



WORLD ALLERGY ORGANIZATION
A World Federation of Allergy, Asthma
& Clinical Immunology Societies



WORLD ALLERGY ORGANIZATION
A World Federation of Allergy, Asthma
& Clinical Immunology Societies



Consensus international (ICON) sur l'Allergie Médicamenteuse



RÉSUMÉ



Consensus international (ICON) sur l'Allergie Médicamenteuse

Allergy 2014; 69: 420–437

Pascal Demoly, N. Franklin Adkinson, Knut Brockow, Mariana Castells, Anca M. Chiriac, Paul A. Greenberger, David A. Khan, David M. Lang, Hae-Sim Park, Werner Pichler, Mario Sanchez-Borges, Tetsuo Shiohara, Bernard Yu-Hor Thong.

Traduction réalisée par: Dr Nidhal Touati¹ et Dr Marie Toussaint²

Traduction validée par: Dr Anca M. Chiriac^{1,3} et Pr Pascal Demoly^{1,3}

¹ Département de Pneumologie et Addictologie, Unité d'Allergologie, Hôpital Arnaud de Villeneuve, University Hospital of Montpellier, France.

² Airway Disease Infection, National Heart & Lung Institute (NHLI), Imperial College London, UK.

³ Sorbonne Universités, UPMC Université Paris 6 et INSERM, UMR_S 1136, IPLESP, Equipe EPAR, 75013, Paris, France.

Table de matières

- 4 AVANT-PROPOS
- 5 DÉFINITIONS
- 5 CLASSIFICATIONS
- 8 PHYSIOPATHOLOGIE
- 9 MANIFESTATIONS CLINIQUES
- 9 HISTOIRE NATURELLE
- 10 DIAGNOSTIC
 - 12 HISTOIRE CLINIQUE
 - 13 TESTS CUTANÉS
 - 14 TESTS DE PROVOCATION
 - 15 TESTS BIOLOGIQUES
- 16 PRISE EN CHARGE
- 19 LISTE D'ABREVIATIONS

AVANT-PROPOS

Les réactions d'hypersensibilité médicamenteuse (HSM) comprennent toutes les réactions médicamenteuses ressemblant à l'allergie. Les HSM représentent 15 % des effets indésirables induits par les médicaments et touchent en moyenne plus de 7% de la population générale. Les HSM peuvent être allergiques ou non allergiques (les HSM médiées immunologiquement sont appelées allergies médicamenteuses). Elles sont généralement imprévisibles, nécessitent des changements de traitement et peuvent être potentiellement mortelles. Poser un diagnostic définitif permettant l'instauration d'un traitement adéquat et la mise en place de mesures de prévention appropriées nécessite généralement d'effectuer un bilan d'allergie médicamenteuse. Plusieurs lignes directrices et consensus (ciblés sur une approche générale des HSM ou centrés sur des HSM spécifiquement liées à certaines classes médicamenteuses) ont été publiés et sont disponibles pour aider et appuyer la décision médicale en allergie médicamenteuse. Cependant, développer une approche systématique et standardisée visant le diagnostic et de la gestion des HSM reste à l'heure actuelle un défi majeur. The International Collaboration in Asthma, Allergy and Immunology (iCAALL), formé en 2012 par l'European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI), par l'American Academy of Allergy Asthma and Immunology (AAAAI), par l'American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI), et par le World Allergy Organisation (WAO), a décidé de relever ce défi à travers la rédaction au sein de ce document d'un Consensus International (ICON) sur l'Allergie aux Médicaments. L'objectif de ce document est de :

- Mettre en évidence les principaux messages qui sont communs à de nombreuses directives existantes.
- Réviser la littérature de manière critique en commentant leurs différences, afin d'obtenir un document de référence concis dans le domaine.

DEFINITIONS

- Les réactions d'hypersensibilité médicamenteuse (HSM) regroupent les effets indésirables des médicaments qui ressemblent cliniquement aux réactions allergiques.
- Les allergies médicamenteuses peuvent être définies comme des HSM pour lesquelles un mécanisme immunologique clair est démontré.
- Pour la communication en général et pour faciliter les échanges, quand une réaction médicamenteuse est suspectée, le terme HSM est préféré.

