

Revue générale

Une synthèse sur l'épidémiologie des hypersensibilités médicamenteuses

An overview of the epidemiology of hypersensitivity drug reactions

P.-J. Bousquet *, P. Demoly

*Exploration des allergies, service des maladies respiratoires, Inserm U454, hôpital Arnaud-de-Villeneuve,
université de Montpellier, 371, avenue du Doyen Gaston-Giraud, 34295 Montpellier cedex 05, France*

Reçu le 29 septembre 2005 ; accepté le 30 septembre 2005
Disponible sur internet le 16 novembre 2005

Résumé

L'hypersensibilité est un des nombreux effets secondaires médicamenteux. Elle peut mettre en jeu le pronostic vital, induire un allongement de la durée d'hospitalisation, affecter les prescriptions thérapeutiques et entraîner des coûts socioéconomiques non négligeables. Des études bien conduites sur les réactions d'hypersensibilité médicamenteuse manquent car la majorité de celles disponibles portent uniquement sur les effets secondaires. De telles études seraient utiles pour pouvoir identifier les patients à risque de développer une réaction d'hypersensibilité, en particulier les réactions graves et à développer des mesures préventives. Dans cette revue, nous ferons le point sur les données d'incidence, de prévalence, de mortalité et les facteurs de risque de ces réactions.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Hypersensitivity reactions are but one of many different types of adverse drug reactions. Reactions of this type may be potentially lifethreatening, induce and prolong hospitalization, affect physicians' drug prescribing patterns and result in considerable socioeconomic costs. Well-designed epidemiological studies limited to allergic drug reactions are lacking; most of the studies related to this problem have included all types of adverse drug reactions. The results of such studies should help us to identify patients at risk, particularly those at risk for severe reactions, and allow us to implement preventive measures. This review will summarize current knowledge on the incidence, prevalence, mortality and risk factors for hypersensitivity drug reactions.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergie médicamenteuse ; Épidémiologie ; Facteurs de risque ; Hypersensibilité médicamenteuse ; Incidence ; Prévalence

Keywords: Adverse drug reactions; Drug allergy; Epidemiology

1. Introduction

Les effets secondaires des médicaments (ESM) sont considérés comme un important problème de santé publique. L'Organisation mondiale de la santé définit un ESM comme une réponse nocive et inattendue à un médicament qui survient à une dose thérapeutique [1]. Cependant, beaucoup d'autres clas-

sifications et définitions ont été proposées [2–6]. La classification pharmacologique classique des ESM de Rawlins et Thompson [7] divise les réactions en deux groupes : les réactions dose dépendantes et prévisibles (type A), et celles qui ne sont ni dose dépendantes, ni prévisibles (type B). Cette classification a secondairement été étendue afin d'inclure d'autres sous-groupes [8–10] et, ainsi, de faciliter la classification de réactions qui ne sont pas classables selon Rawlins et Thompson.

Plus de 80 % des ESM sont de type A. Les réactions de type B incluent les réactions d'hypersensibilité médicamenteuses. En accord avec la nouvelle nomenclature de l'Académie euro-

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : demoly@montp.inserm.fr (P.-J. Bousquet).

péenne d'allergologie et d'immunologie clinique, l'allergie médicamenteuse correspond à une réaction d'hypersensibilité ayant un mécanisme immunologique précis, IgE-dépendant ou médié par les lymphocytes T [11]. Les ESM dont la clinique est similaire à celle d'une réaction immunologique mais dont aucun mécanisme immunologique n'est retrouvé, sont considérées comme étant des réactions non allergiques [11]. Cette distinction est importante car beaucoup d'études épidémiologiques traitent des ESM plus que des réactions allergiques. De plus, beaucoup d'études portant sur l'allergie médicamenteuse se fondent sur l'histoire clinique et la relation temporelle entre la prise médicamenteuse et la réaction, sans mettre en évidence l'existence d'une réaction IgE dépendante ou médiée par les lymphocytes T au moyen de tests *in vivo* ou *in vitro*. Cela est la conséquence d'un manque de standardisation des tests pour beaucoup de médicaments et à la limitation des tests de provocation.

2. Prévalence et incidence de l'hypersensibilité médicamenteuse

L'hypersensibilité médicamenteuse est responsable d'une augmentation significative de la morbidité et de la mortalité et engendre un surcoût socioéconomique non négligeable. Les données des études épidémiologiques actuelles doivent être étudiées avec une attention particulière car elles portent sur des populations différentes (constituées d'adultes, d'enfants ou les deux, de patients hospitalisés ou non). La définition des ESM et des réactions d'hypersensibilité varie d'une étude à l'autre, tout comme la méthodologie et le plan d'analyse. Enfin, il ne faut pas oublier que la sévérité et la prévisibilité de l'épisode ainsi que l'imputabilité sont, dans de nombreux cas, uniquement le résultat de constatations cliniques [12].

2.1. Données issues des consultations et de populations générales

Les données épidémiologiques portant sur les réactions médicamenteuses d'hypersensibilité chez des patients non hospitalisés ou dans la population générale sont très rares, et généralement limitées aux antibiotiques. Une étude prospective portant sur des patients recevant mensuellement des injections de pénicilline G (pour rhumatisme articulaire) a mis en évidence 57 réactions parmi les 1790 patients (incidence 3,2 % des patients et 0,19 % des injections), dont quatre cas d'anaphylaxie (incidence 0,2 % des patients et 0,01 % des injections) et un décès (incidence 0,05 % des patients et 0,003 % des injections) [13].

