dégranulation [1,2]. Ainsi, il est
254 plausible que l'amoxicilline soit reconnue par des Ig de type
255 Gou M présentes dans le sérum, formant un complexe immunitaire
256 circulant (CIC) amoxicilline-IgG/M provoquant l'activation de
257 la voie principale du complément puis la production de C3a
258 et C5a activant les mastocytes via leurs récepteurs. Chez des
259 patients fortement suspects d'être allergiques à l'amoxicilline et
260 présentant des tests cutanés négatifs, il pourrait être envisageable
261 de rechercher la formation de CIC amoxicilline-IgG/M sur des
262 échantillons de sang mis en contact avec l'amoxicilline, et de
263 doser le C3a et le C5a.

264 Mais d'autres effecteurs cellulaires peuvent également être
265 activés via ces CIC et libérer un autre médiateur impliqué dans
266 l'anaphylaxie : le PAF. Il serait donc envisageable, en cas de
267 discordance entre la clinique et les tests cutanés et biologiques,
268 de doser le PAF après mise en contact in vitro de l'amoxicilline
269 avec le sérum du patient [3,4].

270 4. Conclusion

271 L'allergie à l'amoxicilline est très fréquente, mais nombreux
272 sont les patients chez qui l'allergie suspectée correspond à une
273 hypersensibilité immédiate non allergique. Les tests allergolo-
274 giques cutanés et biologiques permettent le plus souvent de
275 conclure à une allergie vraie à l'amoxicilline ou non. Mais il
276 arrive que l'interprétation des tests allergologiques usuels n'aille
277 pas dans le sens d'une allergie, alors que la clinique est très
278 évocatrice, poussant les équipes à réaliser des tests de provo-
279 cation orale qui peuvent s'avérer dangereux pour les patients.
Les travaux de nombreuses équipes apportent des précisions sur

280 le phénomène d'anaphylaxie, qui s'avère être plus compliqué
281 que la simple interaction entre mastocytes et IgE, et qui pourrait
282 dans certains cas expliquer la discordance entre la clinique et la
283 paraclinique.

284 L'amoxicilline est un antibiotique largement utilisé, et ne pas
285 pouvoir conclure formellement à une allergie ou non peut pou-
286 ser certaines équipes à le contre-indiquer, à tort ou à raison,
287 impliquant de nouveaux tests allergologiques afin d'éliminer les
288 réactions croisées avec les autres bêta-lactamines, mais surtout
289 la privation d'un antibiotique majeur. De nouveaux tests bio-
290 logiques doivent être développés afin d'apporter pour chaque
291 patient des conclusions sûres sans passer par l'épreuve de pro-
292 vocation orale, potentiellement dangereuse chez ces patients à
293 l'histoire clinique évocatrice d'anaphylaxie sévère.

294 Déclaration d'intérêts

295 Les auteurs n'ont pas transmis de déclaration de conflits
296 d'intérêts. Q5

297 Références

- 298 [1] Saint-Mézard P, Bosset F, Cousin S, Ionescu MA, Nicolas JF. Mastocytes et
299 peau. Rev Fr Allergol 2002;42:193-8.
- 300 [2] Sayah S, Leon P, Chan P, Fontaine M. Les récepteurs des anaphylatoxines
301 C3a (C3aR) et C5a (C5aR). Med Sci 1998;14:291-9.
- 302 [3] Bruhns P. Les IgG, leurs récepteurs et les neutrophiles : acteurs de la réaction
303 anaphylactique ? Rev Fr Allergol 2012;52:333-9.
- 304 [4] Tsujimura Y, Obata K, Mukai K, Shindou H, Yoshida M, Nishikado
305 H, et al. Basophils play a pivotal role in immunoglobulin-G-mediated
306 but not immunoglobulin-E-mediated systemic anaphylaxis. Immunity
307 2008;28:581-9.
- 308 [5] Ponvert C. Valeurs diagnostique et prédictive des tests cutanés aux médica-
309 ments et substances biologiques. Rev Fr Allergol 2006;46:14-28.