CLASSIFICATIONS

Disposer d'une classification globalement approuvée des différents types d'HSM est utile pour la prise en charge des HSM, la comparaison d'études et la validation des techniques de diagnostic.

Cliniquement : les HSM sont classifiées en immédiates ou non-immédiates/retardées en fonction du délai d'apparition au cours du traitement (Figure 1).

Les HSM immédiates se déclarent entre 1-6 heures après la dernière administration du médicament (en général dans l'heure suivant la première administration d'un nouveau cycle de traitement). Les symptômes typiques comprennent l'urticaire, l'œdème de Quincke, la conjonctivite, la rhinite, le bronchospasme, des symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales), l'anaphylaxie ou le choc anaphylactique. Les HSM immédiates sont probablement induites par un mécanisme IgE-médié.

Le terme réactions "anaphylactoïdes", utilisé auparavant dans les cas des réactions d'HSM non-dépendantes des IgE mimant l'anaphylaxie, est abandonné dans certains guides cliniques au profit du terme HSM non-allergiques.

Les HSM non-immédiates peuvent survenir à tout moment à partir d'une heure suivant la première administration du médicament. Les symptômes communément rencontrés comprennent les exanthèmes maculo-papuleux et l'urticaire retardée. Souvent, un mécanisme allergique dépendant des cellules T est associé.

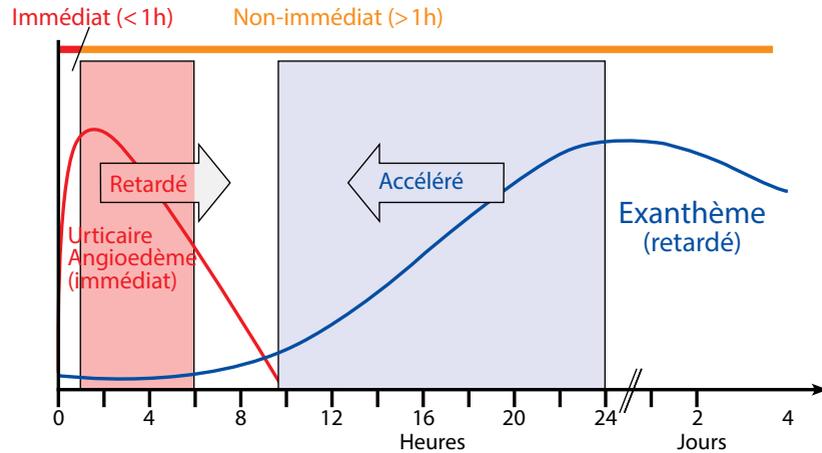


Fig.1 - Chronologie des HSM. Etablir la ligne de démarcation à 1h pour différencier les HSM immédiates et non-immédiates ne reflète pas suffisamment la complexité de la pathophysiologie des réactions de type immédiat survenant jusqu'à 6h (donc de façon retardée) et des manifestations cliniques de type retardée commençant parfois aussi tôt que 8 à 12 h (accéléérés). Néanmoins, cette approche facilite la comparaison entre différentes études et devrait aider à améliorer et valider les techniques diagnostiques.

La voie d'administration, les métabolites du médicament, ou la présence de co-facteurs ou de médicaments co-prescrits modifiant l'installation ou la progression des réactions d'HSM doivent être pris en compte lorsque l'on examine cette classification.

D'un point de vue mécanistique: les réactions d'HSM peuvent être définies comme allergiques et non-allergiques (Tableau) :