Apter [14] a mené une étude de cohorte rétrospective à partir des données du General Practice Research Database, UK. Tous les enregistrements concernant des patients ayant reçu au moins deux prescriptions de pénicilline à 60 jours d'intervalle ont été sélectionnés et examinés à la recherche de réactions d'hypersensibilité et de récurrences à la reprise. Une prescription de pénicilline a été donnée à 3 375 162 patients (tous âges confondus) et 6212 (0,18 %) ont eu un épisode ressem-

blant à de l'allergie. Parmi ceux-ci, 48,5 % ont eu une nouvelle prescription et seulement 1,89 % ont récidivé, suggérant que l'hypersensibilité aux pénicillines serait moins fréquente en consultation de ville qu'à l'hôpital et que la majorité des suspicions d'allergie ne seraient pas réelles. Toutefois, même si la différence d'incidence est faible dans le groupe présentant une réaction, le risque d'un second événement était nettement augmenté dans le groupe ayant réagi auparavant. Une analyse de 5923 patients vus par un groupe de pédiatres privés de Virginie du Nord, USA, a mis en évidence une éruption cutanée chez 7,3 % des enfants qui ont reçu un antibiotique oral pour une infection communautaire [15]. Concernant les quinolones, trois étudiants parmi 3200 traités par ciprofloxacine en prévention du portage méningococcique ont eu une réaction anaphylactique [16].

Afin d'évaluer la prévalence des hypersensibilités aux médicaments en population générale, une étude transversale de la population de Porto, Portugal, a retrouvé une prévalence d'allergie médicamenteuse rapportée par les patients de 7,8 % (181 sur 2309), dont 4,5 % était aux pénicillines et autres β -lactames, 1,9 % à l'aspirine et aux AINS et 1,5 % à un autre médicament. Le terme « allergie » est employé car c'est celui le mieux identifié par la population générale. La majorité des réactions rapportées était de type immédiat (43 %), survenant le premier jour du traitement (78,5 %) et touchait la peau (63,5 %) [17]. Des résultats similaires ont été trouvés chez des étudiants [18].

2.2. Données issues de registres hospitaliers

L'étude de Bates utilise des données issues du « Boston Collaborative Drug Surveillance Program », qui a enregistré les ESM survenues chez 4031 patients hospitalisés sur une période de six mois [19]. Deux cent quarante-sept ESM sont rapportés (incidence 6,1 %), dont 41,7 % sont sévères. Environ 1,2 % des patients sont décédés des suites de l'ESM. L'étude de Classen [20] réalisée à l'hôpital LDS de Salt-Lake-City et utilisant un système de détection automatique, a permis de mettre en évidence 731 réactions parmi 36 653 patients hospitalisés sur une période de 18 mois. Seulement 12,3 % des cas ont été identifiés par les médecins de l'hôpital. L'incidence est plus faible que dans l'étude précédente (1,8 %) ; 13,8 % des épisodes sont qualifiés de graves et 32,7 % sont d'origine allergique. Toutefois, si les critères d'inclusion de cette étude sont appliqués à celle réalisée à l'hôpital de Boston, l'incidence serait de 2,8 %.

Lazarou [21] a montré dans une méta-analyse portant sur 33 études prospectives réalisées aux USA entre 1966 et 1996, que 15,1 % des patients hospitalisés présentent un ESM (6,7 % de sévères) et que l'incidence des admissions pour hospitalisation due à un ESM varie entre 3,1 et 6,2 %.

Fattinger [22] a analysé 4331 hospitalisations dans deux départements de médecine interne en Suisse et a mis en évidence chez 11 % des patients un ESM. Les ESM ont été à l'origine de 3,3 % des hospitalisations. L'étude prospective française de pharmacovigilance menée par Olivier [23] a permis d'identifier

parmi 671 admissions dans un département d'urgence durant quatre semaines, 44 patients présentant un ESM (41 hospitalisations, soit 6,1 % des patients hospitalisés).

L'étude prospective de Thong [24] menée à Singapour durant deux ans et utilisant un réseau électronique de notifications des ESM, réseau supervisé par des allergologues expérimentés, a rapporté 366 suspicions d'allergie médicamenteuse parmi les 90 910 patients hospitalisés. Après analyse de chaque cas, 210 ont été classés « allergie médicamenteuse ». Les atteintes cutanées étaient la présentation clinique la plus fréquente (95,7 %) ; une atteinte systémique était présente dans 30 % des cas, et 11 patients (5,2 %) ont présenté une réaction sévère de type syndromes de Steven Johnson et de Lyell. Les antibiotiques et les antiépileptiques représentaient 75 % des médicaments suspectés. Les auteurs ont conclu à une fréquence d'allergie médicamenteuse chez des patients hospitalisés de 4,2 ‰ hospitalisations et une mortalité attribuable de 0,09 ‰.

En Australie, 2 à 4 % des hospitalisations étaient reliées aux traitements et il existait une augmentation de l'incidence avec l'âge des patients [25]. Les AINS étaient la deuxième classe médicamenteuse impliquée après les anticoagulants. Dans une étude récente suisse de Hardmeier [26], 457 (7,2 %) ESM survenaient chez 6383 patients hospitalisés (dont quatre réactions allergiques à des antibiotiques chez des patients déjà connus pour être allergiques à ces médicaments) ; et les ESM étaient responsables de 2,9 % des hospitalisations.

