

ASSOCIATION MAROCAINE DE FORMATION CONTINUE EN ALLERGOLOGIE

AMAFORCAL

XIVèmes JOURNEES DE FMC EN ALLERGOLOGIE

Allergies Médicamenteuses

Tanger 17 - 18 Mai 2008

RESUMES DE COMMUNICATIONS

PROGRAMME SCIENTIFIQUE

Samedi 17 Mai 2008 *Inscriptions à partir de 08H00*

08H30 : Accueil des participants

10H00 - 12 H00 : **ATELIERS**

I - Immunothérapie Spécifique en 2008 O/A = Y. EL GUEDDARI EX = M.T. FASSY FIHRY
II - Arbre décisionnel en Allergies Médicamenteuses O/A = N.LAHLOU EX = P. DEMOLY

12H30 – 14H00 **Pause DEJEUNER**

14H00 : Accueil des participants – Allocution de bienvenue

PLENIERE I **Y. EL GUEDDARI – P. DEMOLY**

14 H30 : Allergie immédiate aux médicaments : signes d'alerte, signes cliniques,
pièges diagnostiques **P. DEMOLY**

14H50 : Conduite pratique devant le risque allergique en anesthésie **M.EL FTOUH**

15H30 : Allergies aux médicaments : comment explorer cliniquement ? **P.DEMOLY**

16H00 : Discussion

16H30 : **Pause café**

PLENIERE II

N. LAHLOU – A. AICHANE

17H00 : Asthme professionnel : Aspects pratiques

A. ALAOUI YAZIDI

17H30 : Asthme et grossesse

M.T. EL FASSY FIHRY

18H00 : La migraine chez l'Allergique

Z. NOURALLAH LARAQUI

18H30 : Tanger d'Avant et d'Aujourd'hui

M. BENJELLOUN

19H00 – 20H00 **AG de l'AMAFORCAL**

20H30 : **DINER**

Dimanche 18 Mai 2008

PLENIERE III

M.T. EL FASSY FIHRY - N.DAOUDI

09H00 : Mise en place d'un protocole d'induction de tolérance **P. DEMOLY**

09H15 : Protocole d'induction de tolérance pour les anti-bacillaires **JE. BOURKADI**

09H30 : Peut-on appliquer l'induction de tolérance à tous les médicaments ? **P. DEMOLY**

10H00 : Intolérance au gluten de l'enfant à l'Adulte **S. ETTAIR**

10H30 : **Pause Café**

PLENIERE IV

Z.N. LARAQUI - Y.EL GUEDDARI

11H00 : Faut-il avoir peur des corticoïdes inhalés chez l'enfant **C. MAHRAOUI**

11H30 : Faut-il avoir peur des β_2 longue action chez l'Adulte **A.AICHANE**

12H00 : Conduite pratique devant l'urgence en Allergologie **M.DIMOU**

12H30 : **Discussion - Clôture**

Les réactions immuno-allergiques médicamenteuses : Démarche diagnostique

Pascal DEMOLY,

Sce Maladies Respiratoires, Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier

Les manifestations cliniques des allergies et intolérances médicamenteuses sont multiples, allant de l'éruption maculo-papuleuse ou urticarienne à l'œdème laryngé, le choc anaphylactique ou les atteintes muqueuses extensives avec ou sans décollement cutané comme lors des syndromes de Stevens Johnson et de Lyell, et les atteintes d'organes, tels que le foie ou le rein. Les mécanismes sont multiples incluant l'ensemble des réactions d'hypersensibilité de la classification de Gell et Coombs (1) et leurs diagnostics trop rarement confirmés. **Les allergies médicamenteuses restent un domaine de l'allergologie et de l'immunologie clinique très insuffisamment exploré.** Les outils cliniques et biologiques diagnostiques sont rares et la plupart n'ont pas été validés. Or, seul un diagnostic formel d'allergie ou d'intolérance médicamenteuse permet de mettre en place les mesures adaptées de prévention et de traitement (2-4).

ALLERGIES ET PSEUDO-ALLERGIES MÉDICAMENTEUSES

Nombre de réactions médicamenteuses présumées allergiques ne le sont pas

Le dire et le démontrer est le préambule indispensable au plaidoyer sur la nécessité d'une standardisation de nos pratiques et d'une certaine exhaustivité de nos bilans dans ce domaine. Ainsi, environ deux tiers des patients qui consultent pour une réaction avec un diagnostic présumé d'"allergie médicamenteuse" ne présentent pas d'allergie. La probabilité s'inverse cependant pour les chocs anaphylactiques (**Figure 1, données personnelles**). Il s'agit assez souvent de manifestations cutanées maculo-papuleuses survenant au cours d'un traitement antibiotique d'une infection des voies aériennes supérieures. L'éruption est en effet fréquemment (et surtout chez l'enfant) liée à l'agent pathogène bien que l'interaction infection / médicament soit encore mal évaluée. Il peut aussi s'agir d'une réaction pharmacologique (effet sympatholytique central des morphiniques par exemple), d'une symptomatologie subjective (angoisse, syndrome d'hyperventilation au cours d'anesthésies locales par exemple) ou encore d'une allergie alimentaire (les médicaments étant le plus souvent ingérés pendant un repas).

L'allergie médicamenteuse procède de mécanismes immunologiques

L'allergie médicamenteuse est toujours associée à un mécanisme immunologique où peuvent être mis en évidence des anticorps et/ou des lymphocytes T activés dirigés contre les médicaments. Schématiquement, plusieurs critères caractérisent une réaction allergique (2-4) :

- (a) elle n'évoque pas un effet pharmacologique du médicament,
- (b) il existe souvent un intervalle libre de durée variable avant le début des symptômes,
- (c) la réaction peut être déclenchée par des doses faibles du médicament, sans parallélisme dose/effet nécessaire (ce critère n'étant pas absolu),
- (d) les réactions s'apparentent aux manifestations cliniques connues pour être de nature allergique,
- (e) l'arrêt du médicament fait disparaître les symptômes en quelques jours (cependant des rebonds symptomatiques sont possibles),
- (f) l'administration ultérieure du même médicament ou d'un médicament de structure proche entraîne à nouveau des manifestations analogues (réactions dites croisées) et parfois plus sévères.

On qualifie de pseudoallergique (ou anaphylactoïde) tout effet secondaire dont la symptomatologie évoque une allergie mais dont la nature immunologique de la réaction ne peut pas être prouvée (2-4). Ces réactions sont le plus souvent imprévisibles. Elles peuvent évoquer un effet pharmacologique du médicament, et empruntent la plupart des critères sus-cités (b-f). Elles sont très nombreuses et d'étiologies polymorphes (2,4), comme par exemple une histaminolibération non spécifique (aux opiacés, aux produits de contraste iodés et à la vancomycine), une accumulation de bradykinine (par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion), une activation du complément (par les produits de contraste iodés, la protamine), une activation de la synthèse des leucotriènes (par l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens) et un spasme du muscle lisse bronchique (par libération de dioxyde de soufre, SO₂, lors des traitements contenant des sulfites) ou par blocage des récepteurs β-adrénergiques, même lorsque le médicament est administré par voie oculaire).

Les mécanismes de l'allergie médicamenteuse sont multiples et variés

Les médicaments sont capables d'induire tous les types de réactions immunologiques de *Gell et Coombs (1)* (**Tableau 1**). Les antibiotiques (β-lactamines surtout) sont les principales classes thérapeutiques concernées. L'allergie réaginique médiée par les IgE (type I de Gell et Coombs) est la forme la plus commune, résultant de l'interaction entre le médicament et les IgE spécifiques présentes à la surface des mastocytes et basophiles. Ce mécanisme immunologique est responsable des réactions immédiates anaphylactiques (chocs anaphylactiques, urticaires / angioœdèmes, bronchospasmes). Les médicaments ou leurs métabolites peuvent également activer directement la prolifération lymphocytaire T (5), responsable des réactions immunologiques allergiques retardées, de type IV de Gell et Coombs (éruptions maculopapuleuses, eczémas de contact, photosensibilisation...). Les réactions faisant intervenir le complément (type II et III de Gell et Coombs) sont plus rares. Elles sont notamment responsables de cytopénies, de maladies sériques, de glomérulonéphrites, de fièvres prolongées et de certaines urticaires. La plupart du temps, les métabolites sont inconnus et parfois plusieurs mécanismes allergiques interviennent (I et IV par exemple) et s'associent à d'autres mécanismes, volontiers "toxiques" (comme par exemple ceux des dérivés hydroxylamines des sulfamides ou ceux induits par certains virus tels que le virus Epstein-Barr (6)). Ils dépendent à la fois du médicament et de l'hôte. Ainsi, **la démarche diagnostique doit prendre cette diversité physiopathologique.**

METHODES DE DIAGNOSTIC

La démarche diagnostique est stéréotypée

Il est nécessaire de connaître la littérature scientifique (introduisant la notion d'"*imputabilité extrinsèque*") avec, pour les médicaments les plus récemment introduits sur le marché, des contacts fréquents avec les Centres Régionaux de Pharmacovigilance et les Départements de pharmacovigilance des laboratoires qui commercialisent le ou les médicaments, un accès Medline facile (du type PubMed sur INTERNET). L'absence de cas décrits dans la littérature ne permet cependant pas d'innocenter le médicament.

La première étape est l'interrogatoire (apportant seul la notion d'"*imputabilité intrinsèque*"). Il doit être minutieux et s'attacher à la description précise de la symptomatologie (compatible avec une allergie ?), de la chronologie des symptômes (contacts antérieurs, délai d'apparition après la dernière prise, effet de l'arrêt du médicament), des autres médicaments pris (au moment de la réaction et des médicaments de même classe pris depuis) et des antécédents du patient (notion d'incidents allergiques antérieurs en présence ou en dehors de toute prise médicamenteuse...) (7). Les algorithmes de pharmacovigilance (8), principalement basés sur l'interrogatoire, sont utiles dans de nombreux cas de réactions secondaires aux médicaments. Cependant, dans le cas de

l'allergie médicamenteuse, l'interrogatoire, aussi minutieux soit-il, ne permet que rarement de porter le diagnostic, et un bilan allergologique s'impose. La symptomatologie est suggestive mais rarement spécifique, l'effet de l'arrêt du médicament n'est pas toujours concluant (possibilités de rebonds). Ainsi, nous avons évalué la fiabilité des algorithmes de pharmacovigilance dans le diagnostic des réactions supposées allergiques aux β -lactamines chez 273 patients.

Nous avons pris l'exemple des β -lactamines car elles sont le plus fréquemment en cause dans les réactions d'allergie médicamenteuse, et, les outils diagnostiques cliniques sont excellents (9). L'objectif de ce travail était de démontrer si l'histoire clinique est suffisante pour faire un diagnostic d'allergie aux β -lactamines rendant ainsi le bilan allergologique inutile ou au contraire si la démarche allergologique est indispensable.

Dans cette étude, la plupart des cas (47 %) ont été cotés en "*imputabilité douteuse*" et ont donc nécessité un diagnostic plus précis. De nombreux autres cas (42 %) n'étaient pas cotables, du fait le plus souvent d'un manque d'information utilisable pour l'imputation (chronologie imprécise, nom exact du médicament ou du traitement correcteur non mémorisé...) (**Figure 2**).

Ces doutes ne sauraient guider un diagnostic médical et pourtant ils entraînent pour le patient une modification de prescription aux conséquences parfois néfastes comme l'induction de résistances antibiotiques, la contrainte d'une attention constante et source d'angoisse aux substances prescrites et le surcoût possible du choix permanent d'alternatives. Enfin, ces critères ne différencient pas les médicaments pris par le patient au cours de l'épisode supposé de nature allergique, contrairement au bilan allergologique.

Ainsi, si trois médicaments sont prescrits pour un syndrome grippal et qu'une urticaire apparaît, les trois médicaments seront certainement cotés de la même façon et exclus à jamais si le score est suffisamment élevé. Devant la suspicion d'une réaction de nature allergique, si le médicament est indispensable et/ou fréquemment prescrit (β -lactamines, paracétamol et anti-inflammatoires non stéroïdiens par exemple), un diagnostic de certitude doit donc être porté et des tests réalisés en milieu spécialisé. Seul un diagnostic formel d'allergies ou pseudoallergies médicamenteuses permet en effet de mettre en place les mesures adaptées de prévention et de traitement.

Par conséquent et pour ces médicaments, le principe d'éviction simple n'est plus suffisant. Il reviendrait à éliminer aussi des médicaments pas forcément responsables et forts utiles. La liste en outre s'allonge vite chez ces patients et cette attitude prudente, ne permet pas une prévention optimale (cas des réactions croisées par exemple). Elle reste cependant opportune jusqu'à la consultation spécialisée.

Les tests cutanés (prick tests et intradermiques) sont particulièrement importants pour les haptènes réactifs, afin de mettre en évidence le mécanisme dépendant des IgE. Ils doivent être réalisés 4 à 6 semaines après la réaction et en milieu spécialisé (associé à un secteur de réanimation) car ils peuvent induire à eux seuls une réaction anaphylactique (2-4). Leur sensibilité et valeur prédictive varient selon les médicaments : d'excellentes (pénicillines (9), curares, sérums hétérologues, enzymes) à mauvaises ou inconnues (quinolones, opiacés, paracétamol, sulfamides, produits de contraste iodés et antiinflammatoires non stéroïdiens par exemple). Lors des réactions retardées, des patchs tests avec le médicament suspecté peuvent être réalisés. Leur sensibilité reste inférieure à 70 % (10).

Parfois, et parce que le médicament n'est pas disponible sous la forme réactive adéquate (ce sont souvent des dérivés métaboliques du médicament qui sont immunogènes), seuls les tests réalistes de provocation permettent de porter le diagnostic. C'est notamment le cas des antiinflammatoires non stéroïdiens (le mécanisme d'intolérance mimant l'allergie est essentiellement pharmacologique), des anesthésiques locaux (il s'agit ici en fait d'éliminer une allergie médicamenteuse), des antibiotiques autres que les pénicillines, ou des pénicillines lorsque les tests cutanés sont négatifs par exemple (forme réactive adéquate souvent non disponible). Ils sont

réalisés à distance de l'épisode (au moins un mois), utilisent le médicament et la voie d'administration initiale en cause, et ne sont pas pratiqués si le médicament responsable est peu utilisé et/ou les alternatives nombreuses. C'est le test de sensibilité maximum, mais il ne peut être réalisé que sous haute surveillance et donc uniquement dans certains centres spécialisés associés à un secteur de soins intensifs ou de réanimation. Leur pratique nécessiterait une standardisation.

Aussi serait-il hautement souhaitable de disposer de tests biologiques discriminants mais ils sont peu nombreux et non validés pour la plupart. Trouver des IgE anti-médicament (pénicillines, curares, chymopapaine, thiopenthal, formol, insuline, protamine, toxine tétanique) ne permet pas de porter le diagnostic d'allergie médicamenteuse, mais par contre permet, dans un contexte clinique évocateur (symptômes typiques et chronologie rapide), de préciser le mécanisme (dépendant des IgE, surtout si des tests cutanés au médicament sont également positifs), et parfois d'explorer les réactivités croisées entre plusieurs médicaments (par inhibition quantitative).

L'absence d'IgE spécifiques circulantes enfin ne permet pas d'éliminer le diagnostic, ce dosage d'ailleurs n'est pas disponible pour tous les médicaments allergisants. La recherche d'IgM ou IgG anti-médicaments n'a d'intérêt que dans le cadre des cytopénies médicamenteuses et des allergies aux dextrans (11).

Les tests d'histaminolibération sur sang total en présence du médicament sont bien corrélés avec les tests cutanés et les IgE spécifiques pour l'allergie aux curares (12), mais ne sont pas assez sensibles pour les autres médicaments (13).

Les tests de dégranulation des basophiles ne sont pas fiables compte tenu du faible nombre de basophiles circulants. Les tests de libération de sulfidoleucotriènes ne semblent pas suffisamment fiables, à la fois dans l'allergie dépendante des IgE et dans les pseudoallergies par libération de ces médiateurs (comme avec l'aspirine par exemple) (14).

Devant une réaction clinique aiguë, les dosages sanguins d'histamine ou de tryptase et les dosages urinaires de méthylhistamine, précisent le rôle des basophiles et mastocytes, quelle que soit la cause de la dégranulation. La recherche d'une hyperéosinophilie, d'une cytolyse hépatique et un bilan rénal sont indispensables devant une éruption maculo-papuleuse sévère (avec forte fièvre, extension majeure, atteinte et infiltration du visage notamment).

Les tests de recherche de marqueurs membranaires d'activation des basophiles humains en présence du médicament et l'étude des lymphocytes T (prolifération, activation, clones) restent du domaine réservé de certains laboratoires (5).

Pour les réactions de type II et III de la classification de Gell et Coombs, un test de Coombs, un test d'hémolyse in vitro, un dosage du complément et la recherche de complexes immuns circulants peuvent être réalisés (2,3).

CONCLUSIONS

Le diagnostic d'allergie ou d'intolérance médicamenteuse est avant tout clinique puisque la plupart des tests ci-dessus connaissent de nombreux faux positifs et négatifs. Un test négatif ne permet pas d'exclure la responsabilité d'un médicament tandis qu'un test positif traduit une sensibilisation au médicament, sans affirmer sa responsabilité. L'amélioration de la prise en charge de ces patients qui doit à terme être rendue accessible à tout médecin nécessite cependant des outils diagnostiques simples et validés, et donc certainement des outils biologiques. **Si la démarche globale est stéréotypée, il est clair que la succession des examens détaillés ci-dessus varie d'une classe médicamenteuse à une autre.** Les diverses étapes amenant à un diagnostic de certitude, manquent encore de standardisation et peuvent être ainsi schématisées :

- présence d'une histoire clinique compatible avec une allergie médicamenteuse ; et
- tests cutanés positifs et validés (un test de provocation ne sera pas réalisé ; c'est le cas des pénicillines et des curares par exemple) ; ou
- test de provocation (étalon-or) positif (réalisés uniquement pour les médicaments dont les tests cutanés sont négatifs et validés ou non validés ou impossibles et en l'absence de contrindications).

La complexité physiopathologique de ces affections, la difficulté de leur diagnostic, leur défaut d'enseignement (au cours des études médicales et paramédicales) et la crainte qu'elles inspirent (chez le patient et chez le médecin), sont différentes raisons expliquant la méconnaissance actuelle et un certain degré d'empirisme qui existent souvent dans la prise en charge des allergies médicamenteuses.

Légende de la figure

Figure 1 : 442 patients sont venus consulter dans notre Service en 1998 pour suspicion d'allergie médicamenteuse. Après un bilan allergologique complet, incluant des tests de provocation pour les médicaments dont les tests cutanés ne sont pas validés : 151/380 (soit 40%) avaient une allergie démontrée contre 229/380 (60%) écartés. 62 patients étaient toujours en cours de bilan.

1- " Autres " : parmi les médicaments d'autres classes, un patient était allergique à la streptogramine, un à l'héparine, un à l'insuline, deux à la nelfinavir et un à la dihydroergotamine.

2- " AINS " : dans cette liste ont été inclus l'ensemble des anti-inflammatoires non stéroïdiens, aspirine comprise.

Figure 2 : 273 patients suspects d'allergie aux β -lactamines ont consulté dans notre Service depuis trois ans. Le bilan allergologique a démontré que 62 étaient réellement allergiques et que les 212 autres ne l'étaient pas. Tous les cas ont été imputés selon la méthode de Bégau par un investigateur ne connaissant pas les résultats du bilan allergologique. Les résultats sont les suivants (I0=imputabilité exclue, I1=douteuse, I2=plausible, I3=vraisemblable, I4=très vraisemblable et NC=imputabilité impossible à établir, ou non cotable, par manque de données). Ils démontrent que, dans la grande majorité des cas, l'imputation est faible (47% en I1) ou impossible (42% en NC) et que des patients non allergiques sont imputés en vraisemblable (I3) et des patients allergiques seulement en douteux (I1).

REFERENCES

1. Gell PGH, Coombs RRA., Lachmann PJ. *Clinical aspects of immunology*. 3rd edition. Blackwell. Oxford, 1975.
2. Patterson R, DeSwarte RD, Greenberger PA, et al. *Drug allergy and protocols for management of drug allergies*. 2nd edition. OceanSide Publications, Inc. Providence, Rhode Island, 1995.
3. Leynadier F. *Allergies médicamenteuses*. Rev. Prat. 1996; 46: 955-960.
4. Demoly P, Hillaire-Buys D, Blayac JP, et al. *Prise en charge et actualités des allergies médicamenteuses*. Presse Méd. 1998; 27: 1406-1411.
5. Nyfeler B, Pichler WJ. *The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity*. Clin. Exp. Allergy 1997; 27: 175-181.
6. Webster AW, Thompson RA. *The ampicillin rash*. Clin. Exp. Immunol. 1974; 18: 553-564.
7. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. *Drug hypersensitivity*. Allergy 1999; 54: 999-1003.
8. Begaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. *Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments*. Actualisation de la méthode utilisée en France. Therapie 1985; 40: 111-114.
9. Adkinson NFJr, Thompson WL, Maddrey WC, et al. *Routine use of penicillin skin testing as an inpatient service*. N. Engl. J. Med. 1971; 285: 22-29.
10. Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Tréchet P, et al. *The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions*. Br. J. Dermatol. 1998; 139: 49-58.
11. Kraft D, Hedin H, Richter N, et al. *Immunoglobulin class and subclass distribution of dextran reactive antibodies in human reactors and non reactors to clinical dextran*. Allergy 1982; 37: 481-9.
12. Guilloux L, Ricard-Blum S, Ville G, Motin J. *Histamine release assay and radioimmunoassay for the detection of IgE antibodies against neuromuscular blocking drugs*. Ann Fr Anesth Reanim 1993; 12: 182-6.
13. Demoly P, Lebel B, Messaad D, et al. *Predictive capacity of histamine release for the diagnosis of drug allergy*. Allergy 1999; 54: 500-506.
14. Lebel B, Messaad D, Kvedariene V, et al. *Cysteinyl-leukotriene release test (CAST) in the diagnosis of immediate drug reactions*. Allergy 2001; sous presse.