Type	Type de réponse immune	Physiopathologie	Signes cliniques	Chronologie typique de la réaction
I	IgE	Dégranulation des mastocytes et des basophiles	Choc anaphylactique, Oedème de Quincke, Urticaire, Bronchospasme	1 à 6 heures après la dernière prise du médicament
II	IgG et complément	Cytotoxicité dépendante des IgG et du complément	Cytopénie	5-15 jours après le début du traitement médicamenteux
III	IgM ou IgG et complément ou FcR	Dépôts de complexes immuns	Maladie sérique, Urticaire, Vascularite	7-8 jours pour maladie sérique/urticaire 7-21 jours après le début du traitement médicamenteux pour les vascularites
IVa	Th1 (IFN γ)	Inflammation monocytaire	Eczéma	1-21 jours après le début du traitement médicamenteux
IVb	Th2 (IL-4 et IL-5)	Inflammation éosinophilique	Exanthèmes maculo-papuleux, DRESS	1 à plusieurs jours après le début du traitement médicamenteux pour l'EMP 2-6 semaines après le début du traitement médicamenteux pour DRESS
IVc	Cellules T cytotoxiques (perforine, granzyme B, FasL)	Nécrose kératinocytaire induite par les CD4 ou CD8	Exanthèmes maculo-papuleux, SJS / NET, exanthème pustuleux	1-2 jours après le début du traitement médicamenteux pour l'érythème pigmenté fixe 4-28 jours après le début du traitement médicamenteux pour SJS / NET
IVd	Cellules T (IL-8/CXCL8)	Inflammation neutrophilique	Pustulose exanthématique aiguë généralisée	Typiquement 1-2 jours après le début du traitement médicamenteux (mais peut être plus long)

DRESS, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome d'hypersensibilité); SJS, syndrome de Stevens-Johnson; NET, nécrolyse épidermique toxique; EMP, exanthème maculo-papuleux.

PHYSIOPATHOLOGIE

Les allergies médicamenteuses sont des réactions indésirables dans lesquelles les anticorps et/ ou des cellules T activées sont dirigés contre les médicaments ou contre l'un de ses métabolites.

- Les réactions d'HSM immédiate résultent de la production d'IgE par les lymphocytes B spécifiques de l'antigène après sensibilisation. Lors de la seconde exposition à ce même médicament, l'antigène (probablement un complexe protéique-haptène) va spécifiquement reconnaître et se lier sur les IgE (spécifiques de l'haptène) présentes sur la surface des mastocytes et des basophiles. La fixation spécifique de l'haptène sur l'IgE stimule la dégranulation des mastocytes et basophiles induisant la libération de médiateurs préformés (par exemple, l'histamine, la tryptase, certaines cytokines comme le TNF α) et la production de nouveaux médiateurs (par exemple, les leucotriènes, les prostaglandines, les kinines, d'autres cytokines).
- Les réactions d'HSM non-immédiate sont principalement induites par l'action des lymphocytes T.

Selon l'hypothèse de l'haptène, afin de stimuler une réaction immunitaire, un médicament doit agir en tant qu'haptène et se lier de manière irréversible à une protéine pour former un complexe antigénique.

Une hypothèse alternative, le concept d'"interaction pharmacologique avec les récepteurs immunitaires (concept p-i), suggère que les médicaments peuvent interagir directement avec les récepteurs immunitaires (récepteurs des cellules T ou des molécules HLA du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)) et ainsi activer les cellules T en modifiant la structure du sillon de liaison du CMH (par exemple, l'abacavir se lie sur le HLA-B * 5701).

Remarques :

Les infections virales peuvent mimer des réactions d'HSM, mais peuvent aussi interagir avec des médicaments, entraînant alors des réactions modérées (par exemple le « rash » à l'ampicilline associé à l'EBV) à sévères (par exemple le lien entre HHV-6 et le syndrome DRESS).

Le mécanisme physiopathologique des réactions d'HSM non-allergiques (bien souvent considérées à tort comme étant des réactions allergiques vraies) inclut :

- l'histaminol libération non spécifique par les mastocytes ou les basophiles (e.g., les opiacés, les produits de contraste iodés ou la vancomycine).

- l'accumulation de bradykinine (e.g., inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine).
- l'activation du complément (e.g., protamine).
- l'interaction éventuelle avec le métabolisme de l'acide arachidonique (e.g., l'aspirine et les AINS).
- l'action pharmacologique de certaines substances induisant un bronchospasme (les bêtabloquants ou le dioxyde de soufre libéré par certaines substances contenant des sulfites).

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Réactions d'HSM immédiate: incluent habituellement l'urticaire, l'angioedème, la rhinite, la conjonctivite, le bronchospasme, les symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée) ou l'anaphylaxie pouvant conduire à la défaillance cardio-vasculaire (choc anaphylactique).

Réactions d'HSM non-immédiate: correspondent souvent à des éruptions cutanées diverses et variées comme l'urticaire semi-retardée ou retardée, les exanthèmes maculo-papuleux, les vascularites, les toxidermies bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson (SJS), nécrolyse épidermique toxique (NET) et éruptions bulleuses généralisées pigmentées fixes), la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) et le SDRIFE (syndrome Babouin).