Pirmohamed [27] a réalisé une étude prospective dans deux hôpitaux du National Service de Merseyside, UK, incluant 18 820 patients âgés de plus de 16 ans et admis sur une période de six mois. Il a mis en évidence 1225 (6,5 %) admissions reliées à un ESM, et une mortalité de 0,15 %. La majorité des ESM (95 %) ont été classés comme étant une réaction de type A, ce qui signifie qu'elles n'étaient probablement pas dues à une hypersensibilité. Cependant, les AINS correspondaient une nouvelle fois à l'une des classes les plus fréquemment mises en cause (induisant des hémorragies, des crises d'asthme et des réactions cutanées), suivis par les diurétiques. Une récente étude cas témoins réalisée à Singapour par Kidon [28] et utilisant des données médicales informatiques, a mis en évidence 222 (2,6 %) ESM parmi 8437 enfants hospitalisés. Au moins 70 % étaient dus à un antibiotique (principalement les β -lactamines, 45 %) et aux AINS (18,5 %). Enfin, 98 % des réactions étaient des atteintes cutanées.

Il est possible de trouver des données plus précises en s'intéressant à des études plus spécifiques. Le registre français sur l'anaphylaxie peranesthésique a identifié 789 cas en deux ans, définissant une prévalence d'un cas pour 13 000 anesthésies. Cinq cent dix-huit (66 %) ont un mécanisme immunologique démontré ; les curares (58,2 %) (prévalence de 1 sur 6500 injections de myorelaxants) et les antibiotiques (15,1 %) sont les plus souvent en cause [29]. L'étude de Katayama [30] sur 337 647 injections de produit de contraste iodé retrouve une incidence des ESM de 12,6 % (0,22 % de réactions sévères pour les produits ioniques et 0,04 % pour les produits non-ioniques). Deux décès ont été rapportés (incidence 0,0006 %).

En conclusion, l'hypersensibilité aux médicaments représente environ un tiers des ESM, touchant 7 % de la population et jusqu'à 20 % des patients hospitalisés et est responsable de 8 % des hospitalisations. Les réactions ne sont généralement pas déclarées, mais les taux rapportés peuvent être artificiellement augmentés par le manque de diagnostic de certitude.

2.3. Données générales sur la mortalité

Les réactions d'hypersensibilité peuvent être graves et mettre en jeu le pronostic vital. Aux USA, une étude conduite par Lazarou [21] a mis en évidence une mortalité par ESM chez les patients hospitalisés de 0,32 %, soit 106 000 morts en 1994 (ce qui représenterait la quatrième cause de mortalité dans ce pays). La proportion des réactions allergiques n'était pas évaluée dans cette étude, elle peut cependant être estimée autour de 23,8 % (toutes sévérités confondues). Pirmohamed [27] a trouvé une mortalité globale par ESM de 0,15 % et calculé que les ESM induisant une hospitalisation étaient responsables de 5700 morts par an en Angleterre.

Selon l'étude de Fattinger [22], l'incidence estimée des possibles ESM ayant induit la mort était proche de 0,14 %. Selon l'étude de Hardmeier [26], parmi les 6383 patients hospitalisés, 10 ESM ont été fatals (0,16 % des patients inclus), correspondant à 3 % des décès. Un taux similaire a été rapporté par Juntti [31] avec 5 % d'ESM associés à un décès dans une étude évaluant 1511 décès à l'hôpital.

Le choc anaphylactique est une réaction sévère pouvant entraîner un décès lors d'une allergie médicamenteuse. Il s'agit généralement d'une réaction IgE médiée. Cette réaction est la plus effrayante et la plus souvent mortelle. Cependant, des réactions anaphylactiques non IgE médiées, comme c'est le cas pour les AINS, peuvent aussi être dangereuses. Un travail réalisé par Monneret-Vautrin a établi une prévalence de un à trois cas d'anaphylaxie sévère pour 10 000 personnes (toutes causes confondues), l'origine médicamenteuse étant une des quatre principales causes avec l'alimentation, les venins et le latex [32]. Selon l'étude rétrospective de Kemp [33] portant sur 266 cas d'anaphylaxies issus d'une consultation privée d'allergologie à Memphis, les médicaments étaient la deuxième cause de réaction, les AINS représentant la moitié de celle-ci. À partir d'une revue de la littérature dans le but de préciser la prévalence de l'anaphylaxie en population générale, Neugut [34] a calculé un taux évoluant entre 0,7 et 10 % pour les pénicillines (aux USA, la population à risque doit être de 1,9–27,2 millions) et entre 0,22 et 1 % pour les produits de contraste iodés (aux USA la population à risque doit être de 22 000 à 100 000). Au Royaume-Uni, où les admissions pour anaphylaxie sont en augmentation (de 5,6 pour 100 000 admissions en 1991 à 10,2 en 1995) [35], le travail de Pumphrey [36] sur les décès par anaphylaxie (1992–2001) montrait que les médicaments étaient la principale cause (88 sur 202 décès) suivis par l'allergie alimentaire et celle aux venins d'hyménoptères. Le registre du Royaume-Uni sur les décès par anaphylaxie entre 1992 et 1998 mettait en évidence 164 décès, dont 39 % induits par les médicaments (27 cas avec des anesthésiques,