Date de publication : 21-03-2001

Explorations biologiques des allergies médicamenteuses

P. Demoly *, B. Arnoux

*Unité d'exploration des allergies, maladies respiratoires et Inserm U454-IFR3, hôpital
Arnaud-de-Villeneuve CHU de Montpellier,
34295 Montpellier cedex 05, France*

Résumé

Le diagnostic d'allergie médicamenteuse est difficile et repose encore principalement sur l'histoire clinique, parfois les tests cutanés et, dans certains centres spécialisés, les tests de provocation. La place des explorations biologiques est limitée, permettant parfois d'apprécier la gravité de la réaction dans certaines formes cliniques, souvent d'orienter vers un mécanisme immunopathogénique devant une anaphylaxie peropératoire, voire, plus rarement actuellement, d'identifier le médicament responsable. Les quelques tests proposés dans cet objectif (dosage d'IgE spécifiques, tests d'histaminolibération et de libération de sulfidoleucotriènes notamment) sont peu validés, et leur reproductibilité et valeurs prédictives doivent encore être établies. La cytométrie de flux est dans ce cadre là la technique la plus prometteuse.

1. Introduction

Les allergies médicamenteuses peuvent être définies comme des réactions pathologiques liées à un mécanisme immunologique, et induites par une prise médicamenteuse [1]. Elles constituent une part non négligeable de la iatrogénie médicamenteuse, et sont responsables d'une mortalité, d'une morbidité et de surcoûts encore très mal évalués [2].

Cette définition compliquée est importante à rappeler, car nombre de réactions qui ressemblent cliniquement à de l'allergie (les spécialistes parlent d'hypersensibilités médicamenteuses) se traduisent par des symptômes identiques à ceux liés à une authentique réaction allergique, mais ne résultent pas d'une réaction d'hypersensibilité dirigée spécifiquement contre le médicament [1,2], et n'exposent pas aux mêmes risques.

Enfin, il existe de nombreux diagnostics différentiels aux éruptions cutanées associées à la prise de médicaments, et notamment aux éruptions survenant au décours des traitements par des antibiotiques. Certains médicaments, pénicillines en particulier, exposent davantage aux réactions allergiques que d'autres médicaments ou substances.

Un diagnostic de certitude, fondé sur une enquête allergologique effectuée dans un centre spécialisé, est important, car, si une allergie vraie est démontrée, une nouvelle administration du médicament suspect, ainsi que des substances de structure proche, expose à un risque de récurrence grave.

Les manifestations cliniques de l'allergie médicamenteuse sont multiples, allant d'une simple urticaire au grand choc anaphylactique ou au décollement cutané, parfois mortels.

Les mécanismes en cause sont variés et loin d'être parfaitement élucidés [4]. Lorsqu'elles sont authentiquement liées à une réaction d'hypersensibilité, les réactions de chronologie immédiate ou très accélérée, de type urticaire-angioedème par exemple, sont le plus souvent dépendantes des IgE ; quant aux réactions non immédiates, comme, par exemple, les exanthèmes maculopapuleux, elles impliquent une activation de lymphocytes T spécifiques. L'hétérogénéité clinique des réactions d'hypersensibilité médicamenteuse reflète la pluralité des mécanismes immunopathogéniques impliqués, et explique en grande partie la faiblesse actuelle des outils biologiques de diagnostic des allergies médicamenteuses.

Mieux connaître l'épidémiologie, les mécanismes et les méthodes cliniques de diagnostic des allergies médicamenteuses permet de comprendre l'enjeu des explorations biologiques.

2. Les réactions allergiques aux médicaments sont une cause fréquente d'effets secondaires. Les facteurs de risque sont peu connus

En fait, il n'existe pas d'étude où chaque type de réaction aurait été analysé de façon précise, grâce à une exploration allergologique exhaustive. Les réactions allergiques médicamenteuses représenteraient jusqu'au tiers des effets secondaires dus aux médicaments ; elles affecteraient 10 à 20 % des patients hospitalisés, et représenteraient 2 à 4 % des motifs d'hospitalisation [2]. Les études de populations ambulatoires, encore plus rares, soulignent toute la notion de sous-déclaration des effets secondaires dus aux médicaments.

Une étude a extrapolé, à partir de différentes études publiées sur 20 ans, que les médicaments seraient responsables de 106 000 décès aux États-Unis, en 1994, ce qui place les réactions aux médicaments au 4e rang des causes de décès dans ce pays [5]. La grande majorité des décès par allergie médicamenteuse est liée aux chocs anaphylactiques. Les autres causes, plus rares, sont représentées par des atteintes particulières de la peau, avec décollement cutané (syndrome de Lyell notamment), ou atteinte extensive associée des muqueuses (syndrome de Stevens-Johnson).

Les facteurs favorisant les réactions allergiques aux médicaments sont diversement appréciés. Les enfants seraient moins souvent touchés que les adultes, mais l'influence de l'âge n'est pas clairement déterminée. Notre expérience pédiatrique montre que seul le quart des réactions attribuées à des antibiotiques résulte d'une authentique réaction d'hypersensibilité médicamenteuse, liée à des anticorps spécifiques ou à des cellules dirigées spécifiquement contre cet antibiotique [Rev in : 2]. La majorité des études épidémiologiques montre que les femmes sont deux fois plus atteintes que les hommes [Revin : 2].

L'atopie, qui prédispose les individus à produire des quantités excessives d'immunoglobulines E contre les allergènes de l'environnement (pollens, moisissures, acariens...) ne paraît pas être un facteur de risque significatif pour la majorité des allergies médicamenteuses [6]. Il est hautement probable qu'interviennent d'autres prédispositions génétiques, notamment pharmacogénétiques, qui commencent seulement à être abordées par la recherche [Rev in : 2].

Certaines maladies prédisposent au développement de réactions qui ressemblent cliniquement à de l'allergie. Il s'agit de maladies caractérisées par des anomalies de l'immunorégulation, au premier rang desquelles le Sida, au cours duquel la fréquence des réactions cutanées aux médicaments, et notamment aux sulfamides antibactériens, est particulièrement élevée [7].

La fréquence des éruptions cutanées de chronologie retardée (survenant au 8e-10e jour de traitement) est également élevée chez les patients atteints de mononucléose infectieuse (infection par le virus d'Epstein-Barr, généralement bénigne), lors de traitements par des pénicillines ; dans le cadre du bilan allergologique, sous certaines conditions strictes, et en dehors de toute infection, la réintroduction du médicament est généralement bien tolérée [2]. Ces observations suggèrent donc le rôle de cofacteurs infectieux dans les allergies médicamenteuses vraies, aux antibiotiques et aux anti-inflammatoires notamment, sans que ce rôle ait été clairement démontré [Rev in : 8]. Notre attitude, est d'expliquer que les agents infectieux utilisent les voies (cellules et/ou médiateurs) de l'inflammation allergique, et que le médicament n'est pas la cause de la réaction ayant motivé la consultation.

Enfin, certains médicaments exposent davantage que d'autres aux réactions d'hypersensibilité médicamenteuse. C'est notamment le cas des pénicillines, de l'aspirine et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (la fréquence élevée des réactions présumées allergiques à ces médicaments pourrait s'expliquer par la fréquence élevée de leur prescription). L'impact socioéconomique des allergies médicamenteuses n'a jamais été évalué avec précision non plus [2]. Pour cela, il faudrait prendre en compte non seulement les coûts directs (actes médicaux liés au traitement de ces réactions ; hospitalisation et prolongations d'hospitalisation ; visites et examen complémentaire ultérieurs), mais aussi les coûts indirects

(absentéisme scolaire, ou arrêt de travail pour les adultes ; surcoût possible lié au choix, pas toujours médicalement satisfaisant d'ailleurs, des alternatives ; invalidité, dans certains cas rares).

3. L'allergie médicamenteuse procède de mécanismes immunologiques connus qu'on devrait donc pouvoir

explorer

L'allergie médicamenteuse est toujours associée à un mécanisme immunologique où peuvent être mis en évidence des anticorps et/ou des lymphocytes T activés spécifiquement dirigés contre les médicaments. L'Académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique propose de parler d'hypersensibilité médicamenteuse pour définir toute réaction ressemblant cliniquement à de l'allergie, mais dont le mécanisme n'a pas encore été analysé, d'allergie médicamenteuse lorsqu'un mécanisme immunologique a été démontré (hypersensibilité allergique), et d'hypersensibilité non allergique dans le cas contraire [1].

Les réactions d'hypersensibilité non allergique (également appelées réactions pseudo-allergiques) sont très nombreuses et d'étiologies polymorphes.

Les principaux mécanismes susceptibles d'être en cause sont une histaminolibération non spécifique (opiacés, produits iodés de contraste, et vancomycine), une accumulation de bradykinine (inhibiteurs de l'enzyme de conversion), ou encore une activation de la synthèse des leucotriènes (aspirine et anti-inflammatoires non stéroïdiens).

Les médicaments sont capables de provoquer tous les types de réactions immunologiques de la classification de Gell et Coombs (Tableau 1). Cette classification, considérée comme incomplète pour expliquer l'ensemble des allergies médicamenteuses, a cependant l'avantage de couvrir des entités cliniques précises.

4. La démarche diagnostique est stéréotypée et partiellement standardisée, mais difficile

La première étape du diagnostic d'une allergie médicamenteuse est l'interrogatoire. Il doit être minutieux, et s'attacher à la description précise de la symptomatologie, de la chronologie des symptômes (contacts antérieurs avec le médicament en cause, délai d'apparition après la dernière prise, effet de l'arrêt du médicament), des autres médicaments pris au moment de la réaction, et des médicaments de même classe pris depuis, enfin des antécédents du patient (notion d'incidents allergiques antérieurs, en présence ou en dehors de toute prise médicamenteuse).

La symptomatologie est souvent suggestive (éruption cutanée par exemple), mais rarement spécifique.

L'effet de l'arrêt du médicament n'est pas toujours concluant (phénomène de rebond possible). En effet, le médicament et ses métabolites (produits de dégradation) persistent dans le sang un certain temps (qui est connu et variable selon le médicament), mais peuvent parfois persister dans l'organisme après s'être fixés sur des protéines plasmatiques ou cellulaires (le temps de persistance sous cette forme est totalement inconnu).

Enfin, lorsque plusieurs médicaments sont prescrits en même temps, l'histoire clinique ne permet pas toujours de déterminer avec précision le médicament le plus probablement responsable.

Un diagnostic de certitude doit donc être porté, et des tests doivent être réalisés en milieu spécialisé. En effet, seul un diagnostic bien étayé d'allergie médicamenteuse permet de mettre en place les mesures adaptées de prévention et de traitement. L'allergologue pratiquera un certain nombre de tests *in vivo* (tests cutanés ou de provocation), sous haute surveillance, en milieu hospitalier, en fonction du ou des médicament(s) susceptible(s) d'être en cause et de la

réaction clinique. Les tests biologiques disponibles actuellement ne sont pas d'une fiabilité extrême, sauf quelques rares exceptions.

5. Les explorations biologiques ont une place encore limitée

La place des explorations biologiques dans l'exploration des allergies médicamenteuses est encore limitée. Cependant, ces explorations permettent parfois d'apprécier la gravité de la réaction, d'orienter vers un mécanisme immunopathogénique, voire d'identifier le médicament responsable.

Tableau 1

Réactions immunologiques provoquées par les médicaments

Type	Dénomination	Effecteur Mécanisme	Réaction clinique
I Allergie immédiate ou	anaphylaxie	IgE	Choc anaphylactique Angiooedème
II Allergie par cytotoxicité		Mastocytes et basophiles IgM, IgG Complément et/ou phagocytose	Urticaire Bronchospasme Cytopénies Néphrites
III Allergie par complexes immuns		Précipitines (IgM, IgG)	Maladie sérique Fièvres prolongées Urticaires Glomérulonéphrites Complément Vasculaires
IV Allergie retardée		Lymphocytes T Monomacrophages, cellules de Langerhans et apparentées	Éczémas de contact Éruptions maculo-Papuleuses Photoallergies Érythème pigmenté fixe

5.1. Appréciation de la gravité de la réaction allergique

Lors d'une éruption cutanée, la présence de signes cliniques de gravité (exanthème maculopapuleux étendu à plus de 60 % de la surface corporelle ; fièvre à plus de 40 °C ; infiltration du visage ; polyadénopathie) oblige à effectuer certains dosages biologiques, afin de poser le diagnostic de DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) [3]. Sont ainsi nécessaires une numération formule sanguine (à la recherche d'une hyperéosinophilie, voire d'une hyperlymphocytose), un bilan hépatique (à la recherche d'une cytolysé hépatique), et un bilan rénal (à la recherche d'une glomérulonéphrite). Un bilan hydroélectrolytique doit être réalisé en présence de bulles et/ou d'atteintes muqueuses extensives (syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell).

5.2. Orientation immunopathogénique

Devant une réaction anaphylactique peranesthésique, l'Anaes recommande des dosages sanguins d'histamine et de tryptase [9]. Ces dosages permettent de préciser le rôle des basophiles et mastocytes, quelle que soit la cause (spécifique ou non) de leur activation. Les prélèvements sanguins sont à réaliser sur un tube sec (7 ml) et un tube EDTA (7 ml), dès que la situation clinique est maîtrisée, idéalement dans l'heure qui suit le début de la réaction. Les tubes doivent être transmis au laboratoire dans les deux heures ; si ce délai ne peut être respecté, les tubes peuvent être conservés dans un réfrigérateur, à + 4 °C, pendant 12 heures au maximum.

Le dosage d'histamine est fondé sur une méthode radioimmunologique (RIA-histamine, Immunotech®, Luminy, France). Le seuil de positivité est de 9 nmol/l. Des faux négatifs sont fréquemment observés chez les femmes enceintes (en raison d'une synthèse placentaire de diamine-oxydase mille fois supérieure à la normale, à partir du deuxième trimestre de gestation) et chez les patients qui reçoivent de l'héparine à forte dose (habituellement au cours de circulation extracorporelle), et dont l'activité diamine-oxydase est augmentée proportionnellement à la dose d'héparine reçue[9].

La tryptase b, libérée par les mastocytes activés, est mesurée par méthode UniCAP® (Pharmacia Diagnostics, Uppsala, Suède). Les valeurs normales sont habituellement inférieures à 12 µg/l. Un test négatif n'élimine pas de façon formelle le diagnostic de réaction anaphylactique. Le pic sérique est habituellement obtenu une à deux heures après le début de la réaction. Cependant, en raison de sa demi-vie d'élimination supérieure à celle de l'histamine, la tryptase peut être détectée, à des taux plus ou moins élevés, six heures ou plus après le début du choc.

5.3. Identification de l'allergène médicamenteux

Le diagnostic d'hypersensibilité médicamenteuse est avant tout clinique, puisque la majorité des tests biologiques disponibles peuvent donner des faux-positifs et des faux-négatifs. Un test négatif ne permet donc pas d'exclure la responsabilité d'un médicament, et un test positif traduit tout au plus une sensibilisation au médicament, sans permettre d'affirmer sa responsabilité. La prise en charge des patients (présumés) allergiques à des médicaments devrait être rendue accessible à tout médecin, et non uniquement à certains centres spécialisés, et nécessite, de ce fait, des outils diagnostiques simples et validés, et donc certainement des outils biologiques. Il serait donc hautement souhaitable de disposer de tests biologiques discriminants, mais actuellement ces tests sont peu nombreux et, pour la plupart, non validés (Tableau 2).

En outre, les mécanismes d'allergie médicamenteuse sont multiples et les marqueurs solubles ou cellulaires sont variés. La détection d'IgE antimédicament ne permet pas de porter le diagnostic d'allergie médicamenteuse, mais, par contre, dans un contexte clinique évocateur (symptômes typiques, et de chronologie rapide), permet de préciser le mécanisme IgE-dépendant de la réaction (surtout si des tests cutanés au médicament sont également positifs), et parfois d'explorer de possibles réactivités croisées entre plusieurs médicaments (par inhibition quantitative). En revanche, l'absence d'IgE spécifiques circulantes ne permet pas d'éliminer le diagnostic. Enfin, les dosages d'IgE spécifiques ne sont disponibles que pour quelques rares médicaments, notamment certaines bêtalactamines (pénicillines G et V, ampicilline, amoxicilline, céfaclor), les curares, la chymopapaïne, le thiopenthal, le formol, l'insuline, la protamine, et l'anatoxine tétanique. En ce qui concerne les curares, l'intérêt du dosage des IgE spécifiques est bien établi. La sensibilité du dosage CAP-RAST® (Pharmacia Diagnostics) étant limitée (66 % pour le suxaméthonium, et 40 % pour l'alcuronium), il faut préférer d'autres techniques dont la sensibilité est plus élevée (88 à 97 %), telles le SAQ-RIA® et le PAPPC-RIA® [10,11].

Ces tests sont recommandés en pratique clinique en France par l'Anaes. Le dosage des IgE spécifiques des β-lactamines présente encore une faible sensibilité : 41 à 74% selon le type d'allergie (au noyau β-lactame ou à la chaîne latérale de l'amoxicilline) dans une étude récente [12] ; la spécificité est par contre bonne (97 %) dans cette étude. Enfin, la majorité des médicaments pour lesquels sont disponibles des dosages d'IgE spécifiques peuvent être explorés par les tests cutanés à lecture immédiate, dont la valeur diagnostique est supérieure à celles des dosages d'IgE.

Tableau 2

Recommandations de la commission tripartite SFAIC-ANAFORCALSNF
(www.sfaic.com)

La prescription des tests biologiques pour le diagnostic d'allergie médicamenteuse implique :

- 1- De faire toujours précéder ces tests par une consultation spécialisée en allergologie avec éventuelle réalisation de tests cutanés.
- 2- De ne jamais établir un diagnostic à la vue des seuls résultats de ces tests biologiques.
- 3- L'abandon des tests de transformation lymphocytaire, d'inhibition de la migration leucocytaire et de dégranulation des basophiles humains (tant que leur reproductibilité et leur valeur prédictive n'auront pas été établies).

Lorsque les tests cutanés à lecture immédiate et/ou les dosages des IgE spécifiques ne sont pas disponibles ou ont une sensibilité et/ou une spécificité faibles, il est possible d'effectuer des tests d'activation cellulaire qui, eux aussi, sont très suggestifs d'une sensibilisation IgE-dépendante. Les résultats des tests d'histaminolibération sur sang total, en présence du médicament, sont bien corrélés avec les tests cutanés et les IgE spécifiques pour l'allergie aux curares [13], mais la sensibilité de ces tests, et, parfois, leur spécificité, sont faibles pour la majorité des autres médicaments [14].

Les tests de libération des sulfidoleucotriènes, proposés à la fois dans l'allergie dépendante des IgE et dans les pseudoallergies liées à une libération non spécifique de ces médiateurs (comme avec l'aspirine par exemple), ne permettent pas encore un diagnostic suffisamment fiable [15,16].

Les tests de dégranulation des basophiles ne sont pas fiables, compte tenu du faible nombre de basophiles circulants. Ils ont donc été remplacés, dans le cadre de programmes de recherche, par l'étude, en cytométrie de flux, de l'expression, à la surface des basophiles sanguins, de marqueurs d'activation, parmi lesquels le CD63 et le CD203c. La contribution de la cytométrie de flux au diagnostic d'une allergie médicamenteuse semble prometteuse, notamment pour les médicaments comme les curares [17]. En revanche, même si la spécificité de la cytométrie de flux est bonne, sa sensibilité reste faible pour d'autres médicaments, tels les β -lactamines [18] et les anti-inflammatoires non stéroïdiens [19]. La place de la cytométrie de flux dans le diagnostic des allergies médicamenteuses est actuellement en cours d'évaluation.

De grands espoirs sont placés dans l'étude du marqueur CD203c, qui a donné des résultats très encourageants chez les patients allergiques au latex [20]. La recherche et le dosage des IgM et IgG antimédicaments ne sont indiqués que dans certaines affections, relativement rares. Il s'agit notamment des cytopénies médicamenteuses, des réactions aux dextrans (utilisés comme produits de remplissage vasculaire ou comme adjuvant du vaccin BCG) [21], et de certaines réactions accélérées locales (réactions évoquant un phénomène d'Arthus) ou généralisées (réactions plus ou moins évocatrices de maladie sérique) survenant après des injections de rappel de certains vaccins (vaccins contenant des anatoxines notamment) ou plus récemment décrites, après ingestion de céphalosporines [22]. Pour ces réactions, de types II et III de la classification de Gell et Coombs, un test de Coombs et un test d'hémolyse in vitro (anémies hémolytiques induites par les médicaments), un dosage du complément et la recherche de complexes immuns circulants peuvent théoriquement également être réalisés. L'étude des lymphocytes T (prolifération, activation, isolement et activation de clones spécifiques), qui permet théoriquement d'objectiver une réactivité cellulaire du type retardé, reste encore du domaine réservé à certains laboratoires[23].

Le test de prolifération lymphocytaire est actuellement le test dont la sensibilité et la spécificité sont les meilleures. Néanmoins, il ne permet pas toujours de distinguer une sensibilisation pathogène d'une sensibilisation physiologique, et peut être positif chez un grand nombre de patients ayant présenté une réaction allergique du type immédiat[24,25].