Les organes internes peuvent être touchés seuls ou en association avec des signes cutanés (syndrome d'hypersensibilité (HSS/ DRESS/ DiHS), vascularites, NET et SJS) et incluent hépatite, insuffisance rénale, pneumopathie, anémie, neutropénie et thrombopénie.

HISTOIRE NATURELLE

Bien que la réponse IgE ne soit pas permanente au fil du temps, la sensibilisation peut persister de nombreuses années. La mémoire lymphocytaire T semble être même plus forte pour les réactions d'HSM non immédiates. Ainsi, l'éviction à vie du médicament incriminé et des médicaments présentant une réactivité croisée, est recommandée lorsqu'une allergie médicamenteuse survient.

DIAGNOSTIC

- Un diagnostic formel d'HSM est nécessaire dans de nombreux cas pour mettre en place des mesures préventives adéquates.
- Etiqueter à tort un patient comme ayant une HSM sur uniquement la foi de l'histoire clinique peut avoir de lourdes conséquences sur les choix thérapeutiques et sont plus délétères pour le patient qu'un bilan allergologique complet.
- Les outils diagnostiques dont nous disposons pour faire un diagnostic formel incluent une histoire clinique complète, des tests cutanés standardisés, des tests in vitro fiables et des tests de provocation.

Quand évaluer ?

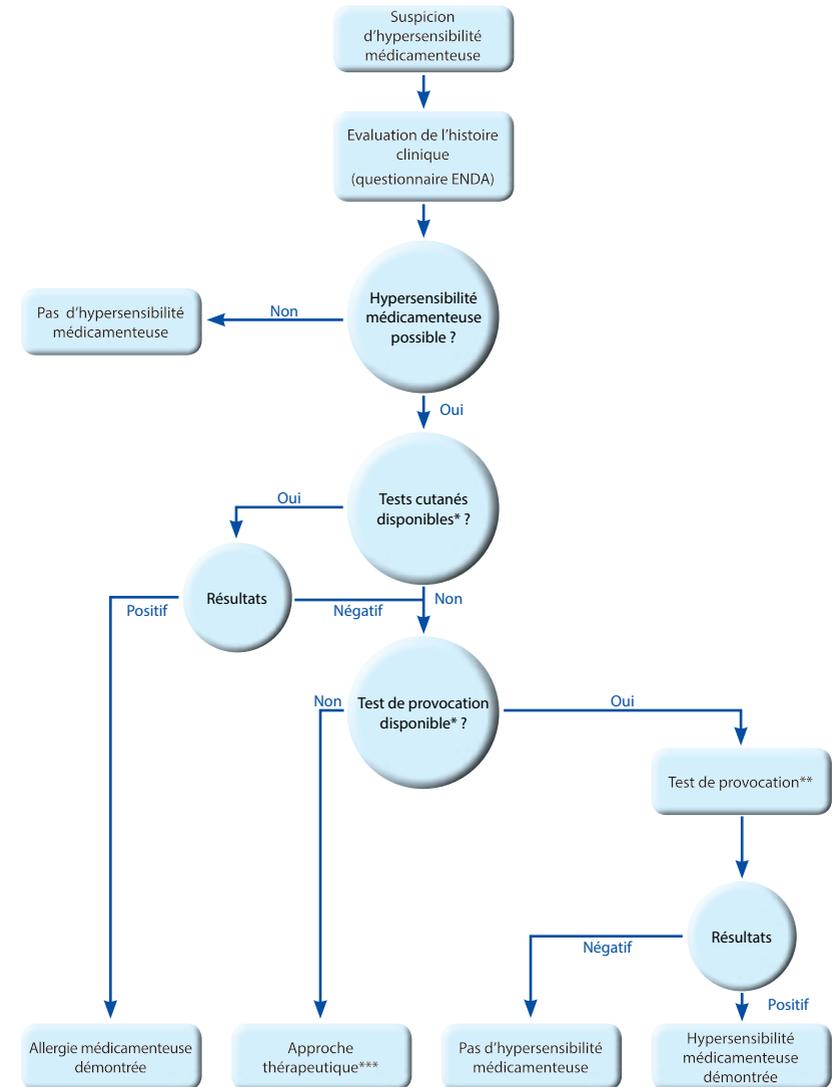
- Lorsqu'il existe des antécédents de réactions d'HSM et que le médicament est nécessaire sans autre alternative d'efficacité comparable et si le rapport bénéfice/risque est positif.
- Lorsqu'il existe des antécédents de réactions d'HSM sévères à d'autres médicaments (le meilleur moyen de protéger le patient d'une récurrence de l'HSM est de trouver l'agent en cause).