16 avec des antibiotiques et huit avec des produits de contraste iodés [37]. Une autre analyse récente de Peng [38] utilisant une base de donnée de recherche de médecine générale (1994 à 1999) a rapporté 675 cas d'anaphylaxie, soit une incidence de 8,4 pour 100 000 personnes-années pour les médicaments oraux, deuxième incidence après les piqûres d'insectes. La récente étude Suisse de trois ans menée par Helbling [39] a conduit à diagnostiquer chez 226 personnes 246 épisodes mettant en jeu le pronostic vital et trois décès. L'auteur a calculé une incidence annuelle de 7,9 à 9,6 cas d'anaphylaxie pour 100 000 habitants par an et identifié les médicaments comme étant la deuxième cause (18,1 %) après les piqûres d'hyménoptères. Van-der-Klouw [40] a analysé 345 cas d'anaphylaxie médicamenteuse probable et 485 cas possibles sur une période de 20 ans aux Pays-Bas. Dans cette étude, la mortalité par choc anaphylactique était de 2,5 % (21 cas sur 830) et les médicaments impliqués étaient la glafénine (deux décès) les AINS, les sulfamides, les dextrans (trois décès), la floctafénine, les extraits allergéniques d'immunothérapie (deux décès) et l'amoxicilline.

Cependant, l'anaphylaxie n'est pas la seule cause de mortalité par allergie médicamenteuse. Des réactions dermatologiques sérieuses comme le syndrome de Stevens Johnson (5 % de mortalité) et le syndrome de Lyell (30 % de mortalité), avec une incidence estimée de 0,4 à 1,2 et 1,2 à 1,6 par million d'habitants et par an respectivement, sont d'autres exemples de réactions mettant en jeu le pronostic vital [41,42]. Ces réactions graves étaient survenues dans 5,2 % des 210 cas d'allergie médicamenteuse rapportés par Thong [24]. De plus, les syndromes d'hypersensibilité touchant plusieurs organes (DRESS, *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), et les atteintes spécifiques d'organe peuvent aussi contribuer à la mortalité par hypersensibilité médicamenteuse [43, 44].

3. Les facteurs de risques d'hypersensibilité médicamenteuse

Différents facteurs de risques ont été identifiés. Ils sont liés au médicament, au traitement, et au patient (âge, sexe, maladie évolutive et antécédent de réaction allergique à un médicament).

3.1. Facteurs liés à l'hôte

Les facteurs liés à l'hôte correspondent à des prédispositions peut être génétiques à l'allergie médicamenteuse.

Plusieurs études montrent une *prédisposition féminine* (65–70 % vs 30–35 % pour les hommes) [45–47]. Des différences subsistent cependant en fonction de l'âge du groupe considéré [28], du type de réactions (les réactions cutanées étaient plus fréquentes chez les femmes dans la revue de Bigby [48]), et du médicament suspecté [17]. L'analyse d'un sous-groupe par Thong [24] a montré que les femmes hospitalisées étaient statistiquement plus nombreuses à développer une allergie médicamenteuse, même s'il n'y avait pas de différence en ce qui

concerne la mortalité et les manifestations cliniques. De plus, les femmes âgées de plus de 65 ans n'apparaissaient pas être plus à risque que les femmes plus jeunes, ni avoir de réaction plus grave. La mortalité était similaire (données de l'auteur non publiées).

Il est souvent décrit que *les enfants* sont moins souvent affectés que les adultes [49]. L'étude de Temple [50] chez des enfants, a rapporté 565 ESM durant une période de six ans (1994–1999), soit un taux de 0,85 pour 100 admissions. Les antibiotiques ont été les médicaments les plus souvent impliqués (26,4 %) même si 2,8 % des patients avaient une allergie documentée au médicament suspecté. Cependant, d'autres études portant sur les ESM chez les enfants rapportent des incidences similaires à celles observées chez les adultes [15,51]. Une étude observationnelle de huit mois portant sur les ESM dans un service pédiatrique menée par Weiss [52] montra que parmi les 68 ESM détectées chez 46 des 214 patients (21,5 %), 7 (10 %) ont été définis comme sévères et 50 % associés à un antibiotique. De plus, 14 (20,6 %) ont été considérés comme d'origine immunologique.

Le rôle de *l'atopie* n'est pas encore bien défini, mais il ne semble pas être un facteur de risque majeur [46,47,53,54]. L'influence de l'atopie peut, cependant, dépendre du médicament en cause. Elle a été considérée comme un facteur de risque dans l'hypersensibilité aux AINS, particulièrement dans les réactions cutanées [55].

Certains *groupes ethniques* semblent plus à risque d'allergie médicamenteuse. L'étude de Easterbrook [56] sur les facteurs de risque d'hypersensibilité à l'abacavir a montré que les Caucasiens étaient plus à risque. Une étude de cohorte récente a évalué les facteurs de risque d'ESM associés avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) chez 2225 personnes et a observé que 19 % des patients ont du interrompre leur traitement à cause d'un ESM [57]. Ce résultat a été confirmé par un autre auteur [58]. Les africains et les asiatiques semblent être à risque de développer une toux sous IEC [59]. L'étude de Kidon [28] a observé que chez les descendants chinois, l'asthme et les maladies chroniques étaient des facteurs de risques indépendants d'ESM.