L'étude et le dosage des cytokines produites, in vitro, par les lymphocytes activés par le médicament ont également donné des résultats décevants pour le clinicien. C'est ainsi qu'une forte production d'IFN- γ peut être mise en évidence chez 75 % des patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité retardée aux β -lactamines, mais aussi chez 36,4% des sujets témoins, et chez 100 % des patients ayant présenté des réactions allergiques immédiates, authentifiées par la positivité des tests cutanés à lecture immédiate ou des tests de réintroduction [26].

6. Conclusions

L'allergie médicamenteuse est donc un diagnostic souvent évoqué, mais rarement porté avec certitude. Pourtant les réactions cliniques d'allergie médicamenteuse sont parfois graves, et inquiètent les patients et leurs médecins de famille.

À l'inverse, un diagnostic d'allergie médicamenteuse est souvent porté par excès, ce qui n'est pas sans conséquences (éviction abusive du médicament suspect et des molécules proches ; recours à d'autres médicaments, souvent plus coûteux et, parfois, moins efficaces et/ou plus dangereux ; etc.).

De ce fait, un bilan allergologique est indispensable chez tous les patients rapportant des antécédents plus ou moins évocateurs d'allergie médicamenteuse, dans le but, non seulement de confirmer ou d'infirmer le diagnostic d'allergie médicamenteuse, mais aussi de mettre en place des mesures de prévention appropriées.

On peut espérer que les tests biologiques pourront, au moins en partie, se substituer aux tests de provocation, et donc diminuer les risques pour les patients. La place des tests biologiques dans la démarche diagnostique de l'allergie médicamenteuse reste encore à définir : peu ont été validés, et leur reproductibilité et leurs valeurs prédictives doivent encore être établies. Actuellement, la cytométrie de flux semble être la technique la plus prometteuse.

Références

- [1] Johansson SGO, Hourihane JO'B, Bousquet J, et al. EAACI (the European Academy of Allergology and Clinical Immunology) nomenclature task force. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813–24.
- [2] Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:305–10.
- [3] Roujeau JC, editor. Toxidermies médicamenteuses : quelques nouveautés. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2002;42:71–4.
- [4] Demoly P, Hillaire-Buys D, Raison-Peyron N, Godard P, Michel FB, Bousquet J. Comprendre les allergies médicamenteuses. *Médecine— Sciences* 2003;19:327–36.
- [5] Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A metaanalysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1200–5. 454 P. Demoly, B. Arnoux / *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* 44 (2004) 450–455
- [6] Haddi E, Charpin D, Tafforeau M, Kulling G, Lanteaume A, Kleisbauer JP, Vervloet D. Atopy and systemic reactions to drugs. *Allergy* 1990;45:236–9.
- [7] Coopman SA, Johnson RA, Platt R, Stern RS. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. *N Engl J Med* 1993;328:1670–4.
- [8] Pichler W, Yawalkar N, Schmid S, Helbling A. Pathogenesis of drug-induced exanthems. *Allergy* 2002;57:884–93.
- [9] Prévention du risque allergique peranesthésique. Recommandations pour la Pratique Clinique. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2002;42:464–532 et 650-742
- [10] Guéant JL, Mata E, Monin B, et al. Evaluation of a new reactive solid phase for radioimmunoassay of serum specific IgE against muscle relaxant drugs. *Allergy* 1991;46:452–8.
- [11] Guilloux L, Ricard-Blum S, Ville G, Motin J. A new radioimmunoassay using a commercially available solid support for the detection of IgE antibodies against muscle relaxants. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:153–9.
- [12] Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, Reche M, Moya MC, Rodriguez JL, Romano A, Juarez C. Clinical evaluation of Pharmacia CAP System RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy* 2001;56:862–70.
- [13] Guilloux L, Ricard-Blum S, Ville G, Motin J. Histamine release assay and radioimmunoassay for the detection of IgE antibodies against neuromuscular blocking drugs. *Ann Fr Anesth Reanim* 1993;12:182–6.
- [14] Demoly P, Lebel B, Messaad D, et al. Predictive capacity of histamine release for the diagnosis of drug allergy. *Allergy* 1999;54:500–6.

- [15] Lebel B, Messaad D, Kvedariene V, Rongier M, Bousquet J, Demoly P. Cysteinyl-leukotriene release test (CAST) in the diagnosis of immediate drug reactions. *Allergy* 2001;56:688–92.
- [16] Demoly P, Lebel B, Arnoux B. Allergen-induced mediator release tests. *Allergy* 2003;58:553–8.
- [17] Abuaf N, Rajoely B, Ghazouani E, Levy DA, Pecquet C, Chabane H, et al. Validation of a flow cytometric assay detecting in vitro basophil activation for the diagnosis of muscle relaxant allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:411–8.
- [18] Sanz ML, Gamboa PM, Antepara I, Uasuf C, Vila L, Garcia- Aviles C, et al. Flow cytometric basophil activation test by detection of CD63 expression in patients with immediate-type reactions to betalactam antibiotics. *Clin Exp Allergy* 2002;32:277–86.
- [19] Gamboa PM, Sanz ML, Caballero MR, Antepara I, Urrutia I, Jauregui I, et al. Use of CD63 expression as a marker of in vitro basophil activation and leukotriene determination in metamizol allergic patient. *Allergy* 2003;58:312–7.
- [20] Boumiza R, Monneret G, Forissier MF, Savoye J, Gutowski MC, Powell WS, et al. Marked improvement of the basophil activation test by detecting CD203c instead of CD63. *Clin Exp Allergy* 2003;33: 259–65.
- [21] Kraft D, Hedin H, Richter W, Scheiner O, Rumpold H, Devey ME. Immunoglobulin class and subclass distribution of dextran-reactive antibodies in human reactors and non reactors to clinical dextran. *Allergy* 1982;37:481–9.
- [22] Kearns GL, Wheeler JG, Childress SH, Letzig LG. Serum sicknesslike reactions to cefaclor: role of hepatic metabolism and individual susceptibility. *J Pediatr* 1994;125:805–11.
- [23] Nyfeler B, Pichler WJ. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity. *Clin ExpAllergy* 1997;27:175–81.
- [24] Luque I, Leyva L, Jose Torres M, Rosal M, Mayorga C, Segura JM, et al. In vitro T-cell responses to betalactam drugs in immediate and nonimmediate allergic reactions. *Allergy* 2001;56: 611–8.
- [25] Saurat JH, Ponvert C, Burtin C, Soubrane C, Lebel B, Beucher F, et al. Lymphocyte transformation, leucocyte migration, specific IgE, IgG and IgM before, during, and after penicillin treatment without adverse reaction. A follow-up study. *Acta Allergol* 1976;31:1–17.
- [26] Gaspard I, Guinnepain MT, Laurent J, Bachot N, Kerdine S, Bertoglio J, et al. Il-4 and IFN-gamma mRNA induction in human peripheral lymphocytes specific for beta-lactam antibiotics in immediate or delayed hypersensitivity reactions. *J Clin Immunol* 2000;20:107–16.

P. Demoly, B. Arnoux / Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 44 (2004) 450–455 455

Les urticaires au cours d'un traitement anti-infectieux : le médicament est-il vraiment souvent en cause ?

P.-J. Bousquet, P. Demoly *

Service des maladies respiratoires, exploration des allergies, Inserm U454-IFR3,
hôpital Arnaud-de-Villeneuve, université de Montpellier, 34295 Montpellier cedex 05, France

1. Résumé

L'hypersensibilité médicamenteuse, incluant les allergies médicamenteuses, est un des multiples effets secondaires des médicaments. Si les urticaires sont parmi les manifestations les plus fréquentes, les formes cliniques sont variées. Le diagnostic positif d'une hypersensibilité est important car la plupart des cas allégués ne sont pas confirmés. Il est fondé sur la réalisation de tests cutanés à lecture immédiate et de tests de provocation. Ces tests ne sont pas dénués de risque, d'où la place prépondérante de l'histoire clinique, retranscrite au moyen du questionnaire ENDA (European Network for Drug Allergy) et des précautions à leur usage. La base DAHD (Drug Allergy and Hypersensitivity Database) recense 1267 urticaires suspects d'origine médicamenteuse. Le médicament était dans la majorité des cas un β -lactame (35,6 %). Le bilan allergologique confirmait que seuls 15,4 % de ces réactions étaient réellement dues au médicament : 44,6 % par tests cutanés et par tests de provocation pour les autres cas. 41,2 % des tests étaient positifs dans l'heure suivant le début du test, et 16,6 % au-delà de 24 heures. Les réactions urticariennes peuvent être induites par un médicament, souvent anti-infectieux, mais ce n'en est pas la cause principale. L'origine médicamenteuse doit être confirmée.

2. Introduction

L'hypersensibilité médicamenteuse, incluant les allergies médicamenteuses, est un des multiples effets secondaires des médicaments. Part non négligeable de la pathologie iatrogène, l'hypersensibilité médicamenteuse constitue un réel problème de santé publique [1–3], pouvant mettre en jeu le pronostic vital et induire par-là même, une surmortalité et une surmorbidity. L'existence ou la suspicion d'une hypersensibilité médicamenteuse peut provoquer hospitalisation et allongement d'hospitalisation de patients déjà hospitalisés. Elle affecte aussi les prescriptions médicales puisque, en cas de doute, un traitement de substitution est souvent proposé. Dans le cas d'une antibiothérapie, cela a pour conséquence l'utilisation d'antibiotiques dit de seconde intention, généralement à larges spectres, qui peuvent être plus coûteux et nécessitent des conditions particulières d'utilisation. Des résistances bactériennes peuvent ainsi être favorisées, souvent étudiées avec les pénicillines [4–7]. L'hypersensibilité médicamenteuse est donc certainement à l'origine de coûts socioéconomiques non négligeables mais encore mal évalués.

Les réactions secondaires aux médicaments sont classées, selon leur mécanisme et/ou leur prédictibilité, en réactions prévisibles ou imprévisibles [8,9]. Les réactions prévisibles peuvent être divisées en :

- réactions toxiques qui sont consécutives à des surdosages ou à des interactions médicamenteuses ;
- et en réactions pharmacologiques qui concernent les effets indésirables survenant aux posologies admises.

Les réactions imprévisibles sont, elles-mêmes, divisées en réactions immunologiques (ou réactions allergiques) et en réactions liées à des susceptibilités génétiques ou à des mécanismes encore mal déterminés (appelées parfois réactions idiosyncrasiques

et d'intolérance, pouvant même mimer une allergie). Pratiquement tous les médicaments, ainsi que les additifs, sont capables d'induire directement ou indirectement (après avoir été métabolisés ou en se comportant comme des haptènes) une réaction d'hypersensibilité. Les manifestations cliniques de l'allergie et de l'hypersensibilité médicamenteuse non allergique sont multiples, allant d'une légère réaction urticarienne au choc anaphylactique ou au décollement cutané parfois mortel (syndrome de Lyell, de Steven Johnson, ou nécrolyse épidermique toxique). Les réactions allergiques sont groupées en fonction du mécanisme immunologique (classification modifiée de Gell et Coombs [10, 11]). Elles peuvent être médiées par les IgE (type I), des IgG (type II), le complément (type III) ou par des cellules (type IV).

Cependant, cette classification est insuffisante car des réactions immédiates peuvent ne pas être directement liées à des IgE, et les réactions retardées sont complexes et ne peuvent pas être regroupées dans un type IV homogène.

Par ailleurs, selon la classe médicamenteuse, plusieurs mécanismes sont possibles. C'est le cas pour l'allergie aux pénicillines [12]. La confirmation d'une hypersensibilité médicamenteuse est importante car la plupart des cas allégués ne sont pas confirmés. En effet, au moins deux tiers des patients qui consultent pour une réaction avec un diagnostic présumé d'« hypersensibilité médicamenteuse » ne présentent pas d'hypersensibilité [13–15]. Il s'agit assez souvent de manifestations cutanées qui surviennent au cours d'un traitement antibiotique pour une infection des voies aériennes supérieures. Cela est particulièrement vrai pour l'urticaire, manifestation clinique finalement très atypique et assez rarement de nature immunologique médicamenteuse. L'éruption est alors plus fréquemment (surtout chez l'enfant) liée à l'agent pathogène bien que l'interaction infection–médicament soit encore mal évaluée. Il peut aussi s'agir d'une réaction pharmacologique (histaminolibération non spécifique par exemple), d'une allergie alimentaire (les médicaments étant le plus souvent ingérés pendant un repas) ou encore d'une allergie au latex (cas de certaines urticaires peropératoires et chez le dentiste). La confirmation est importante également car, si le médicament est responsable, une réintroduction s'accompagnera d'une récurrence en théorie potentiellement plus sévère. Or, l'urticaire, quand elle est de nature immunologique, peut être de type III mais surtout de type I et donc de même mécanisme que l'angioedème et le choc anaphylactique.

Ainsi, toute réintroduction expose donc au risque de mort par asphyxie (oedème laryngé) ou défaillance cardiovasculaire (choc anaphylactique) [16].

Pour démontrer la responsabilité du médicament, un bilan allergologique spécialisé est nécessaire.

Le diagnostic est fondé sur la réalisation de tests cutanés (à lecture immédiate dans le cas des urticaires) et de tests de provocation médicamenteux (généralement par voie orale ou TPO) si les tests cutanés sont négatifs ou non validés pour le médicament testé, dans le but de prouver ou d'infirmer une hypersensibilité médicamenteuse.

Ces tests ne sont pas dénués de risque, le pronostic vital pouvant être mis en jeu. Il est ainsi nécessaire que ceux-ci soient réalisés en milieu hospitalier, dans un environnement proche de réanimations. Cela est amplifié par le fait que certaines réactions sont facilement étiquetées « urticaires », or il peut s'agir d'éruptions maculopapuleuses de type IV avec ou sans atteintes organiques, et donc médicalement peu contrôlables. D'où l'importance de l'histoire clinique et de la documentation (photo) de l'épisode étiqueté allergique médicamenteux.

3. La démarche diagnostique

Le diagnostic d'hypersensibilité médicamenteuse a été pendant longtemps empirique [57]. Depuis quelques années, le groupe international ENDA (European Network for Drug Allergy) a établi des standard operating procedures pour établir un algorithme utilisé dans toute l'Europe [12,58–60]. Le diagnostic de certitude est apporté par les tests allergologiques qui peuvent être des tests cutanés et/ou des tests de provocation oral ou injectable. Ces tests suivent les recommandations ENDA [26,55]. Le type de test est fonction du médicament impliqué.

La démarche diagnostique débute toujours par un **interrogatoire** minutieux et le remplissage du questionnaire ENDA. Cela permet de mieux cerner les circonstances de l'épisode suspect et d'éliminer un certain nombre de réactions qui ne sont pas compatibles avec une hypersensibilité médicamenteuse. Seules les personnes dont l'interrogatoire est compatible avec une d'hypersensibilité sont testées. Dans le cas des urticaires, si l'on a pas assisté à l'épisode aigu et en l'absence de prise de photo, il faut bien insister sur ses caractéristiques sémiologiques (papules érythémateuses prurigineuses et migratrices).

Si cela est possible, des **tests cutanés à lecture immédiate** sont réalisés en premier. Il s'agit d'abord de prick-tests, puis en cas de négativité, d'intradermoréactions, avec des doses croissantes d'allergène [26,61]. La concentration initiale des tests pour une même molécule peut varier d'un patient à un autre, en revanche, la concentration finale est standardisée (démontrée comme non irritante). Ces tests sont fiables et validés pour les β -lactames, les anesthésiques généraux, certains allergènes complets (vaccins, héparines notamment) et certaines histoires cliniques rares (un prick positif lors de l'exploration d'un grand choc anaphylactique, quelle que soit la molécule et négatif chez des témoins sera pris en considération). En cas de test cutané positif et validé, le patient est considéré comme allergique. Aucun autre test n'est réalisé.

En cas de test cutané négatif ou non informatif ou non réalisable, un **test de provocation oral** ou injectable est pratiqué. La forme injectable est réservée aux seuls cas où la forme orale du médicament n'existe pas, ce qui est le cas pour les anesthésiques locaux et de certaines céphalosporines notamment.

Lorsque la réaction clinique contre-indique la réalisation d'un test de provocation oral, ou lorsque le mécanisme et le délai entre la prise médicamenteuse et le début de la réaction clinique suggèrent une réaction retardée, **les patch-tests** prennent toute leur importance. La positivité de l'un de ces tests, à condition que le produit testé ne soit pas irritant, affirme le diagnostic d'allergie. Cependant, leur négativité ne permet pas d'éliminer avec certitude une allergie. Cette situation ne concerne a priori pas le bilan des urticaires.

L'ensemble de ces tests est effectué sous stricte surveillance hospitalière car des réactions systémiques ont été observées lors de tests cutanés et sont relativement fréquentes avec les tests de provocation [13,14,27–29,32,54,62–67]. Une lecture tardive des tests (24–48 heures voire plus) est possible, cas de réactions de chronologie inconnue ou de suspicion de mécanisme immunologique retardé. Cette situation ne devrait pas a priori concerner non plus le bilan des urticaires.

4. Caractéristiques des réactions urticariennes supposées médicamenteuses

Pour pouvoir mettre en évidence les facteurs de risques d'allergie médicamenteuse une base de donnée (DAHD — Drug Allergy and Hypersensitivity Database) a été développée dans l'unité d'exploration des allergies du centre hospitalo-universitaire de Montpellier. Elle regroupe l'ensemble des patients testés depuis 1997. Cette cohorte historico prospective collige tous les patients testés, sans limite d'âge. Les critères de non-inclusion sont les patients dont l'histoire clinique est incompatible avec une réaction allergique, dont les

symptômes persistent malgré l'arrêt du traitement, ou ne réapparaissant pas lors de la reprise du traitement. Dans ces cas, la réaction présentée par le patient est considérée comme non allergique. De plus, les femmes enceintes et les sujets séropositifs pour le virus VIH ne sont pas testés, tout comme les patients ayant présenté une réaction non médicalement contrôlable et potentiellement mortelle (syndrome de Lyell, de Steven-Johnson, vascularite [68]).

Les chocs anaphylactiques et les anaphylaxies sont en revanche testés car médicalement contrôlables (utilisation d'adrénaline et de corticoïdes possible).

Ainsi, entre janvier 1997 et décembre 2004, 1838 personnes ont été testées (test de provocation médicamenteux-tests cutanés et/ou test de provocation oral) ce qui représente 3146 tests.

Parmi ceux-ci, 2734 sont à visée diagnostique et 412 à la recherche d'une alternative thérapeutique. Seuls les tests à visée diagnostique sont analysés, soit 2734 histoires (épisode clinique suspect + test de provocation associé). Parmi les personnes testées, 1267 personnes rapportent une histoire de type urticarien (urticaire, angioedème et/ou prurit, sans autre signe clinique ou biologique), soit 46,3 % des histoires.

Les personnes de sexe féminin sont surreprésentées (37,8 %) ; mais cette surreprésentation ne semble pas être un facteur de risque d'allergie. La moyenne d'âge lors de l'histoire clinique suspecte de ces patients est de $31,4 \pm 19,8$ ans et lors des tests de provocations de $36,7 \pm 19,5$ ans. Enfin, 17,8 % sont asthmatiques et 47,3 % atopiques (présence d'au moins un test cutané positif à une batterie de pneumallergènes standardisé et regroupant les principaux pneumallergènes de la région de Montpellier).

Le médicament suspecté est, dans la majorité des cas, un β -lactame (pénicilline ou céphalosporine) (35,6 %). Viennent ensuite les AINS, les macrolides, le paracétamol et les autres antibiotiques (respectivement 22,1 ; 8,1 ; 7,9 et 7,4 %). Les réactions sont, contre toute attente, le plus souvent (68,0 %) de type non immédiat (début de la réaction clinique plus d'une heure après la prise médicamenteuse). Ainsi, 16,2 % des réactions surviennent dans les une à six heures, 18,9 % dans les 6–24 heures et 32,9 % plus de 24 heures après la prise. Toutefois, une proportion non négligeable de patients (14,8 %) ne peut définir avec précision ce délai.

Seulement 15,4 % des patients ayant rapporté une histoire suspecte d'allergie médicamenteuse de type urticarien se révèlent positifs lors des tests de provocation dans cette série.

La très grande majorité des tests s'avèrent donc négatifs, confortant l'hypothèse selon laquelle la majorité des réactions ne sont pas d'origine allergique. Pour 44,6 % des patients, le diagnostic est confirmé par des tests cutanés (prick-test ou intradermoréaction) et n'a pas engendré de réaction systémique (urticarienne généralisée, anaphylaxie ou choc anaphylactique).

Les autres cas sont confirmés par tests de provocation. 39,5 % des patients ont présenté une réaction urticarienne, et 2,0 % une anaphylaxie (atteinte allergique de deux organes au moins sans chute tensionnelle). Il n'y a pas eu de choc anaphylactique.

Enfin, 41,2 % des tests sont positifs dans l'heure suivant le début du test, et 16,6 % au-delà de 24 heures. Il faut toutefois noter que lorsque le patient décrit une réaction survenant dans l'heure suivant la prise médicamenteuse, le risque d'être allergique (d'avoir un test positif) est le plus important (29,7 % de personnes positives dans ce groupe). Ce risque décroît lorsque les réactions surviennent entre une 1 et 24 heures ou lorsque ce délai ne peut être établi. Enfin, 21,5 % des personnes développant une réaction plus de 24 heures après la prise médicamenteuse sont allergiques.