Quand ne pas évaluer ?

- Cas sans liens de causalité entre la prise médicamenteuse et la réaction survenue (symptomatologie non compatible, chronologie non compatible, médicaments repris depuis sans aucune réaction, réaction sans avoir pris le médicament en cause).
- Diagnostic différentiel (éruption cutanée liée à HSV, urticaire chronique).
- Pour les tests de provocations, à chaque fois que la réaction a été très sévère : réactions non contrôlables ou mettant en jeu le pronostic vital.

Délai

- Le bilan allergologique doit idéalement être réalisé 4 à 6 semaines après la résolution complète des symptômes.



* Les tests biologiques disponibles à l'heure actuelle dans le diagnostic de l'allergie médicamenteuse ont une faible sensibilité.

** En l'absence de contre-indication.

*** Si aucune alternative n'est possible (e.g., curares, agents chimiothérapeutiques), la réadministration du médicament est autorisée sous stricte surveillance, en prenant en compte soit une prémédication soit une désensibilisation.

Pour beaucoup de médicaments, la validité ou la standardisation des tests cutanés ont été insuffisamment étudiées ou sont controversées.

Au cas où le médicament ne serait pas disponible sous sa forme réactive, généralement parce que c'est un métabolite qui est immunogénique et non pas la molécule mère, les tests de provocations sont requis pour confirmer le diagnostic.

III. Tests de provocation

Le test de provocation (TP) est considéré le «gold standard» pour identifier un médicament responsable d'une HSM. Les TP peuvent confirmer ou infirmer le diagnostic d'HSM ou démontrer la tolérance à un médicament ayant une moindre imputabilité.

- Ils sont particulièrement requis pour les AINS, les anesthésiques locaux, les antibiotiques autres que les β -lactamines et les β -lactamines lorsque les tests cutanés sont négatifs.
- Lorsque l'histoire clinique a une bonne valeur prédictive positive, le TP peut être pratiqué d'emblée en utilisant un médicament alternatif.
- La voie d'administration orale est préférée pour le TP, autant que possible.

Certaines précautions et contre-indications sont recommandées en vue du TP :

- les TP sont contre-indiqués dans les réactions incontrôlables et/ou sévères, mettant en jeu le pronostic vital :
 - Les réactions cutanées sévères (SJS, NET, syndrome DRESS, vascularite, PEAG).
 - Réactions systémiques (syndrome DRESS), atteintes d'organes internes, réactions hématologiques.
 - L'anaphylaxie peut être testée, après une analyse du rapport risques/bénéfices.
- les TP ne sont pas indiqués :
 - Lorsque le médicament potentiellement impliqué n'est pas indispensable et plusieurs alternatives de structure différente sont disponibles.
 - En cas de comorbidités sévères ou grossesse (sauf si le médicament est essentiel pour le traitement de la comorbidité ou il est requis pendant la grossesse ou l'accouchement).

- les TP devraient être pratiqués sous haute surveillance et dans les meilleures conditions de sécurité :
 - Par un personnel formé : ayant pris connaissance de l'indication et des risques des tests, prêt à identifier les signes précoces d'une réaction positive, prêt à intervenir et à prendre en charge une réaction mettant en jeu le pronostic vital.
 - Avec l'équipement de réanimation à disposition.

Remarques:

- Un TP négatif ne démontre pas la bonne tolérance du médicament à l'avenir. Néanmoins, la valeur prédictive négative (VPN) semble être bonne pour les TP aux β -lactamines (94-98 %) ou aux AINS (supérieure à 96 %).
- La désensibilisation par TP, pouvant expliquer un TP faux négatif, est mentionnée dans les consensus mais aucune référence à la littérature existante n'est faite.
- En ce qui concerne les allergies aux β -lactamines, la re-sensibilisation après un TP négatif (la conversion aux tests cutanés positifs) a été rapportée et varie entre 0.9 % et 27.9 % selon les publications. Retester (2 à 4 semaines plus tard) les patients ayant un premier bilan allergologique négatif mais ayant présenté des réactions immédiates sévères reste optionnel (pas de consensus).