Ces différences peuvent être la conséquence de *polymorphismes génétiques* pouvant agir sur le métabolisme des médicaments ou la réponse immune et induisant une augmentation de la susceptibilité (à un ESM) à certains médicaments [60]. Les individus avec un génotype de type II pour les IEC seraient plus susceptibles de développer une toux [59] et ceux avec un angioedème, auraient une dégradation anormale de certaines métabolites des bradykinines [61].

Le travail de Martin [62] montre que l'hypersensibilité à l'abacavir est liée au phénotype HLA B5701, et que sa combinaison avec l'haplotype Hsp70 – Hom semble être hautement liée à l'hypersensibilité (les auteurs suggèrent donc qu'une recherche génétique prospective devrait être réalisée à la recherche de patients à risque avant mise sous abacavir). Un polymorphisme de la région promotrice du *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF-238 A) peut affecter la production de TNF, influençant ainsi la sévérité des réactions à l'abacavir

[62]. Un autre polymorphisme du TNF (-308TNF-alpha) est associé à la sévérité des réactions à la carbamazépine [63]. Le travail de Bavdekar [64] suppose que l'accumulation des métabolites toxiques arène oxyde due à un déficit en détoxification par la voie de l'époxyde hydrolase contribue à l'hypersensibilité aux anticonvulsivants. Considérant les AINS, il a été récemment suggéré que la sévérité des réactions de saignements gastro-intestinaux pourrait être associée à deux polymorphismes du cytochrome P450C9 [65]. Aucune étude similaire ne concerne les hypersensibilités aux AINS. Des biopsies bronchiques de sujets présentant un asthme induit par l'aspirine mettent en évidence une surexpression de la C4 synthétase des leucotriènes. Cela pourrait être partiellement expliqué par un polymorphisme génétique de la région promotrice de cette enzyme [66].

Hung a étudié 51 patients présentant une réaction sévère à l'allopurinol (syndrome de Steven Jonhson et de Lyell) et 228 contrôles (135 prenant de l'allopurinol sans aucun effet secondaire et 93 sujets sains) à la recherche d'un polymorphisme génétique [67]. L'allèle HLA-B*5801 était fortement associé à un risque de réaction sévère à l'allopurinol, en étant présent chez 100 % des personnes réagissant et uniquement chez 20 % des personnes témoins sous allopurinol et des témoins sans traitement.

3.2. Facteurs liés au médicament

Une large variété de médicaments est actuellement utilisée en pratique quotidienne. Les médicaments impliqués dans les réactions allergiques sont cependant peu nombreux. Afin de pouvoir être immunogénique, une substance doit avoir un poids minimal (plus de 1000 daltons). Ainsi, la majorité des molécules se comportent comme des haptènes et doivent être liées à une protéine porteuse pour pouvoir induire une réponse immunitaire. Seuls certains haptènes ayant des groupements –NH₃ ou –CH₃ sont dits réactifs car ils peuvent se fixer facilement par liaisons covalentes aux protéines circulantes ou cellulaires et devenir des antigènes capables de sensibiliser les patients. La réponse immune est en général spécifique de l'interaction entre la protéine et l'haptène. Un des problèmes les plus difficiles de l'allergie médicamenteuse est le démemberment des métabolites immunogènes. Ainsi, les β-lactames sont intrinsèquement réactives (concept des haptènes) ; d'autres médicaments comme le sulfaméthoxazole nécessitent une transformation pour pouvoir être immunogéniques (concept de prohaptène). La cytotoxicité médicamenteuse propre peut avoir un rôle important dans le déclenchement de la réponse immune (concept de danger). D'autres médicaments, non réactifs, peuvent toutefois être immunogéniques en créant une liaison non covalente avec les récepteurs immuns — récepteurs des lymphocytes T et complexe majeur d'histocompatibilité — (concept de l'interaction immunopharmacologique) [68]. Enfin, certains médicaments peuvent aussi altérer les protéines (formaldéhyde) ou l'ADN nucléaire (procaïnamide, méthylidopa) et entraîner des maladies auto-immunes (lupus érythémateux ou anémie hémolytique). Le fait qu'un groupe thérapeutique puisse être un facteur de risque d'allergie

médicamenteuse peut être illustré par le travail de Ibia [15] dans lequel la fréquence des réactions était de 12,3 % pour le céfclor, 8,5 % pour les sulfamides, 7,4 % pour les pénicillines et 2,6 % pour les autres céphalosporines. Ces résultats ont également été enregistrés par le Boston Collaborative Drug Surveillance Program [48]. Les auteurs ont analysé l'incidence des réactions cutanées chez 15 438 patients hospitalisés, ce qui correspond à la source la plus fréquemment utilisée pour déterminer l'incidence des réactions d'hypersensibilité médicamenteuse. Ainsi, 358 réactions ont été rapportées et confirmées par un dermatologue, soit une fréquence globale de 2,3 %. La fréquence des réactions en fonction du nombre d'administrations pour chaque médicament était de 5,1 % pour l'amoxicilline, 3,4 % pour le cotrimoxazole, 3,3 % pour l'ampicilline, 2,1 % pour les céphalosporines, 2 % pour l'érythromycine, 1,8 % pour la pénicilline G et 0,4 % pour la gentamycine. Un fait intéressant est l'évolution de la structure de certaines classes de médicaments au cours du temps, en particulier pour les β-lactames. Traditionnellement, les réactions aux β-lactames concernaient la pénicilline G et donc le noyau β-lactame, mais depuis quelques années, la prévalence des réactions à l'amoxicilline et aux céphalosporines est en augmentation. Elles ne concernent pas le noyau β-lactame. Cela peut être expliqué par la modification des prescriptions des antibiotiques [69].