Ainsi, la démarche rigoureuse décrite ci-dessus permet d'innocenter souvent, de démontrer parfois la responsabilité du médicament et parfois même de suggérer le mécanisme.

En revanche, la distribution des chronologies des urticaires (classiquement de type I selon Gell et Coombs et exceptionnellement de type III) n'est pas, dans notre série, conforme avec nos connaissances. En effet, 29,7 % surviennent dans l'heure qui suit la dernière prise du médicament et 55,9 % après une heure voire au-delà de 24 heures. Il est donc possible que certaines réactions urticariennes soient dues à une activation directe du système immunitaire (et des lymphocytes T en particulier) comme Pichler et al. [69] l'ont démontré pour les réactions retardées maculopapuleuses et Haselden et al. [70] pour les bronchospasmes retardés lors des immunothérapies spécifiques avec des peptides contenant les épitopes T de Fel d 1, allergène majeur du chat. L'utilisation plus large du logiciel de la base DAHD dans un projet à venir soutenu par la SFAIC permettra de répéter ces résultats dans d'autres séries de patients.

Références

- [1] Darchy B, Le Miere E, Figueredo B, Bavoux E, Domart Y. Iatrogenic diseases as a reason for admission to the intensive care unit: incidence, causes, and consequences. *Arch Intern Med* 1999;159(1):71–8.
- [2] Vervloet D, Durham S. Adverse reactions to drugs. *BMJ* 1998;316(7143):1511–4. Demoly P, Hillaire-Buys D. Classification and epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24(3): 345–56 [v].
- [3] Riedl MA, Casillas AM. Adverse drug reactions: types and treatment options. *Am Fam Physician* 2003;68(9):1781–90.
- [4] Pichler WJ. Immune mechanism of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24(3):373–97 [v-vi].
- [5] Coombs P, Gall P. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: RRA G, editor. *Clinical aspects of immunology*. Oxford: Oxford University Press; 1968. p. 575–96.
- [6] Demoly P, Romano A. Update on beta-lactam allergy diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005;5(1):9–14.
- [7] Bousquet PJ, Co-Minh HB, Arnoux B, Daures JP, Demoly P. Importance of mixture of minor determinants and benzylpenicilloyl poly-L-lysine skin testing in the diagnosis of beta-lactam allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(6):1314–6.

Les accoutumances médicamenteuses

L. Imbart-Comte, P. Demoly *

Service d'exploration des allergies, maladies respiratoires, Inserm U454, hôpital Arnaud-de-Villeneuve, CHU de Montpellier, 34295 Montpellier cedex 5, France

Résumé

Les réactions allergiques aux médicaments constituent un problème fréquent et de prise en charge difficile. Une fois un diagnostic porté, l'éviction définitive du médicament et de tous ceux structurellement proches s'impose alors. Sa réintroduction peut cependant être envisagée pour forcer l'organisme à le tolérer, c'est l'induction de tolérance ou accoutumance médicamenteuse. De mécanisme mal compris, elle est en général possible chez la plupart des patients. Si sa mise en place n'est pas standardisée et si les protocoles publiés s'effectuent sur une durée qui varie de quelques heures à quelques jours, deux principes de base guident sa pratique : (1) le médicament doit être indispensable, sans alternative satisfaisante et (2) de grandes précautions doivent être prises. Dans cette revue, après un rappel des principes qui guident le diagnostic des hypersensibilités médicamenteuses (de nature allergique ou non), nous détaillerons, à travers des exemples publiés, comment sont mises en place les inductions de tolérance aux médicaments.

1. Introduction

Les réactions allergiques aux médicaments constituent un difficile problème de par leurs conséquences et la complexité de leur diagnostic. Près de 5 % des patients hospitalisés en souffrent [1]. Ces réactions peuvent être encore plus fréquentes dans certaines circonstances pathologiques, notamment en cas d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine [2] et chez les patients atteints de mucoviscidose [3].

Cela complique alors terriblement leur prise en charge. Le diagnostic d'une hypersensibilité médicamenteuse conduit le plus souvent à une proposition d'éviction ultérieure de la molécule, étendue à sa famille, car la proximité de structure laisse craindre des réactions croisées. La réintroduction du médicament peut cependant être envisagée dans trois circonstances différentes : pour démontrer la responsabilité du médicament, c'est le test de provocation [4], pour forcer l'organisme à tolérer le médicament, c'est l'induction de tolérance ou accoutumance médicamenteuse, enfin pour trouver une alternative thérapeutique en testant un médicament de la même classe mais d'une autre famille.

L'induction de tolérance consiste en la réintroduction progressive du médicament responsable d'une hypersensibilité de façon à forcer la tolérance à ce médicament. De mécanisme mal compris, elle est en général réalisable et efficace chez la plupart des patients. Elle s'effectue sur une durée qui varie de quelques heures à quelques dizaines de jours selon les cas et selon les auteurs. Sa pratique n'est pas standardisée. Elle requiert de grandes précautions. On envisagera dans cet article surtout le cas le plus fréquent des allergies médicamenteuses, mais on n'oubliera pas que la même méthode s'applique aux hypersensibilités non immunologiques, telles que l'hypersensibilité à l'aspirine et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. La plupart des protocoles d'induction de tolérance réalisés avec succès concernent les pénicillines ; le même principe a pu être appliqué à d'autres médicaments, notamment à d'autres antibiotiques, l'insuline, quelques chimiothérapies, des vaccins hétérologues et des protéines recombinantes.

2. Diagnostic des hypersensibilités médicamenteuses

La mise en route d'un protocole d'induction de tolérance nécessite que le diagnostic d'hypersensibilité médicamenteuse soit, si possible, porté de manière précise. Cependant, dans certaines circonstances, l'urgence thérapeutique ne permet pas de mettre en oeuvre la batterie d'examen nécessaire à ce diagnostic. Dans d'autres cas, la réintroduction a déjà été effectuée avec réapparition des symptômes.

Le diagnostic d'hypersensibilité médicamenteuse est actuellement bien codifié [4–6]. Il repose essentiellement sur l'interrogatoire, les signes cliniques et le bilan allergologique. La première étape de ce diagnostic est *l'interrogatoire* (apportant seul la notion d'« imputabilité intrinsèque »). Il doit être minutieux et s'attacher à la description précise de la symptomatologie (compatible avec une allergie ?), de la chronologie des symptômes (contacts antérieurs, délai d'apparition après la dernière prise, effet de l'arrêt du médicament), des autres médicaments pris (au moment de la réaction et des médicaments de même classe pris depuis) et des antécédents du patient (notion d'incidents allergiques antérieurs en présence ou en dehors de toute prise médicamenteuse...).

Afin d'harmoniser l'interrogatoire, un questionnaire a été proposé par les membres de l'ENDA (*European Network of Drug Allergy*) [6]. Devant la suspicion d'une réaction de nature allergique, si le médicament est indispensable et/ou fréquemment prescrit (β -lactames, paracétamol et anti-inflammatoires non stéroïdiens par exemple), un diagnostic de certitude doit donc être porté et des tests réalisés en milieu spécialisé.

Les *tests cutanés* (*prick tests* et intradermiques) sont particulièrement importants pour les haptènes réactifs, afin de mettre en évidence le mécanisme dépendant des IgE. Ils doivent être réalisés quatre à six semaines après la réaction. Leur sensibilité et valeur prédictive varient selon les médicaments: d'excellentes (pénicillines, curares, sérums hétérologues, enzymes) à mauvaises ou inconnues (quinolones, opiacés, paracétamol, sulfamides, produits de contraste iodés et anti-inflammatoires non stéroïdiens par exemple).

Lors des réactions retardées, des *patch tests* avec le médicament suspecté peuvent être réalisés. Leur sensibilité reste inférieure à 70 %.

Parfois, et parce que le médicament n'est pas disponible sous la forme réactive adéquate (ce sont souvent des dérivés métaboliques du médicament qui sont immunogènes), seuls les *tests de provocation* permettent de porter le diagnostic. C'est notamment souvent le cas des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des anesthésiques locaux, des antibiotiques autres que les pénicillines, ou des pénicillines lorsque les tests cutanés sont négatifs par exemple. Ils sont réalisés à distance de l'épisode (au moins un mois), utilisent le médicament et la voie d'administration initiale en cause, et ne sont pas pratiqués si le médicament responsable est peu utilisé et/ou les alternatives nombreuses. C'est le test de sensibilité maximum, mais il ne peut être réalisé que sous haute surveillance et donc uniquement dans certains centres spécialisés associés à un secteur de soins intensifs ou de réanimation.

Le groupe de travail de la SFAIC sur les allergies médicamenteuses propose toute une série de protocoles téléchargeables et liste les centres de diagnostic en France (www.sfaic.com).

3. Principe et mécanismes des accoutumances médicamenteuses

L'accoutumance médicamenteuse est une thérapeutique permettant la tolérance d'un médicament. Par définition, elle ne consiste pas en une désensibilisation spécifique du médicament causal. Elle sera donc réalisée à chaque nouvelle cure. Les protocoles appliqués sont en revanche fondés sur le principe de la désensibilisation puisqu'il y a administration de doses croissantes d'un allergène (ici un médicament) auquel un sujet est sensible. Elle

nécessite ainsi l'administration du médicament à doses progressivement croissantes (et des paliers d'augmentation des doses d'un facteur 2 à un facteur 10 sont utilisés) pour atteindre une dose cumulée thérapeutique obtenue en plusieurs heures à plusieurs jours. Il existe ainsi d'importantes variations selon le médicament, la forme clinique et surtout selon les auteurs, un bel exemple étant celui des inductions de tolérance au cotrimoxazole chez le sujet VIH positif [10–26] (Tableau 1). **

Les voies pouvant être utilisées sont orale, sous-cutanée, intraveineuse et même par nébulisation nasale ou bronchique [2]. La dose de départ, en cas d'induction de tolérance orale, est empiriquement déterminée en fonction des résultats de l'intradermoréaction comme la dose qui ne provoque pas de réaction cutanée ; ceux-ci ayant bien sûr été retrouvés positifs à des concentrations non irritantes lors du bilan diagnostique.

Si l'induction se fait par voie intraveineuse, la dose de départ est 10 ou 100 fois plus faible. Les patients étant à risque de développer des réactions allergiques pouvant être graves, une information détaillée sur la procédure et ses risques doit être recueillie, idéalement dans le cadre d'un consentement éclairé signé. Une surveillance étroite des signes cliniques, du pouls, de la tension artérielle, de la fonction respiratoire est indispensable pendant l'induction de tolérance qui ne sera donc réalisée qu'en milieu hospitalier.

Le patient est le plus souvent perfusé. La plupart des protocoles d'induction de tolérance dure plusieurs heures à plusieurs jours, jusqu'à obtenir la dose thérapeutique usuelle et le patient poursuit ensuite son traitement à la dose indiquée. Certaines consignes de sécurité doivent être respectées :

- du matériel d'urgence à proximité doit être prêt ;
- si le patient prend des bêtabloquants, ceux-ci doivent être arrêtés au moins 48 heures à l'avance ;
- aucune prémédication par des antihistaminiques ou des corticoïdes n'est administrée préventivement et systématiquement car elle pourrait masquer des signes d'alarme ;
- le patient doit être à distance (au moins 4 semaines) de toute éruption cutanée liée à son allergie médicamenteuse;
- s'il est asthmatique ou si un bronchospasme accompagnait la réaction clinique initiale, le VEMS qui doit être supérieur à 70%.

Certaines situations en constituent des contre-indications : syndrome de Stevens-Johnson et Lyell, syndrome d'hypersensibilité ou DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), vascularite, pustulose exanthématique aiguë généralisée et grossesse.

Les réactions modérées sont le prurit et les éruptions cutanées et ces manifestations peuvent survenir dès les premières doses. Elles peuvent nécessiter un réajustement des doses et/ou de l'intervalle de temps, parfois un traitement symptomatique. Si des réactions plus sévères surviennent (bronchospasme, hypotension artérielle), elles sont traitées (bronchodilatateurs, adrénaline, remplissage vasculaire) et la dose suivante et le protocole complet sont remaniés. Dans certains cas, l'induction doit être interrompue.

Les effets de l'induction de tolérance sont temporaires. Il ne s'agit pas d'une immunothérapie spécifique. Dès l'arrêt du traitement par le médicament, le sujet revient à son état antérieur d'hypersensibilité dans des délais variables, souvent inconnus (3 à 5 jours en ce qui concerne l'aspirine). Un nouveau traitement nécessiterait la reprise préalable de l'induction de tolérance. En revanche, si le médicament est utilisé sans discontinuité (insuline, vitamine B12, desféroxamine, aspirine) il est parfaitement toléré en administration quotidienne.

Le succès des protocoles d'induction de tolérance est lié à la façon dont sont gérées les premières réactions, ce qui nécessite parfois l'administration d'antihistaminiques, de glucocorticoïdes et antipyrétiques. Ainsi, dans un travail récent [10], nous confirmions la sécurité et l'efficacité de l'induction de tolérance chez les sujets VIH positifs. Quarante-six patients sur 93 induits en tolérance au cotrimoxazole, à la névirapine, au nelfinavir et à

l'éfavirenz ont toléré ces médicaments. Le taux de succès de ces inductions de tolérance était donc de 90,5 % avec un recul médian de 32 mois. Un quart des patients ont présenté une réaction d'hypersensibilité dans les quinze premiers jours suivants l'induction de tolérance. Seulement neuf patients (soit 9,5 %) ont dû interrompre leur traitement pour des réactions d'hypersensibilité (exanthème maculopapuleux et/ou prurit et/ou fièvre invalidante et/ou résistante à huit jours d'antihistaminiques associés à une corticothérapie). Aucune réaction grave (décollement cutané, atteinte muqueuse ou polyviscérale) n'a été observée. Ces constatations nous amènent à envisager les mécanismes probables de l'induction de tolérance. Plusieurs hypothèses ont été envisagées :

- épuisement progressif du stock cellulaire des médiateurs disponibles : mécanisme probablement en jeu dans l'induction de tolérance à l'aspirine et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ;
- consommation des anticorps anti-médicaments ;
- inhibition de la synthèse des IgE spécifiques ;
- inhibition du pontage des IgE par excès d'haptènes libres ;
- production d'anticorps IgG se comportant comme des anticorps bloquants [7-9].

4. Indications et exemples d'accoutumances médicamenteuses

L'induction de tolérance ne doit être envisagée que dans le cas où le médicament apparaît indispensable pour le traitement de la maladie en cause, cette hypersensibilité médicamenteuse constituant une impasse thérapeutique. Il ne doit pas y avoir de meilleures alternatives possibles. C'est dans ce cadre là que l'induction de tolérance a été réalisée avec de nombreux antibiotiques : pénicillines, céphalosporines, sulfamides, aminoglycosides, clindamycine, vancomycine, anti-tuberculeux, pentamidine, mais aussi avec de nombreuses autres molécules : aspirine, allopurinol, vaccin antitétanique, antimétabolites, insuline, LHRH, D pénicillamine, héparine, sérum hétérologue, insuline, desféroxamine, carbamazépine, vitamine B12.

4.1. Induction de tolérance chez les sujets VIH positifs

Les patients porteurs du virus du sida souffrent plus que d'autres de réactions allergiques aux médicaments [2]. Le risque d'exanthème est multiplié par 4 à 30 et celui de syndrome de Lyell par 100 à 1000. Ces patients sont le plus souvent polymédicamentés, ce qui rend le diagnostic d'imputabilité difficile. Par ailleurs, la pression thérapeutique est forte et la fiabilité des tests diagnostiques n'est pas absolue.

Ce risque plus élevé concerne en premier lieu, mais pas uniquement, les sulfamides et reflète non seulement l'utilisation mais aussi la susceptibilité accrues de ces patients à ces médicaments. De ce fait, une induction de tolérance leur est plus souvent proposée [11] ; elle concerne les sulfamides [12-26] mais aussi les antirétroviraux [10] : inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase réverse (zidovudine, lamivudine) [27-29] ou non nucléosidiques (éfavirenz, névirapine) [10,30] et inhibiteurs spécifiques des protéases du VIH (nelfinavir)[31] (Tableau 2). **

Pour le sulfaméthoxazole-triméthoprime (ou cotrimoxazole), la réintroduction lente et progressive du médicament est, dans la littérature, réalisable et efficace chez la plupart (60 à 95 %) des patients. Différents protocoles oraux ont été établis ces dernières années [12-26]. Les doses initiales varient de quelques nanogrammes à quelques milligrammes puis elles sont augmentées par paliers de 2 à 10, toutes les 15 minutes à 24 heures jusqu'à la dose thérapeutique journalière (Tableau 1).

Aucune corrélation claire entre les paramètres cliniques et biologiques de ces patients et le succès des inductions de tolérance n'est notée. Ce risque d'effets secondaires n'est que

légèrement moins élevé que celui d'une réintroduction pure et simple du cotrimoxazole dans un articularécent [32].

4.2. Induction de tolérance aux antibiotiques

En matière d'antibiothérapie, il est rare qu'il n'y ait pas d'alternative et l'induction de tolérance concerne en général des patients atteints de mucoviscidose [3]. En effet, si l'incidence de l'allergie aux bêtalactames est dans la population générale de 1 à 10%, cette incidence varie selon les études de 6 à 22 % chez les patients atteints de mucoviscidose [5]. Les résultats des inductions de tolérance aux antibiotiques sont très bons avec plus de 75 % de succès dans une série récente de 71 inductions chez 19 patients [33]. Quelque soit l'antibiotique réintroduit, les auteurs ont adapté le protocole de Moss et al. [34] au cours duquel étaient injectés toutes les 30 minutes 50 à 100 ml de sérum salé contenant des pénicillines (en commençant par 10-6 de la dose thérapeutique et en augmentant par paliers de 10) (Tableau 3). **

Actuellement, la voie veineuse est préférée à la voie orale pour plusieurs raisons :

- elle permet une administration contrôlée de la dose injectée ;
- elle peut être stoppée immédiatement dès l'apparition de manifestations allergiques ;
- la dose injectée n'est pas modifiée par la malabsorption intestinale (rencontrée au cours de l'insuffisance pancréatique externe de la mucoviscidose) ;
- et la plupart des antibiotiques sont disponibles en intraveineux.

De nombreuses publications relatent des succès dans l'induction de tolérance à la ciprofloxacine [34-36], aux antituberculeux [37-39], aux aminosides [34], à la vancomycine [34].

4.3. Induction de tolérance à l'aspirine

Le traitement de l'hypersensibilité à l'aspirine est avant tout préventif, par éviction absolue de l'aspirine et des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Information adaptée et listes d'éviction sont en général suffisantes. Les réactions croisées avec d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens sont d'autant plus fréquentes que la forme clinique est respiratoire et que ces derniers sont de puissants inhibiteurs de la cyclooxygénase de type 1 [40]. Le traitement de l'asthme et de la rhino-sinusite sous-jacente (dans les formes respiratoires) est difficile, ces deux affections évoluant pour leur propre compte, en dehors de toute prise d'aspirine ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, et le plus souvent de façon sévère. Chez certains sujets, un traitement par aspirine ou par anti-inflammatoires non stéroïdiens peut se révéler indispensable (coronaropathies, rhumatismes...). Une induction de tolérance peut alors être proposée [40]. Comme l'avait observé Fernand Widal au début du siècle précédent [41], il existe une période réfractaire après une crise d'asthme déclenchée par l'ingestion d'aspirine, au cours de laquelle, une nouvelle prise d'aspirine ne provoque pas de réaction. L'induction de tolérance est obtenue en administrant progressivement, sur plusieurs jours, des doses croissantes d'aspirine, de telle sorte qu'une dose thérapeutique de 250 à 500 mg soit parfaitement tolérée (Tableau 4). **

La tolérance ainsi obtenue est croisée avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Cette période réfractaire dure de deux à cinq jours, ce qui veut dire que si le malade interrompt le traitement, l'intolérance réapparaîtra au terme de ces deux à cinq jours. Cette méthode ne doit pas être considérée comme un traitement de l'asthme à l'aspirine car les résultats sont décevants sur la symptomatologie asthmatique même si les signes de rhinite, eux, semblent plus souvent améliorés [40].

4.4. Autres inductions de tolérance

De nombreuses publications relatent des succès dans l'induction de tolérance à l'insuline [42,43], à l'allopurinol [44], à la sulfasalazine [45], à la desféroxamine [46] et aux cytostatiques [47,48] par exemple.

5. Conclusion

L'induction de tolérance est un moyen utile dont il ne faut pas priver les patients mais un certain nombre de recommandations doivent être précisées :

- tous les moyens diagnostics doivent être mis en œuvre pour prouver que le médicament est responsable de la réaction (*prick tests*, tests intradermiques, *patch-tests* selon l'histoire clinique et éventuellement tests biologiques et tests de provocation), car bon nombre de ces réactions ne sont en fait pas liées au médicament[1]et l'induction de tolérance est alors inutile
- il ne doit pas y avoir d'alternative possible ;
- il ne doit pas y avoir de contre-indications ;
- l'induction de tolérance doit être réalisée en milieu hospitalier. Dans le respect de ces conditions, elle constitue un des moyens de prise en charge de l'hypersensibilité médicamenteuse.