IV. Tests biologiques

- IgE spécifiques : pour la plupart des médicaments, elles ne sont pas disponibles ou les méthodes disponibles ne sont pas suffisamment validées. Les méthodes validées manquent de sensibilité mais sont considérées assez spécifiques (>90%). Les tests quantitatifs d'inhibition peuvent explorer les réactivités croisées entre plusieurs médicaments in vitro, mais leur pertinence clinique n'est pas suffisamment validée.
- La tryptase et l'histamine : en cas d'anaphylaxie, les dosages sériques de l'histamine et/ou de la tryptase peuvent confirmer la dégranulation des basophiles et mastocytes, quelle qu'en soit la cause.
- Dans les HSM allergiques de type II et III, le test de Coombs, le test d'hémolyse in vitro, le dosage des facteurs du complément ou des complexes immuns circulants peuvent être pratiqués. Les IgM et IgG

spécifiques du médicament ont un intérêt dans le cas des cytopénies induites par des médicaments, des HSM allergiques type III aux vaccins ou des allergies aux dextrans, bien que la sensibilité de ces tests soit inconnue.

- Marqueurs génétiques: le typage HLA B*5701 réduit le risque des HSM à l'abacavir et est obligatoire avant la mise en route du traitement (valeur prédictive positive de 55 % et VPN de 100 % si le patch test est négatif). Les réactions d'HSM à la carbamazépine dans la population des chinois Han sont associées à l'HLA B*1502.
- Tests sur les lymphocytes T : prometteurs, mais disponibles uniquement dans des laboratoires experts.
- Tests d'activation des basophiles: prometteurs, en cours de validation pour certains médicaments.

PRISE EN CHARGE

Mesures générales

- L'anaphylaxie doit être traitée rapidement et correctement/d'une manière appropriée et tous les médicaments suspects doivent être arrêtés.
- Dans les réactions non-anaphylactiques, les médicaments suspectés doivent être arrêtés si les risques de continuer le traitement emportent sur les bénéfices et toujours en cas de signes de gravité.
- Les mesures générales de prévention incluent une déclaration à la Pharmacovigilance.

Mesures de prévention individuelles

- Une liste indicative, mise régulièrement à jour, des médicaments à éviter et des alternatives possibles devrait être remise aux patients avec HSM confirmée.
- La recherche d'alternatives peut nécessiter des TP en milieu hospitalier lorsque les alternatives appartiennent à la même classe médicamenteuse.
- Lors de l'anamnèse de chaque patient, la recherche d'antécédents de réactions d'HSM est essentielle avant l'issue d'une prescription médicamenteuse, et ce d'un point de vue à la fois médical mais aussi médico-légal.

- Les mesures préventives de prémédication (réduction de la vitesse d'injection et prémédication avec glucocorticoïdes et antihistaminiques H1) sont efficaces surtout pour des HSM non-allergiques, mais les glucocorticoïdes et antihistaminiques H1 ne peuvent pas prévenir une anaphylaxie IgE-dépendante.