3.3. Facteurs liés au traitement

La dose et le mode d'administration influencent la fréquence des réactions. Les traitements intermittents et répétés seraient plus grand pourvoyeurs de sensibilisations que ceux continus [70]. Cela est corroboré par une récente publication de Cetinkaya [71] qui a étudié 147 enfants ayant reçu des β-lactames à au moins trois reprises dans les 12 mois sans réaction allergique. La fréquence des tests positifs aux pénicillines était de 10,2 % et l'auteur a conclu que l'utilisation de pénicillines favorise la sensibilisation. Cependant, Pichichero [72] a retrouvé la même fréquence d'antécédent de traitement par β-lactame chez les enfants ayant un test cutané négatif comme chez ceux ayant un test positif.

En ce qui concerne la voie d'admission, la voie parentérale est considérée comme la plus immunogène (principalement fondé sur des études chez l'animal) mais les topiques sont aussi une source importante de sensibilisations pour de nombreux types de réactions [73,74].

3.4. Pathologies et facteurs concomitants

L'hypersensibilité aux AINS est fréquemment associée à certaines populations asthmatiques [75]. De façon intéressante, Ventura [76] décrit l'hypersensibilité à l'aspirine comme étant un facteur de risque de réaction immédiate aux glucocorticoïdes associé au sexe féminin et à l'atopie. Les patients VIH positifs développent 10 à 100 fois plus souvent des réactions cutanées à certains médicaments comme le cotrimoxazole [77]. La fréquence des réactions d'hypersensibilité médicamenteuse dans cette population varie de 3 à 20 % [78].

L'association de différents facteurs pourrait aboutir à un ESM, en favorisant l'hypersensibilité et/ou en aggravant la sévérité des réactions : les médicaments [29], les infections [79], l'exercice et l'allergie alimentaire [79] sont les principaux candidats.

4. Conclusions

Actuellement, peu d'études épidémiologiques abordent le sujet de l'hypersensibilité. Le sous-diagnostic par défaut d'information (les réactions n'étant pas rapportées) [80,81] et le sur-diagnostic induit par l'utilisation abusive du mot « allergie » [82] sont à considérer. Les erreurs portant sur les histoires d'allergies médicamenteuses peuvent avoir des conséquences sur les traitements et ainsi conduire à l'utilisation de médicaments plus chers et moins efficaces.

Des études multicentriques hospitalières et en population générale, utilisant la même méthodologie et les mêmes définitions seraient d'un apport considérable dans le but de déterminer les facteurs de risque d'allergie médicamenteuse, en tenant compte des différences régionales et afin de développer de meilleures mesures préventives pour les patients.