Références

- [1] Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:305–10.
- [2] Just N, Lamblin C, Perez T, Wallaert B. Allergie aux antibiotiques au cours de la mucoviscidose. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2002;42: 454–63.
- [3] Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, EAACI interest group on drug hypersensitivity. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;58:854–63.
- [4] Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ, EAACI interest group on drug hypersensitivity. Drug hypersensitivity: questionnaire. *Allergy* 1999;54:999–1003.
- [5] Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler WJ, Demoly P. General considerations and some specific protocols for skin test procedures in the diagnosis of hypersensitive drug reactions. *Allergy* 2002;57:45–51.
- [6] Monneret-Vautrin DA. Accoutumance rapide aux médicaments. *Rev F Allergol Immunol Clin* 1997;37:491–5.
- [7] Messaad D, Reynes J, Faucherre V, Bousquet J, Demoly P. Place de l'induction de tolérance chez le sujet VIH intolérant aux médicaments. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2002;42:757–62.
- [8] Demoly P, Messaad D, Sahla H, Godard Ph, Michel FB, Bousquet J. Désensibilisation et accoutumance médicamenteuse chez le sujet VIH. *Rev fr Allergol Immunol Clin* 1998;38:385–9.
- [9] Demoly P, Messaad D, Sahla H, Fabre J, Faucherre V, André P, Reynes J, Godard Ph, Bousquet J. Six-hour trimethoprim/sulfamethoxazole graded challenge in HIV-infected patients. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:1033–6.
- [10] Yoshizawa S, Yasuoka A, Kikuchi Y, Honda M, Gatanaga H, Tachikawa N, et al. A 5-day course of oral desensitization to trimethoprim/sulfamethoxazole (T/S) in patients with human immunodeficiency virus type-1 infection who were previously intolerant to T/S. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:241–4.
- [11] Demoly P, Messaad D, Fabre J, Reynes J, Bousquet J. Nevirapine-induced cutaneous hypersensitivity reactions and successful tolerance induction. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:504–5.
- [12] Demoly P, Messaad D, Trylesinsky A, Faucherre V, Fabre J, Reynes J, et al. Nelfinavir induced urticaria and successful desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:875–6.

- [13] Bonfanti P, Pusterla L, Parazzini F, Libanore M, Cagni AE, Franzetti M, et al. The effectiveness of desensitization vs rechallenge treatment in HIV-positive patients with previous hypersensibilité to TMP-SMX : a randomized multicentric study. *Biomed Pharmacother* 2000;54:45–9.
- [14] Burrows JA, Toon M, Bell SC. Antibiotic desensitization in adults with cystic fibrosis. *Respirology* 2003;8:359–64.
- [15] Kim J-H, Kim H-B, Kim B-S, Hong S-J. Rapid oral desensitization to isoniazid, rifampicin, and ethambutol. *Allergy* 2003;58:540–1.
- [16] Widal F, Abrami P, Lermoyez I. Anaphylaxie et idiosyncrasie. *Presse Méd* 1922;30:189–93.
- [17] Wessbecher R, Kiehn M, Stoffel E, Moll I. Management of insulin allergy. *Allergy* 2001;56:919–20.
- [18] Chung HH, Leong KP, Loh KC. Primary systemic allergy to human insuline: recurrence of generalized urticaria after successful desensitization.
- [19] Messaad D, Sablayrolles P, Pujol JL, Demoly P. Successful docetaxel tolerance induction. *Allergy* 2003;58:1320–1.
- [20] Rose PG, Fusco N, Smrekar M, Mossbrugger K, Rodriguez M. Succesful administration of carboplatin in patients with clinically documented carboplatin hypersensitivity. *Gynecol Oncology* 2003;89:429–33.

ACCOUTUMACE A LA RIFAMPICINE

Jamal Eddine Bourkadi

Service de pneumo-phtisiologie

Hôpital Moulay Youssef

CHU Ibn Sina – Rabat

La rifampicine est un antituberculeux majeur et essentiel dans tous les schémas thérapeutiques de la tuberculose et de certaines mycobactéries atypiques, ainsi que pour le traitement des infections à staphylocoque méti-R.

Les effets secondaires graves de la rifampicine sont surtout d'ordre immunoallergique (1): éruption cutanée allant d'un simple exanthème ou urticaire à un syndrome de Lyell, choc anaphylactique, purpura thrombopénique, anémie hémolytique et insuffisance rénale aiguë par néphrite interstitielle. Ces effets sont rares et se voient dans moins de 4% des cas. Ils sont plus fréquents en cas de traitement intermittent et chez les sujets HIV+ (2) L'accoutumance rapide peut représenter une alternative dans les cas où la prise de ce médicament est indispensable: résistance, atteinte disséminée...

Une accoutumance rapide consiste à administrer à intervalles rapprochés des doses progressivement croissantes d'un médicament, jusqu'à obtention de la dose thérapeutique, dans un délai moyen de quelques heures à quelques jours, selon les cas et le degré d'urgence (3). Le ou les mécanismes n'en sont pas connus précisément et plusieurs hypothèses sont avancées: libération progressive des médiateurs disponibles, consommation des anticorps, induction de tolérance par anergie lymphocytaire, inhibition du pontage par excès d'haptènes libres, production d'anticorps IgG se comportant comme des anticorps bloquant.

Le diagnostic de l'hypersensibilité à la rifampicine repose sur l'interrogatoire et parfois le test de réintroduction. Les tests cutanés et les tests en vitro (RAST, TTL, ..) à la rifampicine sont souvent négatifs.

L'accoutumance n'est envisagée que si la prise de la rifampicine est nécessaire et sera quotidienne en respectant les contre indications qui sont: les insuffisances hépatique, rénale ou pulmonaire, la prise des β bloquants dans les 48 heures, les réactions allergiques sévères (syndrome de Lyell, DRESS "Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms", Stevens-Johnson), la grossesse, VEMS < 70% chez l'asthmatique.

Les antihistaminiques et les corticoïdes ne sont pas administrés systématiquement car ils peuvent masquer des signes d'alarme.

L'accoutumance médicamenteuse n'est pas sans risque et doit être réalisée impérativement en milieu de sécurité en présence de moyens de réanimation, sous surveillance clinique étroite: coloration de la peau, observation de la lèvre, auscultation pulmonaire, Pouls, TA, DEP.

Plusieurs protocoles sont essayés. Les plus utilisés sont:

Le protocole de Crofton (4) qui consiste à administrer le $1/10^{\text{ème}}$ de la dose thérapeutique à J1 et augmenter de $1/10^{\text{ème}}$ de la dose tous les jours jusqu'à la dose pleine en 10 jours.

Le protocole de Matz (5): commencer par 0,1mg de Rifampicine et doubler tous les 45 min pour arriver à la moitié de la dose pleine à J1. A J2, on administre la dose totale.

Le protocole de Holland (2): démarrer par 0,1mg de Rifampicine et doubler tous les 15 min pour arriver à la dose thérapeutique en 5h.

Les progressions des doses sont possibles grâce à la rifampicine en suspension en diluant dans du sérum physiologique (6). Par exemple: 5 ml de la suspension qui est l'équivalent de 5 mg + 100 ml de sérum physiologique, ce qui va nous donner 1 ml = 1mg

En cas de réaction mineure, il faut répéter la même dose. Si ce même effet se déclare ou en cas de réaction majeure, l'accoutumance doit être arrêté immédiatement.

Le choix d'un protocole dépend des équipes et surtout de la sévérité de la réaction initiale. L'induction sera plus longue si la réaction était sévère.

Ultérieurement, le patient devra respecter scrupuleusement la posologie résultant de l'accoutumance rapide et la prise quotidienne. Un arrêt de 2 à 5 jours entraîne un retour à l'état initial d'intolérance

Les résultats de l'accoutumance à la rifampicine sont généralement favorables quelque soit le protocole utilisé avec un taux de succès pouvant atteindre 80% (7-8). Un bon taux de réussite est également rapporté chez les sujets infectés par le VIH. Dans une série de 35 patients, l'accoutumance a réussi dans 60% des cas (9). Il n'y a pas de différence significative entre les accoutumances réussies et celles non réussies en matière du type de la manifestation allergique, la date d'apparition de ces effets secondaires, la première et la dernière dose et le rythme des administrations

References

1- Fenniche S, Maalej S, Fekih L, Hassene H, Belhabib D, Megdiche ML.
Manifestations d'hypersensibilité à la Rifampicine . Presse Med. 2003 Jul 26;32(25):1167-9.

2- Holland CL, Malasky C, Ogunkoya A, Bielory Q.
Rapid oral desensitization to Isoniazid and Rifampicin. Chest 1990, 98: 1518-9.

3- Imbart-Comte L, Demoly P.
Les accoutumances médicamenteuses. Rev Fr Allergol Immuno Cli 2004, 44:308-14

5- Matz J, Borish LC, Routes JM, Rosenwasser LJ.
Oral desensitization to Rifampicin and Ethambutol in mycobacterium disease.
Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 815-7

6- Ben M'rad S, Dridi A, Daghfous H, Merai S, Tritar F, Djenyah F.
Accoutumance orale rapide à la rifampicine en suspension.
Rev Fr Allergol Immuno Cli 2005, 88-90

7-Kim JH, Kim HB, Kim BS, Hong SJ, Kobashi Y, Okimoto N, Matsushima T, Abe T, Nishimura K, Shishido S, Kawahara S, Shigeto E, Takeyama H, Kuraoka T.
Desensitization therapy for allergic reactions of antituberculous drugs--evaluation of desensitization therapy according to the guideline of the Japanese Society for Tuberculosis Kekkaku. 2000 Dec; 75(12):699-704.

8- Kobashi Y, Okimoto N, Matsushima T, Abe T, Nishimura K, Shishido S, Kawahara S, Shigeto E, Takeyama H, Kuraoka T.
Desensitization therapy for antituberculous drugs. Kekkaku. 2000 Sep; 75(9):521-6.

9- Arrizabalaga J, Casas A, Camino X, Iribarren JA, Rodríguez Arrondo F, Von Wichmann MA. The usefulness of the desensitization to rifampin in the treatment of mycobacterial disease in patients with AIDS. Med Clin (Barc). 1998 Jun 27; 111(3):103-4

INTOLERANCE AU GLUTEN DE L'ENFANT A L'ADULTE

S. ETTAIR

Service de pédiatrie III- HER

L'intolérance au gluten ou maladie cœliaque est une des maladies digestives les plus fréquentes et sa connaissance a beaucoup progressé ces dernières années. Il s'agit d'une entéropathie liée à une hypersensibilité permanente au gluten chez des sujets génétiquement prédisposés, elle résulte ainsi de l'interaction entre plusieurs facteurs dont les principaux sont d'une part l'ingestion du gluten ; masse protéique représentée par les gliadines et gluténines du blé, les sècalines du seigle et les hordéines de l'orge, et d'autre part les facteurs génétiques ; en effet la maladie cœliaque est fortement associée avec les gènes codant pour les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II HLA-DQ2 ou plus rarement HLA-DQ8 . D'autres facteurs de l'environnement encore mal connus pourraient favoriser le déclenchement de la maladie.

La réponse immunitaire déclenchée par les fractions de la gliadine induit une réaction inflammatoire caractérisée par une infiltration cellulaire de la lamina propria et de l'épithélium intestinal, et une atrophie villositaire.

Bien que la maladie ne se manifeste pas de la même façon dans l'enfance et à l'âge adulte, la physiopathologie des lésions responsables est très voisine à ces deux périodes de la vie et implique des facteurs déclenchants probablement différents.

La maladie cœliaque est une pathologie très fréquente touchant enfants et adultes dans une proportion de près de 1%. Elle était souvent méconnue et considérée, dans un passé récent, comme une maladie exceptionnelle touchant uniquement l'enfant, mais grâce à l'avènement des tests sérologiques et à une meilleure connaissance de la maladie on s'est aperçu qu'il existe de plus en plus de formes moins symptomatiques voire des formes silencieuses et que la maladie est très fréquente.

La maladie cœliaque connaît en effet deux pics de fréquence, un avant 5ans, et l'autre autour de 45ans.

Les manifestations cliniques de la maladie cœliaque varient en fonction de l'âge ; les nourrissons et les petits enfants se présentent généralement avec une diarrhée chronique, une distension abdominale et des signes de malnutrition, toutefois des symptômes comme les vomissements, l'irritabilité, l'anorexie ou la constipation ne sont pas rares. Les enfants plus grands et les adolescents ont souvent des manifestations extra-intestinales telles une petite taille, des signes neurologiques ou une anémie isolée.

Chez l'adulte, la maladie se présente dans sa forme classique par une diarrhée, un amaigrissement, des douleurs abdominales et des signes biologiques de malabsorption. Dans les formes atypiques ou frustes (plus de 80% des MC), d'autres symptômes sont retrouvés comme une anémie, une hépatopathie, des aphtes récidivants, des troubles mimant une colopathie fonctionnelle, des signes neurologiques, des symptômes rhumatologiques, des troubles cardiaques, des troubles de la reproduction, et des manifestations cutanéomuqueuses dont la plus fréquente est la dermatite herpétiforme observée également chez l'enfant. La maladie cœliaque est associée par ailleurs à plusieurs affections auto-immunes dont la prévalence chez les cœliaques est proportionnelle à la durée d'exposition au gluten ; il s'agit essentiellement de la thyroïdite auto-immune, du diabète de type I et de l'hépatite auto-immune.

Ainsi, l'approche diagnostique doit cibler toutes ces situations associées à la maladie cœliaque.

Ce diagnostic fait appel aux tests sérologiques et à la biopsie intestinale, celle-ci reste le gold standard pour le diagnostic de la maladie cœliaque.

Les tests sérologiques seront réalisés devant toute suspicion clinique de la maladie, de même que chez les sujets apparentés et ceux présentant les affections connues pour être parfois associées à la maladie cœliaque.

Les tests les plus sensibles sont représentés par la recherche des anticorps IgA anti-endomysium et les anticorps Ig A anti-transglutaminases. Toutefois ces anticorps peuvent être faussement négatifs chez les nourrissons de moins de 2ans, et donc dans cette tranche d'âge, les anticorps anti-gliadines de type Ig A et Ig G peuvent être très utiles, et doivent être associés au protocole diagnostique.

Le typage génétique HLA DQ2/ DQ8 est peu pratiqué, il peut être intéressant pour sa valeur prédictive négative sachant que près de 99% des maladies cœliaques ont ce génotype.

La biopsie intestinale se fait au niveau duodénal et jéjunal, et reste encore l'élément essentiel au diagnostic, La grande fiabilité des tests sérologiques ouvre la polémique à propos de son utilité, mais sa place se précise notamment dans les formes atypiques, les formes silencieuses, et chez les patients suspects de maladie cœliaque mais déficitaires en IgA. Les lésions histologiques classiques sont représentées par l'atrophie villositaire, l'hypertrophie des cryptes et l'infiltration par les lymphocytes intra-épithéliaux. L'extension et la sévérité des symptômes et du syndrome de malabsorption sont directement liées au degré et à l'étendue de l'entéropathie.

Les complications de la maladie cœliaque sont multiples, et la frontière entre une complication et une maladie associée sur une base génétique est parfois difficile. Ces complications dépendent par ailleurs de l'âge auquel la maladie se déclare. Ainsi, chez l'enfant les risques sont essentiellement nutritionnels et sont pratiquement toujours réversibles sous régime sans gluten, alors que chez l'adulte d'autres complications sont redoutées, en particulier les affections auto-immunes, l'ostéoporose et le risque de malignité relativement plus important que dans la population générale et qui concerne surtout le lymphome intestinal.

Le seul traitement à ce jour consiste en un régime sans gluten strict, et implique l'élimination des aliments et des produits contenant du blé, de l'orge ou du seigle. La tolérance de petites quantités de gluten est variable d'un individu à l'autre.

Plusieurs études ont montré que l'avoine est bien tolérée par la plupart des cœliaques, mais les recommandations ne sont pas unanimes du fait que l'avoine peut être contaminé par des graines contenant du gluten.

Sous régime sans gluten, l'amélioration clinique est observée en quelques jours à quelques semaines, mais l'amélioration histologique nécessite des mois voire quelques années surtout chez l'adulte chez qui la guérison des lésions muqueuses est parfois incomplète. Par ailleurs et dans de rares cas, l'enfant cœliaque peut tolérer le gluten après une période d'évolution sous régime.

Enfin l'indication et la durée du régime sans gluten ne font pas l'unanimité en cas de maladie cœliaque découverte à l'âge infantile, en effet après la période de l'enfance le régime n'a plus une fonction thérapeutique mais essentiellement préventive. La situation étant différente chez l'adulte.

Bibliographie

1. Abdulkarim AS, Murray JA. Review article: the diagnosis of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:987-95.
2. Fasano A. Celiac disease: how to handle a clinical chameleon. *N Engl J Med* 2003;348:2568-70.
3. Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003;362:383-91.
4. Robins G, Howdle PD. Advances in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2004;20:95-103.
- 5- Green PH, Cellier C. medical progress, celiac disease. *N Engl J Med* 2007;357:1731-43.
- 6- Fasano A. European and north american populations should be screened for celiac disease. *Gut* 2003;52:168-9.
- 7- Sategna Guidetti C, Grosso SB, Grosso S, et al. The effects of 1-year gluten withdrawal on bone mass, bone metabolism, nutritional status in newly-diagnosed adult celiac disease patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:35
- 8- Cosnes J, Cosnes A, Cosnes A, et al. Maladie coeliaque non diagnostiquée dans l'enfance. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:616-23.
- 9- Shailender M, Deepak K. Clinical Guidelines for Celiac Disease in children: what Does It Mean to the Pediatrician/Family Practitioner? *Clin Pediatr (Phila)* 2006;45:213
- 10- Corrao G, Corazza G, Bagnardi V, et al. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet* 2001;358:356-61.

PRISE EN CHARGE DE L'ASTHME CHEZ LA FEMME ENCEINTE

**Professeur El Fassy Fihry M. T.
Hôpital Ibn Sina, Rabat**

En France, quatre pour cent des femmes enceintes font une crise d'asthme au cours de leur grossesse (1). C'est à peu de chose près la prévalence de la maladie asthmatique dans la population générale. Parmi ces patientes, certaines avaient un asthme connu auparavant et d'autres sont entrées dans la maladie à l'occasion de cette première crise. S'interroger sur ce problème fréquent et souvent redouté de l'asthme au cours de la grossesse revient à se poser plusieurs questions :

- Quelles sont les modifications physiologiques durant la grossesse
- Quelle est l'influence de la grossesse sur l'asthme
- Quelle est l'influence de l'asthme sur la grossesse et son impact sur le fœtus et le nourrisson
- Quels sont les effets des médicaments de l'asthme chez le fœtus et le nourrisson
- Comment doit se faire la prise en charge de l'asthme chez la femme enceinte

Modifications physiologiques durant la grossesse

Le fœtus a besoin pour se développer d'un milieu suffisamment oxygéné au risque de voir apparaître un retard de croissance in utero, il est en effet très vulnérable à toute perturbation de l'hématose chez la mère. Pendant la grossesse, il existe des variations des volumes et des débits, mais, en moyenne, la capacité pulmonaire totale (CPT) baisse peu malgré l'effet restrictif de l'augmentation du volume de l'utérus comprimant le diaphragme, du fait d'une baisse concomitante du volume résiduel et de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF). On ne note pas de variations des débits. Les éventuelles variations gazométriques sont dues à l'action de la progestérone sur les centres respiratoires : On note parfois une diminution de la PaCO₂ secondaire à une hyperventilation, mais le pH reste stable grâce à l'excrétion accrue de bicarbonates par le rein (1-4).

Influence de la grossesse sur l'asthme

La grossesse a une influence certaine sur le cours évolutif de la maladie asthmatique, mais elle reste imprévisible. Classiquement, on dit que dans 1/3 des cas la maladie reste stable, que dans 1/3 des cas la maladie s'améliore et que dans 1/3 des cas elle s'aggrave. Dix pour cent des femmes asthmatiques présentent au moins une exacerbation au cours de leur grossesse, et 60% sont hospitalisées à cette occasion. La prise en charge hospitalière d'une exacerbation est plus longue pour une femme enceinte que pour une femme non enceinte. Les exacerbations surviennent surtout entre le 4^e et le 7^e mois mais il semble que cela soit la conséquence de la réduction voire de l'arrêt de la corticothérapie inhalée au premier trimestre par peur des effets secondaires pour le fœtus (5). La fréquence d'exacerbation est de 20% chez les patientes ne recevant pas de corticothérapie inhalée contre 4% chez les patientes traitées par corticothérapie inhalée. On peut noter une augmentation de la fréquence des crises entre la 29^e et la 36^e semaine de gestation, mais en général, il n'y a pas de perturbation durant le travail si l'asthme est bien contrôlé, bien qu'on observe seulement un plus grand nombre de césariennes programmées chez les femmes asthmatiques (4).

Influence de l'asthme sur la grossesse et impact sur le fœtus et le nourrisson

Un asthme mal contrôlé peut se manifester par une hypoxie permanente ou paroxystique qui peut se compliquer par une prématurité, un retard de croissance intra-utérin, ou parfois de mort fœtale en cas d'asthme aigu grave. La maladie asthmatique mal contrôlée, c'est à dire en général sous-traitée, peut aussi s'accompagner de complications pour la mère (hémorragies, HTA, toxémie) (6). Un bon suivi, une prise en charge thérapeutique adaptée et une éducation sanitaire correcte permettent d'obtenir un contrôle satisfaisant de la maladie avec donc un minimum de risque pour la femme et le fœtus (7-9). L'impact de l'asthme sur la grossesse est variable selon les enquêtes du fait des modes de classification de la maladie, d'évaluation de sa sévérité et de son suivi. Plusieurs mécanismes d'action ont été évoqués : inflammation chez la mère, traitement corticoïde, hypoxémie maternelle, exacerbations de l'asthme, fonction placentaire altérée, tabagisme maternel, sexe du fœtus. Deux séries anciennes (Bahna en 1972 (10) et Demissie en 1998 (11)) avaient noté un impact de la grossesse avec un excès de complications chez le nouveau né de mère asthmatique, mais le niveau de contrôle de la maladie asthmatique n'avait pas été relevé dans ces 2 études. Toutes les études récentes qui tiennent compte du niveau de contrôle de l'asthme montrent que cet impact est négligeable.