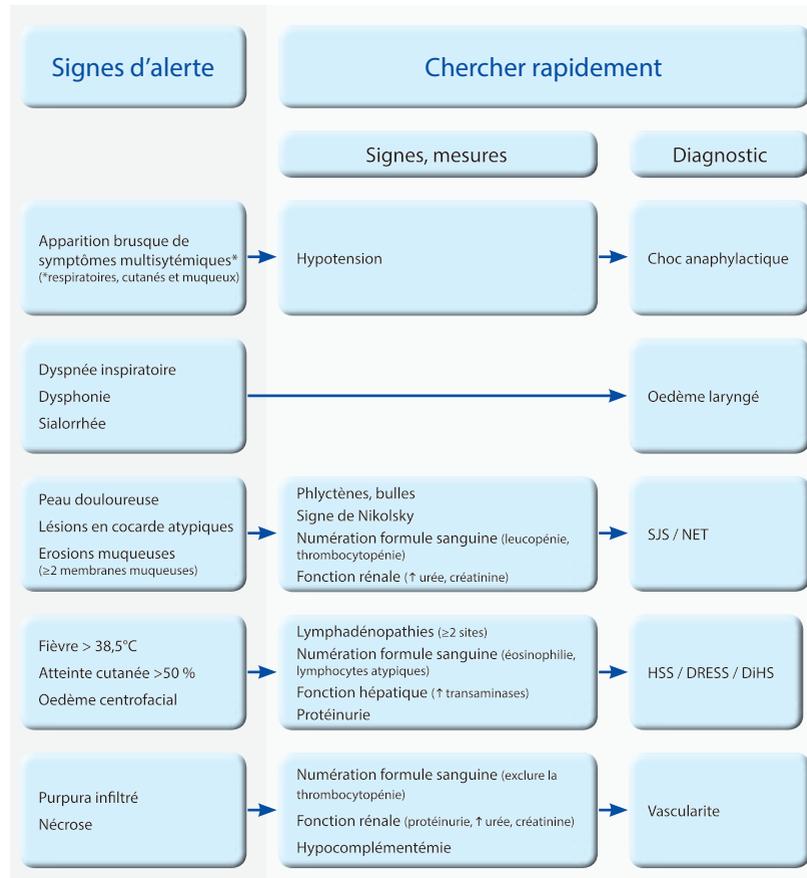
Désensibilisation

La désensibilisation est définie comme l'induction d'un état temporaire de tolérance vis à vis d'une substance responsable d'une HSM. La désensibilisation devrait être prise en compte lorsque le médicament incriminé est indispensable et il n'y a pas d'alternatives ou leur utilisation peut engendrer une perte de chance pour le patient :

- Les sulfamides antibiotiques chez les patients infectés HIV.
- Les allergies aux quinolones chez les patients atteints de mucoviscidose.
- Les infections sévères et allergies aux β -lactamines, médicaments antituberculeux.
- Allergie au vaccin antitétanique.
- Hémochromatose et allergie à la déféroxamine.
- Taxanes et sels de platine.
- Agents biologiques monoclonaux utilisés dans différents types de néoplasmes hématologiques ou autres pathologies.
- AINS et HSM aux AINS chez les patients qui nécessitent ces médicaments dans le traitement d'une pathologie cardiaque ou rhumatismale.

Remarques:

- Les guides cliniques et consensus recommandent de se référer aux protocoles existants qui ont fait leurs preuves avec succès.
- La désensibilisation à l'aspirine, en tant qu'approche thérapeutique pour les patients souffrant de pathologies respiratoires exacerbées par l'aspirine (asthme ou polyposse nasale) peut être prise en compte chez des patients asthmatiques sélectionnés.
- La littérature concernant la désensibilisation dans les HSM non-immédiates est moins étoffée et plus controversée.



HSS/DRESS/DiHS, syndrome d'hypersensibilité ; SJS, syndrome Stevens-Johnson; NET, nécrolyse épidermique toxique.

Liste d'abréviations

AAAAI : Académie Américaine d'Allergie, Asthme et Immunologie.
 ACAAI : Collège Américain d'Allergie, Asthme et Immunologie.
 AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens.
 CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité.
 DAIG : Groupe de Travail en Allergie Médicamenteuse (de l'EAACI).
 EAACI : Académie Européenne d'Allergie et Immunologie Clinique.
 EBV : Virus Epstein Barr.
 EMP : Exanthème maculo-papuleux.
 ENDA : Réseau Européen d'Allergie Médicamenteuse (de l'EAACI).
 HHV : Virus herpes humain.
 HSM : Hypersensibilité médicamenteuse.
 HSS/DRESS/DiHS : syndrome d'hypersensibilité.
 iCAALL : Collaboration Internationale sur l'Asthme, l'Allergie et l'Immunologie.
 ICON : Consensus international.
 NET : Nécrolyse épidermique toxique.
 PEAG : Pustulose exanthématique aiguë généralisée.
 SDRIFE : Syndrome babouin (symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema).
 SJS : Syndrome Stevens-Johnson.
 TP : Test de provocation.
 VPN : Valeur prédictive négative.
 WAO : Organisation Mondiale de l'Allergie.