Références

- [1] International drug monitoring: the role of national centres. Report of a WHO meeting. World Health Organ Tech Rep Ser 1972;498:1–25.
- [2] Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000;356(9237):1255–9.
- [3] Meyboom RH, Lindquist M, Egberts AC. An ABC of drug-related problems. *Drug Saf* 2000;22(6):415–23.
- [4] Stephens M. Definitions and classifications of adverse reaction terms. In: Stephens M, Talbot J, Routledge P, editors. The detection of new adverse reactions. London: Macmillan; 1998. p. 32–44.
- [5] Ross SD. Drug-related adverse events: a readers' guide to assessing literature reviews and meta-analyses. *Arch Intern Med* 2001;161(8):1041–6.
- [6] Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Ann Intern Med* 2004;140(10):795–801.
- [7] Rawlins M, Thompson J. Pathogenesis of adverse drug reactions. In: Davies D, editor. Textbook of adverse drug reaction. Oxford: Oxford University Press; 1977. p. 10.
- [8] Aronson JK. Drug therapy. In: Haslett C, Chilvers E, Boon N, Colledge N, Hunter J, editors. Davidson's principles and practice of medicine. Edinburgh: Elsevier Science; 2002. p. 147–63 [19th ed.].
- [9] Grahame-Smith D, Aronson JK. Adverse drug reaction. In: The Oxford textbook of clinical pharmacology, drug therapy. Oxford: Oxford University Press; 1984. p. 132–57.
- [10] Hartigan-Go K, Wong J. Inclusion of therapeutic failures as adverse drug reaction. In: Aronson JK, editor. Side effect of drugs. Annual 23. A world wide yearly survey of new data and trends in adverse drug reactions. Amsterdam: Elsevier; 2000. p. 27.
- [11] Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(5):832–6.
- [12] Hayward RA, Hofer TP. Estimating hospital deaths due to medical errors: preventability is in the eye of the reviewer. *JAMA* 2001;286(4):415–20.
- [13] Allergic reactions to long-term benzathine penicillin prophylaxis for rheumatic fever. International Rheumatic Fever Study Group. *Lancet* 1991;337(8753):1308–10.
- [14] Apter AJ, Kinman JL, Bilker WB, Herlim M, Margolis DJ, Lautenbach E, et al. Represcription of penicillin after allergic-like events. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(4):764–70.
- [15] Ibia EO, Schwartz RH, Wiedermann BL. Antibiotic rashes in children: a survey in a private practice setting. *Arch Dermatol* 2000;136(7):849–54.
- [16] Burke P, Burne SR. Allergy associated with ciprofloxacin. *BMJ* 2000;320(7236):679.
- [17] Gomes E, Cardoso MF, Praca F, Gomes L, Marino E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy* 2004;34(10):1597–601.
- [18] Falcao H, Lunet N, Gomes E, Cunha L, Barros H. Drug allergy in university students from Porto, Portugal. *Allergy* 2003;58(11):1210.
- [19] Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA* 1995;274(1):29–34.
- [20] Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Burke JP. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *JAMA* 1991;266(20):2847–51.
- [21] Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279(15):1200–5.
- [22] Fattinger K, Roos M, Vergeres P, Holenstein C, Kind B, Masche U, et al. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two swiss departments of internal medicine. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49(2):158–67.
- [23] Olivier P, Boulbes O, Tubery M, Lauque D, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Assessing the feasibility of using an adverse drug reaction preventability scale in clinical practice: a study in a French emergency department. *Drug Saf* 2002;25(14):1035–44.
- [24] Thong BY, Leong KP, Tang CY, Chng HH. Drug allergy in a general hospital: Results of a novel prospective inpatient reporting system. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90(3):342–7.
- [25] Runciman WB, Roughead EE, Semple SJ, Adams RJ. Adverse drug events and medication errors in Australia. *Int J Qual Health Care* 2003;15(Suppl 1):i49–i59.
- [26] Hardmeier B, Braunschweig S, Cavallaro M, Roos M, Pauli-Magnus C, Giger M, et al. Adverse drug events caused by medication errors in medical inpatients. *Swiss Med Wkly* 2004;134(45-46):664–70.
- [27] Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004;329(7456):15–9.
- [28] Kidon MI, See Y. Adverse drug reactions in Singaporean children. *Singapore Med J* 2004;45(12):574–7.
- [29] Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999–2000. *Anesthesiology* 2003;99(3):536–45.
- [30] Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology* 1990;175(3):621–8.
- [31] Juntti-Patinen L, Neuvonen PJ. Drug-related deaths in a university central hospital. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58(7):479–82.
- [32] Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, Beaudouin E, Kanny G. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy* 2005;60(4):443–51.
- [33] Kemp SF, Lockey RF, Wolf BL, Lieberman P. Anaphylaxis. A review of 266 cases. *Arch Intern Med* 1995;155(16):1749–54.
- [34] Neugut AI, Ghatak AT, Miller RL. Anaphylaxis in the United States: an investigation into its epidemiology. *Arch Intern Med* 2001;161(1):15–21.
- [35] Sheikh A, Alves B. Hospital admissions for acute anaphylaxis: time trend study. *BMJ* 2000;320(7247):1441.
- [36] Pumphrey R. Anaphylaxis: can we tell who is at risk of a fatal reaction? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4(4):285–90.
- [37] Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000;30(8):1144–50.
- [38] Peng MM, Jick H. A population-based study of the incidence, cause, and severity of anaphylaxis in the United Kingdom. *Arch Intern Med* 2004;164(3):317–9.