Effets des médicaments de l'asthme chez le fœtus et le nourrisson

L'allaitement maternel pendant les 6 à 12 premiers mois de la vie est considéré comme un moyen de prévention du développement de certaines allergies. Le pédiatre doit être informé de l'asthme et de son traitement. Les thérapeutiques habituelles de l'asthme ne passent pas dans le lait maternel et ne rentrent donc pas en contact avec le nouveau né. Au cours de l'allaitement on note un passage de la théophylline dans le lait maternel, il faudrait donc l'éviter si elle n'est pas indispensable, dans le cas contraire, il faudrait l'administrer juste après la tétée (12).

Prise en charge de l'asthme chez la femme enceinte

Toutes les recommandations internationales insistent sur le fait que la prise en charge de l'asthmatique enceinte ne diffère pas de la prise en charge habituelle de l'asthmatique, avec néanmoins quelques particularités (13-16). Tous les auteurs insistent sur les mesures préventives :

- Sevrage tabagique et éviction du tabagisme passif,
- Prévention de l'exposition aux allergènes,
- Suivi médical régulier avec tenue d'un journal de bord,
- Privilégier les médicaments inhalés et ceux qui bénéficient d'un recul suffisant.

Une attention particulière doit être prise concernant la corticothérapie par voie systémique. On a noté un risque élevé de fentes palatines en cas de prise pendant le premier trimestre et de faible poids de naissance quelque soit le stade de la grossesse. Mais en cas de crise modérée à sévère, il est justifié d'associer une corticothérapie orale ou parentérale au salbutamol, le risque majeur étant ici une hypoxie fœtale. On peut également associer ou alterner de l'ipratropium (13). La corticothérapie inhalée dans le traitement de fond, si elle est indiquée, ne pose aucun problème. Dans un travail récent paru dans Thorax en 2007, Blais (17;18) et al ont évalué si l'utilisation maternelle de différentes doses de corticostéroïdes inhalés (CSI) pendant le premier trimestre de la grossesse pour le traitement de l'asthme augmentait le risque de malformations congénitales. Les résultats de cette étude ont confirmé

qu'il n'y avait pas d'excès de malformation et donc que l'utilisation des CSI au cours de la grossesse n'est pas contre indiquée. (19) a étudié l'impact du traitement de l'asthme par corticoïdes systémiques sur la grossesse. Ce traitement entraînait un déficit du poids de naissance d'environ 200g par comparaison au groupe contrôle et au groupe « β^2 -agonistes » exclusifs, mais sans augmentation de l'incidence du retard de croissance pour l'âge gestationnel (RAG). Ces résultats suggèrent que la prise en charge de l'asthme par β^2 -agonistes et/ou corticoïdes inhalés pendant la grossesse n'altère pas la croissance foetale. Les corticoïdes par voie systémique ont un effet minime qui doit être relativisé par la nécessité de contrôler les asthmes sévères. Cette étude confirme le profil de sécurité très satisfaisant en ce qui concerne la croissance foetale des β^2 -agonistes et des corticoïdes inhalés chez les femmes enceintes asthmatiques relevant de ce traitement. Elle rappelle aussi que les effets d'une corticothérapie par voie systémique existent, mais restent minimes, et donc acceptables au regard de la nécessité d'obtenir un équilibre optimal de la maladie en cas d'asthme sévère. Globalement, le rapport bénéfices (mère)/risques (foetus) reste largement positif et doit donc inciter à privilégier le traitement de la maladie asthmatique. Cependant, les risques à plus long terme restent à évaluer.

Une immunothérapie spécifique (ITS), si elle a été débutée avant la grossesse peut être continuée à dose fixe si elle est bien tolérée. Il faut par contre éviter de démarrer une ITS pendant la grossesse (14;16).

Le suivi

- Il faut offrir à la femme enceinte le traitement optimal permettant de maintenir un contrôle de l'asthme, et le développement normal du foetus.
- Il est meilleur pour la femme enceinte de traiter son asthme que de subir les symptômes et les exacerbations; le risque est plus grand que les médicaments pour le foetus.
- L'obstétricien et l'anesthésiste doivent être prévenus du diagnostic d'asthme et du traitement suivi; ils doivent être impliqués dans le traitement de l'asthme et son suivi pendant les visites prénatales (9;20).

Le traitement de fond

- Evaluation et suivi de l'asthme incluant la clinique et la fonction respiratoire; un suivi mensuel est recommandé
- Contrôle des facteurs d'entretien et d'aggravation de l'asthme (fumée de tabac, allergènes, irritants)
- Education de l'asthmatique
- Traitement pharmacologique progressif: l'efficacité des médicaments est la même chez la femme enceinte ou non. Les recommandations à appliquer sont celles des adultes.
- L'immunothérapie (désensibilisation). On ne débute jamais une immunothérapie pendant la grossesse. Si une immunothérapie en cours est équilibrée et sans problème particulier, elle peut être poursuivie, sans toutefois augmenter les doses.

La crise

Il faut tout faire pour éviter la crise d'asthme, qui est le vrai risque pour la mère et l'enfant à naître (hypoxie). Il faut donc être particulièrement attentif :

- Aux facteurs déclenchant des crises
- Au bon équilibre du traitement
- Aux signes précurseurs de la crise d'asthme (nez qui coule, gorge qui gratte, toux, changement de la respiration)

- Prendre les mesures thérapeutiques nécessaires dès leur apparition.

Les médicaments

1 - Les bronchodilatateurs :

La forme inhalée a l'avantage d'être rapidement efficace, d'avoir un effet local, de ne pas passer dans l'organisme et donc de ne pas entrer en contact avec l'enfant à naître. Les β_2 -agonistes courte action ont un très bon profil de tolérance chez la femme enceinte. Il y a peu de données sur le Salmétérol et le Formotérol mais leurs profils pharmacologique et toxicologique sont proches des béta-2-agonistes courte action (21;22).

La théophylline (23) a un bon profil de tolérance chez la femme enceinte, lorsqu'elle est utilisée dans sa marge thérapeutique. Il y a peu de données pour les anticholinergiques.

2 - Les corticostéroïdes

Ce sont les traitements anti-inflammatoires de référence, utilisés par voie inhalée en traitement de fond. Dans ce cas, leur pénétration systémique est faible, sans aucun risque démontré pour l'enfant à naître. Cependant, en cas de crise plus sévère, il ne faudra pas hésiter à les utiliser par voie systémique afin de limiter l'importance de la crise, l'hypoxémie qui l'accompagne et qui agit aussi sur l'enfant à naître. Avec les corticoïdes oraux, on note une incidence plus élevée de pré-éclampsies et d'enfants de bas poids de naissance. Mais il est difficile de distinguer les effets de la corticothérapie systémique et de la sévérité de l'asthme qui a conduit à leur utilisation (17-19;21;24).

3 – Autres : Les cromones sont très bien tolérées ; il existe peu de données sur les antileucotriènes (25).

L'accouchement

Chaque fois qu'on le peut, il faut préférer une anesthésie locorégionale à une anesthésie générale. Les traitements de l'asthme n'ont pas de conséquences sur l'accouchement (4;26;27).

Traitement des co-facteurs de l'asthme

Rhinite, sinusite et reflux gastro-oesophagien sont fréquemment plus gênants pendant la grossesse et peuvent participer à l'aggravation de l'asthme. Ils doivent être pris en charge attentivement. Les antihistaminiques sont susceptibles de passer partiellement dans le lait maternel mais n'ont pas, à ce jour, causé de problèmes aux nouveau-nés. Les manifestations allergiques sont courantes chez la femme enceinte et la nécessité de prescrire un antihistaminique se présente fréquemment. Comme souvent dans les règles de prescription chez la femme enceinte, le choix dépend de l'âge de la grossesse. Pendant l'organogenèse (période qui va de 4 à 10 semaines d'aménorrhée révolues), la préférence ira vers les molécules anciennes ayant fait l'objet d'études en cours de grossesse. Il s'agit par exemple de la dexchlorphéniramine (Polaramine®). A partir de 10 semaines d'aménorrhée, il est préférable de choisir une molécule plus récente, ayant un moindre effet sédatif et atropinique. Ceci peut représenter un réel confort pour la patiente et un bénéfice non négligeable pour le fœtus et le nouveau-né, surtout si le traitement doit durer longtemps.

A titre d'exemple, on peut proposer pour cette période de la grossesse, notamment la cétirizine ou la loratadine (15;28;29).

Dernières recommandations de l'ACOG (16)

L'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) a publié récemment dans le numéro de Février 2008 d'«Obstetrics & Gynecology» de nouvelles recommandations dans la prise en charge de l'asthme chez la femme enceinte, elles peuvent être ainsi résumées :

- Durant la grossesse, les risques du traitement sont moindre par rapport à ceux de la

maladie et ces exacerbations.

- L'évaluation de l'asthme doit être clinique mais aussi fonctionnelle. Le suivi régulier de la fonction respiratoire doit se faire par spirométrie, à défaut par un débitmètre.
- Le but du traitement de l'asthme durant la grossesse est de maintenir une oxygénation suffisante du fœtus en prévenant les épisodes hypoxiques chez la mère.
- Il faut augmenter les doses et le nombre de prises en cas d'aggravation de la maladie.
- En cas d'asthme persistant, le traitement de première ligne est la corticothérapie inhalée.
- En cas d'exacerbations, le traitement de première ligne est le Salbutamol.
- Il faut diminuer la charge médicamenteuse en identifiant et en contrôlant l'exposition au tabagisme passif ou actif, ainsi que l'exposition aux allergènes et irritants.
- L'ITS peut être continuée pendant la grossesse, surtout si elle est en phase d'entretien, qu'elle ne provoque pas d'effets secondaires et qu'elle entraîne un bénéfice clinique.
- La plupart des médicaments passe peu dans le lait maternel. On peut donc, pendant l'allaitement, continuer la prise de prednisone, de théophylline, d'antihistaminiques, de csi, de beta2-agonistes, s'ils sont indiqués.
- Une amélioration de l'éducation thérapeutique peut améliorer le contrôle de l'asthme. Cela inclut l'utilisation correcte des spray et la compréhension d'un plan d'action concernant les niveaux de contrôle ainsi que les exacerbations.
- Le monitoring de la grossesse par échographie doit être régulier, surtout en cas d'asthme modéré ou sévère.
- Dans l'asthme intermittent léger, on prescrit le Salbutamol à la demande, sans traitement de fond.
- Dans l'asthme léger persistant, le traitement de première ligne est la corticothérapie à faible dose.
- Pour l'asthme modéré persistant, on associe des faibles doses de csi avec un bêtamimétique à longue durée d'action ou bien un csi à doses moyennes. On peut remplacer en deuxième choix les bmla par la théophylline ou les antileucotriènes.
- Dans l'asthme sévère, on prescrit des doses élevées de csi associées aux bmla. La corticothérapie orale peut être ajoutée en cas de besoin.

Références

- (1) Godard P, Demoly P. Asthme et grossesse. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 2005 Jan;45(1):9-13.
- (2) Kelsen SG. Asthma and pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2003 Aug;112(2):268-70.
- (3) Murphy VE, Gibson PG, Smith R, Clifton VL. Asthma during pregnancy: mechanisms and treatment implications. *Eur Respir J* 2005 Apr;25(4):731-50.
- (4) Enriquez R, Griffin MR, Carroll KN, Wu P, Cooper WO, Gebretsadik T, et al. Effect of maternal asthma and asthma control on pregnancy and perinatal outcomes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2007 Sep;120(3):625-30.
- (5) Enriquez R, Wu P, Griffin MR, Gebretsadik T, Shintani A, Mitchel E, et al. Cessation of asthma medication in early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2006 Jul;195(1):149-53.
- (6) Stone S, Nelson-Piercy C. Respiratory disease in pregnancy. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine* 2007 May;17(5):140-6.
- (7) Schatz M, Harden K, Forsythe A, Chilingar L, Hoffman C, Sperling W, et al. The course of asthma during pregnancy, post partum, and with successive pregnancies: a prospective analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1988 Mar;81(3):509-17.
- (8) ANAES. Education thérapeutique du patient asthmatique. *Rev Mal Respir* 19, 112-24. 2002.
- (9) Berthon I. Prise en charge de l'asthme : place des infirmières. *Rev Mal Respir* 22, 4S57-4S59. 2005.
- (10) Bahna SL, Bjerkedal T. The course and outcome of pregnancy in women with bronchial asthma. *Acta Allergol* 1972 Dec;27(5):397-406.
- (11) Liu S, Wen SW, Demissie K, Marcoux S, Kramer MS. Maternal asthma and pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2001 Jan;184(2):90-6.
- (12) AAPCD. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001 Sep;108(3):776-89.
- (13) Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, Fitzgerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008 Jan;31(1):143-78.
- (14) Urbano FL. Review of the NAEPP 2007 Expert Panel Report on Asthma Diagnosis and Treatment Guidelines. *J Manag Care Pharm* 2008 Jan;14(1):41-9.
- (15) Gillissen A, Wirtz H, Hoheisel G. New perspectives in GINA Asthma Guideline 2006. *Med Klin (Munich)* 2007 May 15;102(5):399-403.
- (16) ACOG. ACOG Practice Bulletin No. 90: Asthma in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008 Feb 1;111(2):457-64.
- (17) Blais L, Beauchesne MF, Rey E, Malo JL, Forget A. Use of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among women with asthma. *Thorax* 2007 Apr;62(4):320-8.
- (18) Breton MC, Martel MJ, Vilain A, Blais L. Inhaled corticosteroids during pregnancy: A review of methodologic issues. *Respiratory Medicine* 2008 Mar 1; In Press, Corrected Proof.
- (19) Bakhireva LN, Jones KL, Schatz M, Johnson D, Chambers CD. Asthma medication use in pregnancy and fetal growth. *J Allergy Clin Immunol* 2005 Sep;116(3):503-9.
- (20) Cabana MD, Le TT. Challenges in asthma patient education. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2005 Jun;115(6):1225-7.
- (21) Demoly P, Piette V, Daures JP. Asthma therapy during pregnancy. *Expert Opin Pharmacother* 2003 Jul;4(7):1019-23.
- (22) Schatz M, Zeiger RS, Harden KM, Hoffman CP, Forsythe AB, Chilingar LM, et al.

- The safety of inhaled beta-agonist bronchodilators during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1988 Oct;82(4):686-95.
- (23) Dombrowski MP, Schatz M, Wise R, Thom EA, Landon M, Mabie W, et al. Randomized trial of inhaled beclomethasone dipropionate versus theophylline for moderate asthma during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004 Mar;190(3):737-44.
- (24) Namazy JA, Schatz M. Pregnancy and asthma: recent developments. *Curr Opin Pulm Med* 2005 Jan;11(1):56-60.
- (25) Bakhireva LN, Jones KL, Schatz M, Klonoff-Cohen HS, Johnson D, Slymen DJ, et al. Safety of leukotriene receptor antagonists in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2007 Mar;119(3):618-25.
- (26) Mayhew TM, Jenkins H, Todd B, Clifton VL. Maternal Asthma and Placental Morphometry: Effects of Severity, Treatment and Fetal Sex. *Placenta* 2008 Apr;29(4):366-73.
- (27) Clark JM, Hulme E, Devendrakumar V, Turner MA, Baker PN, Sibley CP, et al. Effect of maternal asthma on birthweight and neonatal outcome in a British inner-city population. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2007 Mar 6;21(2):154-62.
- (28) Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN* and AllerGen**). *Allergy* 2008 Apr 9;63(s86):8-160.
- (29) Demoly P, Jaffuel D, Godard P, Michel FB, Bousquet J. Asthma and rhinitis medications: pregnancy precautions. *Presse Med* 2000 Oct 7;29(29):1625-9.

FAUT-IL AVOIR PEUR DE LA CORTICOTHERAPIE INHALEE CHEZ L'ENFANT ?

C. Mahraoui

Service de pédiatrie I – Hôpital d'enfants de Rabat

L'asthme constitue la première maladie chronique chez l'enfant. Sa prévalence est estimée entre 15% et 20% de la population pédiatrique marocaine. Le substratum anatomique de l'affection est l'inflammation et c'est cette atteinte qu'on redoute énormément en pneumologie pédiatrique. En effet, ces lésions si elles ne sont pas domptées altèrent énormément les bronches de l'enfant et peuvent handicaper l'avenir respiratoire de celui-ci.

Les corticoïdes inhalés représentent l'arme thérapeutique essentielle du traitement de fond de l'asthme chez l'enfant. Ils ont révolutionné la prise en charge de l'enfant asthmatique.

L'efficacité de la corticothérapie inhalée est soulignée par de nombreuses études chez l'enfant. Cette efficacité est démontrée par la diminution de la fréquence et de l'intensité des symptômes d'asthme diurnes et nocturnes. La corticothérapie inhalée réduit également l'asthme induit par l'exercice. L'amélioration clinique est corroborée par l'amélioration fonctionnelle (VEMS, DEP...). Cet effet est souligné même chez le nourrisson.

La corticothérapie inhalée a permis également de réduire la mortalité par l'asthme.

L'action sur l'hyperréactivité bronchique n'est pas très claire. Si de nombreux travaux ont souligné le lien entre hyperréactivité bronchique et inflammation. Les relations entre ces deux paramètres ne sont pas précises. Les glucocorticoïdes ont souvent une action bénéfique spectaculaire sur les symptômes contrastant avec un effet minime sur l'hyperréactivité bronchique.

La corticothérapie inhalée représente une arme essentielle dans la gestion de l'asthme.

Elle est préconisée dans l'asthme épisodique peu fréquent et persistant. Des doses moyennes sont de 200 à 400ug/j de fluticasone ou équivalent de dipropionate de beclométasone.

Malgré tous ses avantages la corticophobie a encore des disciples tant dans le milieu médical que parental. Ces détracteurs arguent du fait que l'utilisation de la corticothérapie inhalée a des effets secondaires notamment sur l'axe corticosurrénalien, sur la croissance et sur le métabolisme osseux ainsi que des effets locaux (dysphonie, candidose).

Concernant l'impact sur l'axe corticosurrénalien, s'il y a un risque pour des doses très élevées (> 2500ug/j) d'un freinage de l'axe corticosurrénalien, des doses qui ne sont jamais utilisées en pratique, ce risque est diminué par l'utilisation des chambres d'inhalation couplées aux aérosols doseurs.

Le respect de la croissance de l'enfant est un objectif des pédiatres et des parents. S'il y a quelques études, qui ont souligné un ralentissement de la croissance à un moment où un autre de l'utilisation de la corticothérapie inhalée, la plupart sont rassurantes.

Les paramètres étudiés, l'hétérogénéité des populations, les différences dans les durées du traitement, l'utilisation des corticoïdes oraux pour des exacerbations, ressort dans beaucoup de travaux montrant un retentissement statural. Il faut souligner que l'asthme par lui même peut retentir sur la croissance. Le mauvais contrôle de la maladie peut faire ralentir une vitesse de croissance. Toujours est-il qu'il faut toujours chercher la dose minimale efficace. Sur le métabolisme osseux, s'il y a quelques travaux qui ont mis l'accent sur son ralentissement en cas d'utilisation de la corticothérapie inhalée, la majorité des travaux ne vont pas dans ce sens. Ces interrogations justifient toutefois, qu'une fois les manifestations de l'asthme sont contrôlées, d'utiliser la dose minimale efficace sur les plans clinique et fonctionnel.

Certains auteurs ont rapporté des atteintes ophtalmologiques en cas d'utilisation de la corticothérapie inhalée.

Des cas de glaucome en cas d'utilisation de fortes doses (>1600ug/jour) ont été signalées. Pour la cataracte sous capsulaire postérieure, quelques observations de sujets âgés ont été notifiées. Ces effets ophtalmologiques sont rares, il est difficile d'établir le lien de cause entre ces effets et la corticothérapie inhalée. Les effets locaux de la corticothérapie (dysphonie, candidose buccale) sont rares). Le rinçage de la bouche et l'utilisation de la chambre d'inhalation réduisent énormément ce risque.

Les propriétés pharmacologiques des corticoïdes inhalés, avec une grande activité locale et une action systémique très réduite les rendent incontournables dans la prise en charge de l'asthmatique. Les avantages certains de la corticothérapie inhalée dépassent de loin, les éventuels effets secondaires hypothétiques de ces médicaments. Il faut se rappeler surtout que l'asthme incontrôlé nuit énormément à l'avenir respiratoire de l'enfant et peut altérer énormément sa qualité de vie et que c'est une maladie potentiellement mortelle. Toujours est-il qu'il faut toujours chercher la dose minimale efficace sur le plan clinique et fonctionnel et qu'à doses élevées une surveillance est indispensable par principe de précautions.

Bibliographie :

- 1- Wolthers OD, Pederson S : Growth of asthmatic children during treatment with budesonide : a double blind trial. Br Med J, 1991; 303: 163-165
- 2- Ninan TK, Russel G : Asthme, inhaled corticosteroid treatment and growth. Arch Dis Child 1992; 67: 703-705
- 3- Ali NJ, Capervelle S, Ward MJ : Bone Turn over during high dose of inhaled corticosteroid treatment. Thorax 1991; 46: 160-164
- 4- Sheinmann P, De Blic J : Prise en charge de l'asthme de l'enfant In allergologie pédiatrique pp: 313-328 Médecine – sciences Flammarion 2007
- 5- Dijkstra A, Vonk JM et al : lung function decline in asthma : association with inhaled corticosteroids, smoking and sex. Thorax 2006; 61: 105-110.

FAUT IL AVOIR PEUR DES B2 MIMETIQUES A LONGUE DUREE D'ACTION ?

A.Aichane, B.EL Bied, H. Sellal, Z. Bouayad
Hôpital du 20 Aout CHU Averès Casablanca

Les bêta2-mimétiques sont utilisés dans le traitement de l'asthme depuis plus de 40 ans. Leur effet sur la relaxation du muscle lisse bronchique est rapide et puissante. Ils ont également une action protectrice sur l'obstruction bronchique déclenchée par l'exposition à des différents stimuli comme l'effort, l'exposition aux allergènes ou aux irritants. Pour toutes ces raisons, ce sont les broncho-dilatateurs les plus largement utilisés à travers le monde. D'abord initialement prescrits pour le traitement des symptômes et de la crise. La classe des Bêta2mimétiques s'est enrichie dans les années 90 de deux molécules à longue durée d'action qui, du fait de leurs caractéristiques pharmacologiques, ont été rapidement positionnés dans le traitement de fond de l'asthme persistant en association avec la corticothérapie inhalée. Secondairement, ceci a logiquement conduit les firmes pharmaceutiques à proposer des systèmes d'inhalation associant bêta2-mimétiques de longue dure d'action et corticoïdes inhalés. Ces associations fixes ont pour objectif de simplifier le traitement de fond de l'asthme en réduisant le nombre de crises.

Malgré leur efficacité indiscutable sur les symptômes de l'asthme, l'utilisation des bêta2-mimétiques a, dès le début de leur utilisation dans les années 60, été source de polémique à l'origine d'une abondante littérature médicale. Cette polémique, qui concernait essentiellement les bêta2-mimétiques à courte durée d'action, s'était finalement apaisée ces dix dernières années. Elle vient d'être magistralement relancée par la publication d'une étude dénommée SMART « Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial ». Cette étude met en évidence une augmentation du risque de décès par asthme ou d'événement respiratoire grave mettant en jeu le pronostic vital dans un sous groupe de patients mal contrôlés utilisant un bêta2-mimétique de longue durée d'action.

Au cours des dernières années, les indications des traitements pharmacologiques dans la BPCO se sont précisées : broncho-dilatateurs à tous les stades de l'obstruction bronchique lorsqu'il existe une dyspnée, préférentiellement en utilisant des agents de longue durée d'action si la dyspnée est permanente ; association de bêta2 agonistes de longue durée d'action et de corticostéroïdes inhalés lorsque le VEMS est inférieur à 50 % de la valeur prédite et qu'il existe des exacerbations répétées sous bronchodilatateurs seuls.

Une des questions qui restent posées dans ce domaine concerne le choix des bronchodilatateurs ; cette question prendra toute son importance avec l'arrivée prochaine du tiotropium, anti-muscarinique de longue durée d'action en une prise par jour.

Deux études ont montré un effet additif avec un bêta2 agoniste de longue durée d'action (salmétérol dans un cas, formotérol dans l'autre), mais elles ne portaient que sur la fonction respiratoire. Elle viennent d'être complétées par un nouveau travail de Cazzola et coll. chez 20 sujets, montrant une tendance à un effet supérieur de l'association fomotérol-tiotropium sur la tolérance à l'exercice mesurée par le test navette. Cette tendance était visible en termes de distance parcourue et de dyspnée. Elle reste non significative, et donc à confirmer sur de plus amples échantillons de patients avec de plus grandes durées de suivi.

Un deuxième aspect de la question concerne l'efficacité relative d'une association de bronchodilatateurs par rapport à une combinaison bêta2 agoniste longue durée + corticostéroïde inhalé. C'est ce qui a été testé chez 592 malades traités 6 semaines (VEMS moyen : 46 % de la théorique). L'association formotérol + tiotropium s'est révélée supérieure à salmétérol+fluticasone en termes de fonction respiratoire évaluée par l'aire sous la courbe

du VEMS entre 0 et 12 heures après la prise de traitement. Un résultat qui demande lui-aussi à être confirmé par d'autres critères d'évaluation (dyspnée, tolérance à l'exercice, qualité de vie, exacerbations...).

Un dernier aspect est l'intérêt éventuel d'associer le tiotropium à une combinaison bêta2 agoniste longue durée + corticostéroïde inhalé. Il a été abordé par D'Amato et coll. dans un essai randomisé d'une durée de 3 mois chez 90 malades. L'association triple était supérieure à salmétérol + fluticasone d'une part, et au tiotropium de l'autre, en termes de consommation de traitements de secours et de la fonction respiratoire à la fin de l'étude, en terme de dyspnée. Ces données suggèrent que certains malades pourraient bénéficier d'une association de ces 3 traitements.

Ces trois études montrent l'intérêt potentiel d'associations de bronchodilatateurs de longue durée d'action ± corticostéroïdes inhalés. Toutefois, les données présentées sont encore trop partielles pour permettre une conclusion. Pour éviter une inflation médicamenteuse généralisée et coûteuse, il faudra essayer d'identifier plus précisément les patients chez lesquels ces associations(bronchodilatateurs longue durée ± corticoïde) sont justifiées.

À RETENIR

- L'indication des bronchodilatateurs dans la BPCO repose sur l'existence d'une dyspnée.
- Celle des corticostéroïdes associés aux bêta2 agonistes de longue durée d'action dépend du VEMS (qui doit être $\ll 50\%$) et des exacerbations (qui doivent être répétées).
- Les bêta2 agonistes et antimuscariniques de longue durée d'action paraissent avoir des effets additifs sur la fonction respiratoire et la tolérance à l'exercice.
- Lorsqu'ils sont associés, ils permettraient un effet sur la fonction respiratoire supérieur à l'association corticostéroïde + bêta2 agoniste longue durée.
- La triple association antimuscarinique longue durée + combinaison corticostéroïde + bêta2 agoniste longue durée pourrait être plus active que ses deux composantes isolées en termes de fonction respiratoire et de critères cliniques.
- Toutes ces données demandent confirmation par d'autres études de plus longue durée.

Un nouveau β 2agoniste de longue durée d'action : l'indacaterol

Les études pré-cliniques montrent que ce nouveau broncho-dilatateur induit un effet broncho protecteur très prolongé, comparativement aux autres broncho-dilatateurs, son action quasiment sélective sur les récepteurs β 2 adrénergiques ne provoque que des effets secondaires minimes, notamment sur le rythme cardiaque. Pearlman et coll. ont évalué chez les asthmatiques persistants la durée de l'effet broncho-dilatateur d'une inhalation unique de 200 ou 400 μ g d'indacaterol : le VEMS étant mesuré à 5, 10, 15, 30 minutes, toutes les heures pendant 6 heures, toutes les 2 heures entre la 6^e et 22^e heure, puis à la 23^e et 24^e heure. Il constatait un gain du VEMS significativement supérieur dans les groupes traités par indacaterol comparativement au placebo et ceci à chaque test. Cette étude confirme l'efficacité très prolongée de cette molécule puisqu'à 24 heures, les différences avec le placebo étaient de 290 ml pour la dose de 400 μ g et de 150 ml pour la dose de 200 μ g ($p < 0,05$ pour les 2 groupes). Aucun effet secondaire n'était relevé pendant la période de traitement.

Références

- 1- N.Roche
Bronchopneumopathie chronique obstructive
Rev Mal Respir 2006,23 : 9S36-9S45
- 2- O. Molinier
Nouvelles perspectives thérapeutiques dans l'asthme
Rev Mal Respir 2006,23 : 15S59-15S62
- 3- Synthèse : association de bronchodilatateurs de longue durée d'action
± corticostéroïdes inhalés : existe-t-il un effet additif ?
Rev Mal Respir 2006 Vol 23 - N° 1-C2 - p. 46 - 47
- 4- R.Broekhuizen, RF.Grimble
Pulmonary cachexia, systemic inflammatory profile, and the interleukin 1
beta-511 single nucleotide polymorphism
Am J Clin Nutr 2005, 82: 1059-64
- 5- Van der vaart, GH. Koeter
First study of infliximab treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease.
Am J Respir Crit Care Med 2005, 172: 465-9
- 6- BW.Willemse, NH.Hacken
Effect of 1year smoking cessation on airway inflammation in COPD and asymptomatic
smokers
Eur.Respir.J 2005, 26:835-45
- 7- N. Takabatake, M. Sata
A novel polymorphism in secretory phospholipase A2-IIID is associated with body weight
loss in chronic obstructive pulmonary disease
Am J Respir Crit Care Med 2005, 172: 1097-104

CONDUITE A TENIR PRATIQUE DEVANT LE RISQUE ALLERGIQUE EN ANESTHESIE

M.EL FTOUH

Pneumophtisiologue-Allergologue.
Service de Pneumologie
Hôpital Ibn Sina - Rabat.

INTRODUCTION

Les réactions d'hypersensibilité immédiate, qu'elles soient médiée par les immunoglobulines E (HSI IgE) ou non (HSI non IgE) survenant au cours de l'anesthésie demeurent un sujet de préoccupation majeure. Le bilan de huit années d'enquête du GERAP (groupe d'étude des réactions anaphylactiques peranesthésiques) a conclu aux résultats suivants :

*Une réaction IgE médiée a été retenue dans 72,18% et non IgE médiée dans 27,82%.

*Les agents les plus fréquemment incriminés sont les curares (58,08%) suivi du latex (19,65%) et des antibiotiques (12 ,85%).

*Chez l'enfant,les résultats étaient différents : le latex étant impliqué dans 50% des cas, suivi des curares (39%) et des antibiotiques (10,2%).

D'autres produits sont incriminés : les hypnotiques,benzodiazépines,morphiniques,les substituts du plasma et la protamine.

L'allergie aux anesthésiques locaux est exceptionnelle et il n'a jamais été rapporté de réactions allergiques aux agents inhalatoires.

La gestion du risque allergique en anesthésie revient à répondre aux questions suivantes :

- Quels sont les patients prédisposés au risque d'anaphylaxie au cours de l'anesthésie ?
- Qui doit bénéficier d'un bilan allergologique à visée diagnostique et quel bilan réaliser ?
- Quelle attitude adopter chez les patients ayant présenté antérieurement des signes suggestifs d'anaphylaxie?
- Peut-on prévenir le risque allergique ?
- Quelle est la place de la prémédication ?

1-Quels sont les patients prédisposés au risque d'anaphylaxie au cours de l'anesthésie ?

- Patients connus allergiques à une substance devant être administrée en cours d'anesthésie, ayant déjà bénéficié d'un bilan allergique diagnostique.
- Patients ayant manifesté des signes cliniques pouvant suggérer une réaction allergique durant une anesthésie antérieure.
- Patients ayant présenté des signes cliniques d'allergie au latex quelles que soient les circonstances.
- Patients ayant une allergie aux fruits exotiques: avocat, kiwi, bananes...
- Patients multi opérés spécialement pour spina bifida du fait d'un grand risque de sensibilisation au latex et de la grande incidence de choc anaphylactique chez ce type de patients.
- Les patients atopiques (asthmatiques) ou ceux ayant eu une allergie à une substance qui ne sera pas utilisée lors de l'anesthésie ne doivent pas être considérés à risque d'anaphylaxie peranesthésique.

2-Qui doit bénéficier d'un bilan allergologique à visée diagnostique et quel bilan réaliser ?

En l'absence d'informations suffisantes sur les valeurs prédictives des tests cutanés et biologiques, un screening systématique préanesthésique de la sensibilité aux différents produits n'est pas envisageable.

Tester les sujets atopiques ou allergiques à des substances non utilisées en cours d'anesthésie n'est pas nécessaire.

Le bilan prédictif est indiqué dans les trois situations suivantes :

- Accident allergique lors d'une anesthésie antérieure non exploré.
- Patient allergique avéré à un médicament susceptible d'être administré lors de l'anesthésie à la recherche d'allergie croisée ou pour alternative thérapeutique.
- Suspicion d'allergie au latex :manifestations lors des expositions, multi opérés, atopiques, spinabifida ou malformation urinaire, allergie aux fruits exotiques (avocat,kiwi,banane,chataigne,sarrasin...).

Après une réaction peranesthésique supposée anaphylactoïde, le bilan est fondamental pour la sécurité du patient et pour la protection médicoolégale de l'anesthésiste en cas de plainte. Il permet de prouver que la réaction est due à la dégranulation des mastocytes et des basophiles et non à une erreur de la technique anesthésique. Parallèlement il faut mettre en évidence le mécanisme et le produit responsable pour l'éliminer des protocoles ultérieurs.

Ce bilan se réalise en deux temps : Au cours de l'accident et 6-8semaines plus tard.

Bilan immédiat :

- Prélever à 2 reprises trois tubes de sang et à 1 à 2 h d'intervalle : histamine et tryptase ainsi que les IgE spécifiques .
- Un prélèvement d'urine pour le dosage du principal métabolite de l'histamine : méthylhistamine.

En pratique on doit disposer de 2 tubes secs, un tube EDTA et un flacon de 20ml

Bilan secondaire :

A pratiquer 6-8 semaines plus tard

-Pricks tests pour les produits incriminés (curares, latex...).

-Intradermoréactions : pour les produits suspectés si les pricks tests sont négatifs(sauf pour le latex) et pour tous les curares en cas d'un prick test positif à un curare..

-Dosage des IgE spécifiques.

Au terme de ce bilan, le diagnostic d'anaphylaxie est retenue si :

*Les manifestations cliniques sont évocatrices par leur moment de survenue et leur symptomatologie.

*Taux élevé de tryptase et d'histamine.

*Tests cutanés positifs avec si possible confirmation par les anticorps spécifiques circulants.

Si les tests cutanés et le dosage des IgE spécifiques sont négatifs, les médiateurs ont été élevé et la clinique évocatrice, le diagnostic d'histaminolibération non spécifique est retenue cependant la confirmation de la négativité des anticorps doit être faite plus tard par un nouveau bilan allergologique.

Les conclusions du bilan diagnostique doivent être rédigées et données au patient qui les conservera. Envoyer un compte rendu pour l'anesthésiste et le médecin traitant.

3-Quelle attitude adopter chez les patients à risque?

-Les patients ayant déjà bénéficié d'un bilan allergique diagnostique, il faut suivre les conclusions du bilan allergologique.

-Les patients ayant présenté une allergie au latex, chirurgies multiples, allergie aux fruits exotiques, il faut faire des pricks tests au latex +/- IgE spécifiques.

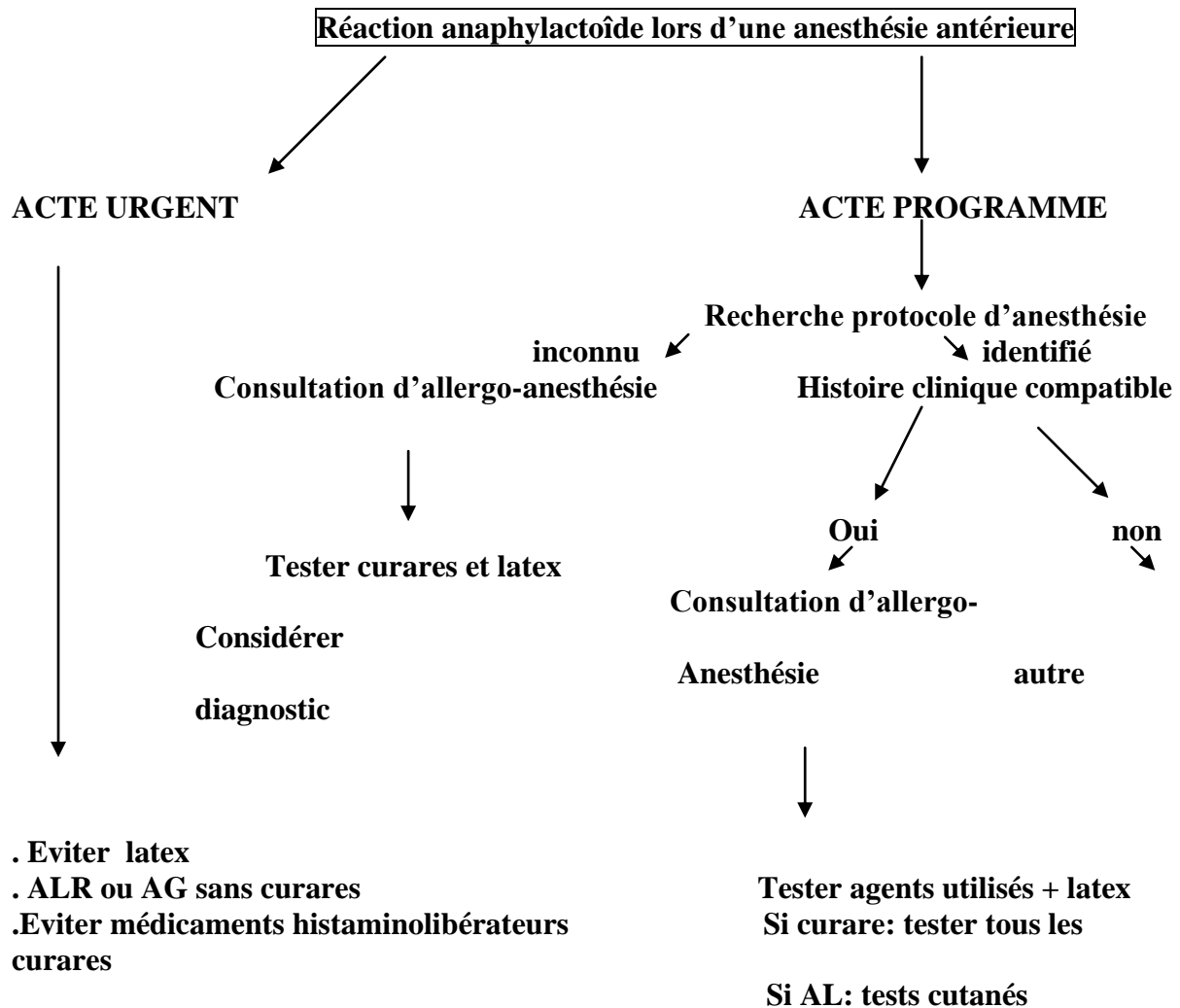
-Il est préférable d'inscrire ces patients en première position du programme opératoire.

-Pour l'antibioprophylaxie, elle doit être faite au bloc opératoire, patient perfusé avant l'induction de l'anesthésie car il est plus facile de rapporter l'origine et de traiter la réaction chez un patient n'ayant pas reçu d'agents actifs sur le système cardio vasculaire.

Le schéma anesthésique devra tenir compte des antécédents du patients et la nécessité ou non d'utiliser un curare.

-Chez l'adulte, l'induction anesthésique est souvent réalisée par voie intraveineuse, le propofol est recommandé.

-Dans certains cas l'utilisation d'un curare est indispensable, les données du GERAP a retrouvé que la succinylcholine et le rocuronium sont des curares induisant un nombre important de réactions allergiques ; le cis-atracurium est celui qui induirait le moins de réactions allergiques.



4-Peut-on prévenir le risque allergique per anesthésique?

Des mesures à prendre sont nécessaires pour diminuer le risque :

- Recueil et respect des données anamnétiques et des bilans allergologiques préalables.
- Utilisation de questionnaires remplis par les patients avant une consultation.
- Sélection des patients à risque à adresser à une consultation d'allergo-anesthésie avant une intervention selon les recommandations de la Société française d'anesthésie réanimation.
- Principe de précaution en cas d'allergie à un antibiotique par le patient avant l'administration d'une antibioprofylaxie.
- Eviction du latex ou des gants poudrés du matériel médico-chirurgical ,voire dans l'institution(diminution du contact des personnels hospitaliers et de la sensibilisation des patients.

Des actions institutionnelles sont à respecter :

- L'anesthésie locorégionale est un bon choix si l'acte opératoire et l'accord du patient pour cette technique le permettent, mais cette technique ne met pas à l'abri de la survenue d'une réaction allergique.
- L'utilisation raisonnée des curares selon les indications de la conférence de consensus établie par la SFAR.
- Privilégier le propofol et les halogénés,et les morphiniques autres que la morphine dans les schémas anesthésiques.

-Mieux dépister les réactions allergiques lors des interventions (signes isolés ou inexpliqués), et réaliser les tests allergologiques cutanés après les réactions. Le dépistage est favorisé par la mise à disposition de kits préparés à l'avance et contenant des fiches de recueil des signes cliniques et des tubes qui serviront à doser les médiateurs des réactions allergiques. Les signes cliniques des réactions allergiques sont multiples et du fait des couvertures du patient sur la table opératoire, les signes cutanés ne sont pas souvent au premier plan. Dans un nombre non négligeable des cas un arrêt cardiaque ou un bronchospasme isolé sont les seuls signes cliniques.

5-Quelle est la place de la prémédication ?

- La prémédication par les médicaments anti-H1 est efficace pour diminuer l'intensité des signes cardiovasculaires respiratoires en rapport avec une libération d'histamine.
- Les anti-H2 n'apportent pas de bénéfice supplémentaire à la prescription d'un anti-H1.
- Les glucocorticoïdes ne sont pas recommandés en prémédication juste avant une anesthésie.
- La prescription d'une protection hapténique avant la perfusion des solutés de remplissage vasculaire est abandonnée du fait des effets anaphylactiques propres de ces médicaments.