- [39] Helbling A, Humi T, Mueller UR, Pichler WJ. Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940, 000 inhabitants of the Swiss Canton Bern. *Clin Exp Allergy* 2004;34(2): 285–90.
- [40] van der Klauw MM, Wilson JH, Stricker BH. Drug-associated anaphylaxis: 20 years of reporting in The Netherlands (1974–1994) and review of the literature. *Clin Exp Allergy* 1996;26(12):1355–63.
- [41] Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;331(19):1272–85.
- [42] Letko E, Papaliadis DN, Papaliadis GN, Daoud YJ, Ahmed AR, Foster CS. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94(4):419–36 (quiz 436–8, 456).
- [43] Wolf R, Orion E, Marcos B, Matz H. Life-threatening acute adverse cutaneous drug reactions. *Clin Dermatol* 2005;23(2):171–81.
- [44] Roujeau JC. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology* 2005;209(2):123–9.
- [45] Barranco P, Lopez-Serrano MC. General and epidemiological aspects of allergic drug reactions. *Clin Exp Allergy* 1998;28(Suppl 4):61–2.
- [46] Haddi E, Charpin D, Tafforeau M, Kulling G, Lanteaume A, Kleisbauer JP, et al. Atopy and systemic reactions to drugs. *Allergy* 1990;45(3):236–9.
- [47] Asero R. Detection of patients with multiple drug allergy syndrome by elective tolerance tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80(2):185–8.
- [48] Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K. Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15, 438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA* 1986;256(24):3358–63.
- [49] Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1(4):305–10.
- [50] Temple ME, Robinson RF, Miller JC, Hayes JR, Nahata MC. Frequency and preventability of adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf* 2004;27(11):819–29.
- [51] Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52(1):77–83.
- [52] Weiss J, Krebs S, Hoffmann C, Werner U, Neubert A, Brune K, et al. Survey of adverse drug reactions on a pediatric ward: a strategy for early and detailed detection. *Pediatrics* 2002;110(2 Pt 1):254–7.
- [53] Ponvert C, Le Claimche L, de Blic J, Le Bourgeois M, Scheinmann P, Paupe J. Allergy to beta-lactam antibiotics in children. *Pediatrics* 1999; 104(4):e45.
- [54] Charpin D, Benzarti M, Hemon Y, Senft M, Alazia M, Arnaud A, et al. Atopy and anaphylactic reactions to suxamethonium. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82(3 Pt 1):356–60.
- [55] Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A. Atopy is a risk factor for non-steroidal anti-inflammatory drug sensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84(1):101–6.
- [56] Easterbrook PJ, Waters A, Murad S, Ives N, Taylor C, King D, et al. Epidemiological risk factors for hypersensitivity reactions to abacavir. *HIV Med* 2003;4(4):321–4.
- [57] Morimoto T, Gandhi TK, Fiskio JM, Seger AC, So JW, Cook EF, et al. An evaluation of risk factors for adverse drug events associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Eval Clin Pract* 2004;10(4): 499–509.
- [58] Brown NJ, Ray WA, Snowden M, Griffin MR. Black Americans have an increased rate of angiotensin converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60(1):8–13.
- [59] Dykewicz MS. Cough and angioedema from angiotensin-converting enzyme inhibitors: new insights into mechanisms and management. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4(4):267–70.
- [60] Severino G, Del Zompo M. Adverse drug reactions: role of pharmacogenomics. *Pharmacol Res* 2004;49(4):363–73.
- [61] Molinaro G, Cugno M, Perez M, Lepage Y, Gervais N, Agostoni A, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema is characterized by a slower degradation of des-arginine(9)-bradykinin. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;303(1):232–7.
- [62] Martin AM, Nolan D, Gaudieri S, Almeida CA, Nolan R, James I, et al. Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B*5701 and a haplotypic Hsp70-Hom variant. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(12):4180–5.
- [63] Pirmohamed M, Lin K, Chadwick D, Park BK. TNFalpha promoter region gene polymorphisms in carbamazepine-hypersensitive patients. *Neurology* 2001;56(7):890–6.
- [64] Bavdekar SB, Muranjan MN, Gogtay NJ, Kantharia V, Kshirsagar NA. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: lymphocyte toxicity assay for the confirmation of diagnosis and risk assessment. *Ann Pharmacother* 2004;38(10):1648–50.
- [65] Martinez C, Blanco G, Ladero JM, Garcia-Martin E, Taxonera C, Gamito FG, et al. Genetic predisposition to acute gastrointestinal bleeding after NSAIDs use. *Br J Pharmacol* 2004;141(2):205–8.
- [66] Sanak M, Simon HU, Szczeklik A. Leukotriene C4 synthase promoter polymorphism and risk of aspirin-induced asthma. *Lancet* 1997;350 (9091):1599–600.
- [67] Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(11):4134–9.
- [68] Britschgi M, von Greyerz S, Burkhart C, Pichler WJ. Molecular aspects of drug recognition by specific T cells. *Curr Drug Targets* 2003;4(1):1–11.
- [69] Gomez MB, Torres MJ, Mayorga C, Perez-Inestrosa E, Suau R, Montanez MI, et al. Immediate allergic reactions to betalactams: facts and controversies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4(4):261–6.
- [70] de Weck A. Pharmacologic and immunochemical mechanisms of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 1991;11:461–74.
- [71] Cetinkaya F, Cag Y. Penicillin sensitivity among children without a positive history for penicillin allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15(3): 278–80.
- [72] Pichichero ME, Pichichero DM. Diagnosis of penicillin, amoxicillin, and cephalosporin allergy: reliability of examination assessed by skin testing and oral challenge. *J Pediatr* 1998;132(1):137–43.
- [73] Juan WH, Yang LC, Hong HS. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by topical lindane. *Dermatology* 2004;209(3):239–40.
- [74] McIlwain M, Primosch R, Bimstein E. Allergic reaction to intranasal midazolam HCl: a case report. *Pediatr Dent* 2004;26(4):359–61.
- [75] Fahrenholz JM. Natural history and clinical features of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24(2):113–24.
- [76] Ventura MT, Muratore L, Calogiuri GF, Dagnello M, Buquicchio R, Nicoletti A, et al. Allergic and pseudoallergic reactions induced by glucocorticoids: a review. *Curr Pharm Des* 2003;9(24):1956–64.
- [77] Coopman SA, Johnson RA, Platt R, Stern RS. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. *N Engl J Med* 1993;328(23):1670–4.
- [78] Temesgen Z, Beri G. HIV and drug allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24(3):521–31 (viii).
- [79] Moneret-Vautrin DA, Morisset M. Adult food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005;5(1):80–5.
- [80] Backstrom M, Mjorndal T, Dahlqvist R. Under-reporting of serious adverse drug reactions in Sweden. *Pharmacoeconom Drug Saf* 2004; 13(7):483–7.
- [81] Mittmann N, Knowles SR, Gomez M, Fish JS, Cartotto R, Shear NH. Evaluation of the extent of under-reporting of serious adverse drug reactions: the case of toxic epidermal necrolysis. *Drug Saf* 2004;27(7):477–87.
- [82] Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med* 2004;140(12):1001–6.