CONCLUSION

- L'accident allergique au cours d'une anesthésie est une réalité non exceptionnelle pouvant avoir des conséquences dramatiques.
- Tout patient présentant une réaction anaphylactoïde doit bénéficier d'une investigation immédiate et à distance.
- Nécessité d'une collaboration étroite entre anesthésistes et allergologues au fait des spécificités de l'anesthésie.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Laxenaire MC, Mertes PM. Anaphylaxis during anaesthesia, Results of a two-year survey in France, Br J Anaesth 2001; 87:549-58.
- 2- Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999- 2000. Anesthesiology 2003; 99: 536-45.
- 3- Mertes PM, Malinovsky JM, Alla F, Laxenaire MC, GERAP. Epidémiologie des réactions d'hypersensibilité immédiates peranesthésiques chez l'adulte et l'enfant. Bilan de 8 années d'enquête du GERAP. Rev Fr Allergol Immunol Clin, Doi 10.1016/j.allerg . 2008.01.
- 4- Leynadier F. Tests cutanés pour le diagnostic d'allergie aux anesthésiques locaux et aux antibiotiques. Ann Fr Anesth Reanim 2002 ; 21(suppl 1) :113s-20s
- 5- Mertes PM, Laxenaire MC ; Allergic reactions occurring during anaesthesia. Eur J Anaesthesiol 2002; 19: 240-62.

LA PRISE EN CHARGE DES URGENCES ALLERGOLOGIQUES

M. Dimou, H. Bouali

Service des urgences, Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V- Rabat

La réaction d'hypersensibilité allergique immédiate peut mettre potentiellement en jeu le pronostic vital du patient.

L'épidémiologie de ces réactions est variable en fonction des pays. L'anaphylaxie mortelle est estimée de 1 à 3 par million d'habitants sus une incidence globale des réactions anaphylactiques sévères de 10 à 20 réactions par an pour 100 000 habitants

On réserver le terme anaphylaxie aux manifestations cliniques les plus graves des réactions d'hypersensibilité immédiate. Néanmoins, l'absence d'une hypotension artérielle et/ou d'un bronchospasme sévère n'exclut pas le diagnostic d'anaphylaxie.

Ce sont essentiellement les réactions d'hypersensibilité immédiate qui font l'objet d'une prise en charge dans les services d'urgence hospitalier par le médecin anesthésiste-réanimateur ou par le médecin urgentiste.

Les principales étiologies sont imputables aux aliments, aux venins d'hyménoptères et aux médicaments.

La classification de Ring et Messmer permet de stratifier la réaction en fonction de son degré de sévérité clinique en quatre grades mais également de guider le traitement qui doit être rapidement institué afin d'éviter les conséquences

délétères d'une hypoperfusion tissulaire. Le vasoconstricteur de choix actuellement recommandé est l'adrénaline. Son administration doit être associée à la mise en place d'un monitoring cardiaque (*électrocardiogramme, pression artérielle non invasive*). Cependant, des cas cliniques de chocs anaphylactiques peranesthésiques réfractaires à l'adrénaline et/ou à la noradrénaline ont été traités avec succès par des α -agonistes comme la méthoxamine ou l'aramine. Ainsi, l'utilisation d'agents pharmacologiques vasopresseurs non catécholaminergiques pourrait avoir un intérêt au cours du choc anaphylactique réfractaire aux catécholamines. Les dernières recommandations américaines citent d'ailleurs l'arginine vasopressine comme traitement potentiel d'une anaphylaxie chez les patients présentant une hypotension artérielle sévère.

La correction de l'hypovolémie par le remplissage vasculaire à base de cristaalloïdes doit être rapide au cours du choc anaphylactique.

Enfin, dans les mesures préventives, il faut souligner l'impérieuse nécessité de la consultation d'allergologie afin de confirmer le mécanisme immunologique de la réaction, la responsabilité de l'allergène suspecté mais également de proposer au patient les mesures d'éducation et d'éviction qui s'imposent.

En conclusion : la stratégie de prise en charge d'un choc anaphylactique selon les dernières recommandations de SFAR.

Prise en charge d'un choc anaphylactique (SFAR)

I- Signes cliniques

GRADE I: Signes cutanéomuqueux généralisés : érythème, urticaire avec ou sans oedème angio-neurotique.

GRADE II: Atteinte multiviscérale modérée avec signes cutanéomuqueux, hypotension et tachycardie inhabituelles, hyperréactivité bronchique (toux, difficulté ventilatoire).

GRADE III: Atteinte multiviscérale sévère menaçant la vie et imposant un traitement spécifique ; collapsus, tachycardie ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme. Les signes cutanés peuvent être absents ou n'apparaître qu'après la remontée tensionnelle.

GRADE IV: Arrêt circulatoire et/ou respiratoire

L'absence de tachycardie, de signes cutanés, n'exclut pas le diagnostic d'une réaction anaphylactoïde.

II- Traitement

- Arrêt si possible de l'injection du produit suspecté
- Information de l'équipe chirurgicale (abstention, simplification, accélération ou arrêt du geste chirurgical)
- Oxygène pur
- **Contrôle rapide des voies aériennes**
- Voie veineuse efficace
- **Appel aide urgente**

- **ADRENALINE IV** par titration, toutes les 1 à 2 min, en fonction du grade (cf. supra).
 - **Grade I** : pas d'adrénaline
 - **Grade II** : bolus de 10 à 20 µg
 - **Grade III** : bolus de 100 à 200 µg
 - **Grade IV** : arrêt circulatoire
 - massage cardiaque externe
 - **ADRENALINE BOLUS** de 1 mg toutes les 1 à 2 minutes puis 5 mg à partir de la 3e injection, à renouveler
 - mesures habituelles de réanimation d'une inefficacité cardiocirculatoire

Les doses d'adrénaline doivent être augmentées rapidement, relayées par l'adrénaline en perfusion continue : (0,05 à 0,1 µg·kg⁻¹·min⁻¹).

- **Remplissage vasculaire concomitant** : cristalloïdes isotoniques (30 mL·kg⁻¹) puis amidons (30 mL·kg⁻¹)

III- Cas particuliers

a- Bronchospasme

- **salbutamol (Ventoline®)** avec Aérovent®
- si résistance au traitement ou si forme d'emblée sévère
 - **salbutamol IV (Salbumol®)** en bolus 100 et 200 µg en perfusion continue (5 à 25 µg·min⁻¹)
 - formes les plus graves : perfusion continue d'adrénaline
 - les corticoïdes ne représentent pas le traitement de première intention

b- Femme enceinte

- **éphédrine 10 mg IVD** toutes les 1 à 2 minutes (dose totale 0,7 mg·kg⁻¹) et **décubitus latéral gauche**
- **si inefficacité de l'éphédrine, donner rapidement de l'adrénaline**

c- Patient traité par β-bloquants

- augmenter la posologie d'adrénaline
- si inefficacité de l'adrénaline : **glucagon (Glucagen®)** (1 à 2 mg IVD) à renouveler toutes les 5 minutes

Collapsus cardiovasculaire réfractaire à l'adrénaline : **Noradrénaline®** (0,1 µg·kg⁻¹·min⁻¹)

IV- Investigations allergologiques

Tests cutanés secondaires

Quand ? 4 à 6 semaines après

Quoi ? (curares, latex, thiopental)

Prélèvements immédiats

histamine, dosage tryptase et IgE spécifiques

Où ? Centre diagnostique d'allergo-anesthésie

Quand ? 30 à 60 minutes après la réaction

Documents à joindre : résultats des prélèvements immédiats, feuille d'anesthésie

Comment ? 1 tube sec (7 mL) et 1 tube EDTA (7 mL) et envoi au laboratoire local dans les 2 heures ou stockage au réfrigérateur à 4°C pendant 12h maximum.

Déclaration au centre régional de pharmacovigilance en utilisant le formulaire disponible sur le site www.sfar.org

Bibliographie

- 1- Kill C, Wranze E, Wulf H. Successful treatment of severe anaphylactic shock with vasopressin. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 134:260-1.
- 2- Dewachter P, Jouan-Hureau V, Lartaud I, Bello G, de Talancé N, Longrois D, et al. A comparison of arginine vasopressin, terlipressin or epinephrine to correct hypotension in a model of anaphylactic shock in anesthetized Brown Norway rats. *Anesthesiology* 2006; 104:734-41.
- 3- L'Her E. Révision de la troisième conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence de 1988 : Prise en charge des crises d'asthme aiguës graves de l'adulte et de l'enfant (à l'exclusion du nourrisson). *Réanimation* 2002; 11:1-9.
- 4- Laxenaire MC, Charpentier C, Feldman L. Réactions anaphylactoïdes aux substituts colloïdaux du plasma : incidence, facteurs de risque, mécanismes. Enquête prospective multicentrique française. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994; 13:301-10.
- 5 - Yocum M, Butterfield J, Klein J, Volcheck G, Schroeder D, Silverstein M. Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted County: A population based study. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:452-6. 17. - Certin A. Choc anaphylactique en médecine pré-hospitalière : étude rétrospective (1993-1997). Thèse de Médecine, Poitiers 1998.
- 6 - Charpin D, Birnbaum J, Vervloet D. Epidemiology of hymenoptera allergy. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 1010-5. lies d'adrénaline à usage unique commercialisées en France
- 7 - Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Faller JP, et al. Severe anaphylactic shock with heart arrest caused by coffee and gum arabic potentiated by β -blocking eyedrops. *Rev Med Interne* 1993; 14:107-11.
- 8 - Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977;i:466-9.
- 9 - Mertes PM, Laxenaire M, Alla F, et le Groupe d'études des réactions anaphylactoïdes peranesthésiques. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiology* 2003; 99:536-45.
- 10 - Mertes PM, Laxenaire MC, et le Groupe d'études des réactions anaphylactoïdes peranesthésiques. Épidémiologie des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes peranesthésiques en France. Septième enquête multicentrique (Janvier
- 11 - Higgins DJ, Gayatri P. Methoxamine in the management of severe anaphylaxis. *Anaesthesia* 1999; 54:1110-29.
12. - Dünser MW, Mayr AJ, Ulmer H, Knotzer H, Summan G, Pajk W, et al. Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock. A prospective randomized controlled study. *Circulation* 2003; 107:2313-9.
- 12 - O'Brien A, Clapp L, Singer M. Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet* 2002;359:1209-10.
- 13- Jolley DH, de Keulenaer BL, Potter A, Stephens DP. Terlipressin infusion in catecholamine-resistant shock. *Anaesth Intensive Care* 2003;31: 560

ASTHME PROFESSIONNEL

Pr. A. Alaoui Yazidi

Service de Pneumologie. Hôpital Ibn Nafis. CHU Mohammed VI. Marrakech

Résumé

L'asthme professionnel (AP) est dû à des causes et à des situations attribuables à un environnement professionnel particulier. Il englobe l'AP « allergique » qui apparaît après une période de latence et l'AP « non allergique » qui survient après une exposition intense à des substances irritantes sans phase de latence. L'AP est à distinguer de l'asthme aggravé par le travail. L'AP est la plus fréquente des maladies respiratoires d'origine professionnelle. On estime que 15% des asthmes de l'adulte peuvent être attribués au milieu professionnel. Son diagnostic nécessite des méthodes d'investigations spécifiques intégrées dans une démarche diagnostique adaptée qui consiste à reconnaître l'asthme, à démontrer son origine professionnelle le plus précocement possible et à identifier les agents responsables qui sont très diversifiés et qui ne cessent d'augmenter en nombre. Cette démarche repose sur un interrogatoire exhaustif, des épreuves fonctionnelles respiratoires, des mesures répétées du débit expiratoire de pointe et du VEMS et de l'hyperréactivité bronchique non spécifique, des prick tests, le dosage des IgE spécifiques, et dans certains cas des tests de provocation bronchique spécifiques. Les agents étiologiques les plus fréquemment incriminés sont les farines de céréales, les isocyanates, le latex et les persulfates alcalins. La plus forte incidence d'AP est notée chez les boulangers, les peintres automobile, le personnel de santé, les coiffeurs et le personnel d'entretien. Les facteurs de risque sont essentiellement l'intensité de l'exposition aux agents sensibilisants ; l'atopie favorise la sensibilisation uniquement aux allergènes de haut poids moléculaire. L'AP touche des sujets en activité, souvent jeunes, et persiste assez souvent même après arrêt de l'exposition au risque. Les conséquences socioprofessionnelles sont graves. Le système de réparation reste complexe d'où l'intérêt de la prévention.

Définition

L'AP est défini comme « tout asthme induit ou exacerbé de façon spécifique par l'exposition à des agents exclusivement présents dans le milieu professionnel » et englobe deux entités dont la première est la plus fréquemment rencontrée : 1) *L'AP avec période de latence* qui est dû à une sensibilisation allergique à un agent présent dans le milieu de travail. La période de latence est nécessaire à l'acquisition de la sensibilisation et de l'asthme. Il est causé par des agents professionnels de haut poids moléculaire (HPM) (protéines) ou de faible poids moléculaire (FPM) (produits chimiques). C'est cette entité que nous allons détailler dans ce travail. 2) *L'AP sans période de latence* qui est connu sous la dénomination de « syndrome d'irritation aiguë des bronches » ou RADS (reactive airways dysfunction syndrome) ou syndrome de Brooks. Il a été défini à l'origine comme un asthme survenant après une exposition unique, à taux élevé, à un agent irritant (chez un sujet préalablement indemne d'antécédent asthmatique et persistant au moins 3 mois). On préfère maintenant le terme d'asthme induit par les irritants.

L'AP doit être distingué de l'asthme aggravé par le travail, défini comme un asthme préexistant ou récemment apparu, dont les manifestations sont exacerbées mais non induites par l'exposition aux nuisances professionnelles

Fréquence et facteurs de risque de l'AP

Les études dans une population de sujets exposés montrent que les prévalences varient considérablement d'un agent étiologique à l'autre. Pour l'exposition à des allergènes de HPM, les taux sont de 2,5% chez des travailleurs exposés au latex et de 50% chez ceux exposés à des enzymes protéolytiques. Pour l'exposition à des allergènes de FMP, les taux sont de 3% chez les exposés à des anhydrides d'acide et de 54% chez les exposés à des sels de platine. La prévalence de l'AP est généralement inférieure à 5% dans les populations exposées à des allergènes de HPM, et de l'ordre de 5 à 10% chez les exposés à des allergènes de FMP.

Les études transversales en population générale estiment que 5 à 10% de tous les asthmes pourraient avoir une étiologie professionnelle ou auraient au moins une histoire qui mériterait une investigation pour confirmer ou exclure la possibilité d'AP.

Les données concernant l'incidence de l'AP reposent sur les études longitudinales chez les exposés, les statistiques médico-légales et sur les programmes de déclaration volontaire. Ce dernier système de surveillance donne des indications sur l'incidence de l'AP dans la population générale (cas du SENSOR aux Etats-Unis, du SWORD en Grande-Bretagne et de l'ONAP en France). Ainsi l'incidence de l'AP est de 24 cas par millions de travailleurs et par an pour la période 1996-1999 en France ; elle est de 92 en Colombie britannique au Canada.

Certains facteurs de risque liés à l'hôte et à l'environnement sont évoqués dans le développement de l'AP tels que l'atopie (facteur prédisposant associé à la sensibilisation immunologique et à l'asthme professionnel pour la majorité des agents de HPM, telles que les céréales, les enzymes, le latex et les animaux de laboratoire), le tabagisme (incriminé comme facteur adjuvant dans le cas de certains agents, en particulier les sels de platine), les facteurs génétiques (association entre AP causé par des agents de FPM et certains antigènes HLA de classe II) et surtout les concentrations environnementales (plus le taux est élevé, plus le risque de sensibilisation et de symptômes respiratoires augmente : c'est le cas des boulangeries). La rhinite, affection associée à l'AP, peut constituer par elle-même un facteur de risque dans le développement de l'asthme, indépendamment des facteurs allergiques.

Les métiers à risque de survenue d'un AP sont : les boulangers, les peintres au pistolet, les coiffeurs, les professions agricoles, la soudure et la production des matières plastiques.

Mécanismes et agents étiologiques

Le mécanisme de l'asthme professionnel avec période de latence est de nature allergique, ce qui signifie que l'organisme produit des anticorps de type IgE dans le cas des agents de nature protéinique. Pour les agents chimiques, le mécanisme allergique n'est généralement pas bien connu. On dénombre actuellement plus de 300 agents dont les plus fréquemment impliqués sont ceux contenant des protéines, tels la farine et les isocyanates utilisés dans les peintures, les isolants et les mousses (tableaux I,II,III). Un site internet (www.asmanet.com) donne une mise à jour régulière des agents causaux et des métiers à risque. On constate que les AP allergiques sont beaucoup plus fréquents que les asthmes induits par une exposition aiguë à des irritants.

Tableau I: Agents dérivés des protéines
Origine animale (d'après Y. martinet, D. Anthoine)

Agents responsables		Industries/Métiers à risque
1. <i>Allergènes des mammifères (HPM)</i>	Cheval, bovins, porc, rongeurs : rats, souris, lapins, cobayes	Agriculteurs, vétérinaires, animaleries, techniciens de laboratoire
2. <i>Allergènes des arthropodes (HPM)</i>	Insectes : criquets... Arachnides : acariens de stockage Crustacés	Entomologistes, appâts, agriculteurs, industrie agro-alimentaire, restauration
3. <i>Produits d'origine animale</i>	Protéines d'œuf, lactosérum, carmin de cochenille Enzymes biologiques : alcalase, trypsine, chimotrypsine	Industrie agroalimentaire, industrie des détergents, industrie pharmaceutique, personnel paramédical

HPM : haut poids moléculaire ; BPM : bas poids moléculaire

Tableau II: Agents dérivés des protéines
Origine végétale (d'après Y. martinet, D. Anthoine)

Agents responsables		Industries/Métiers à risque
4. <i>Farines et grains</i>	Farine, blé, seigle Poussières de céréales Ricin, soja, café vert, psyllium	Boulangers, meuniers, agriculteurs, silos à grains, huileries, engrais, industrie agroalimentaire, torréfaction, industrie pharmaceutique
5. <i>Gommes végétales</i>	Gomme arabique Guar Karaya	Imprimeurs, manufacture de tapis, industrie pharmaceutique, additifs alimentaires
6. <i>Bois et dérivés (BPM)</i>	Cèdre rouge Bois exotiques Colophane	Charpentiers, industrie de transformation du bois, industrie électronique
7. <i>Racines, feuilles, plantes</i>	Ipéca, lycopode, poudre d'ail, pollens	Pharmaciens, paramédicaux, agriculteurs, agroalimentaire, horticulteurs
8. <i>Latex (HPM)</i>		Personnel médical, industrie de la chaussure, caoutchouc
9. <i>Enzymes (HPM)</i>	Papaïne, bromeline, amylase	Industrie agroalimentaire et pharmaceutique, boulangers

Tableau III: Produits chimiques (d'après Y. martinet, D. Anthoine)

Agents responsables		Industries/Métiers à risque
1. <i>Isocyanates (BPM)</i>	Diisocyanate de toluène (TDI) Diisocyanate d'hexaméthylène (HDI) Diisocyanate de diphenyl méthylène (MID)	Peintres au pistolet, fabricant de mousses polyuréthanes, fonderies, industrie de la chaussure, de l'ameublement, vernis
2. <i>Anhydrides (BPM)</i>	Phtalique Trimellitique	Fabrication de plastiques, de peintures, industrie chimique et

		des adhésifs
3. <i>Aldéhydes (BPM)</i>	Formaldéhyde et glutaraldéhyde	Industrie (cosmétiques, caoutchouc, textile, colorant), personnel médical, personnel de laboratoire, tanneur, textile
4. <i>Henné et persulfates (BPM)</i>		Coiffeurs
5. <i>Méthacrylate de méthyle (BPM)</i>		Industrie automobile, industrie chimique, industrie du bâtiment, manucure, dentisterie
6. <i>Métaux (BPM):</i>	Chrome, nickel, platine	Industrie métallurgique, soudeur tannage, chromage, cimenteries, raffinage, joailliers industrie photographique
7. <i>Amines et azodicarbonamide (BPM)</i>		Mousses plastiques Industrie du caoutchouc et de peinture
8. <i>Médicaments, produits pharmaceutiques, antibiotiques (BPM)</i>		Industrie pharmaceutique, Professionnel de la santé
9. <i>Colorants</i>		Industrie textile
10. <i>Chloramine T</i>		Désinfection

Les agents responsables de l'asthme induit par les irritants sont principalement le chlore et l'ammoniac et tout agent ayant une propriété irritante et inhalé à de fortes concentrations peut causer une telle atteinte (SO₂, Fumées d'incendie, Fluorure d'uranium, fumées de soudure, solvants aromatiques, isocyanates, bromochlorodifluorométhane)

Diagnostic de l'AP

L'asthme est une maladie multifactorielle aussi bien pour l'induction de la sensibilisation que pour le déclenchement des crises. Il faut donc systématiquement rechercher une composante professionnelle chez tout sujet asthmatique adulte. Cette origine professionnelle est souvent sous-estimée du fait de la multiplicité des facteurs intriqués, professionnels et extra professionnels. Et pourtant la connaissance des facteurs professionnels est indispensable car certains sont accessibles à des mesures de prévention.

La première étape consiste à reconnaître l'asthme ensuite il faudra affirmer l'origine professionnelle. **Le diagnostic d'asthme** repose sur des critères cliniques, la notion de dyspnée paroxystique avec sibilances et sur l'association à une hyperréactivité bronchique non spécifique. Des tests fonctionnels respiratoires doivent donc être réalisés pour mettre en évidence le trouble ventilatoire obstructif variable, caractéristique de l'asthme. Ceci est particulièrement important dans les manifestations atypiques telles qu'une toux, un syndrome d'hyperventilation, une dyspnée mal étiquetée.

L'origine professionnelle est suspectée sur la notion d'exposition à des allergènes professionnels: boulangers, menuisiers, peintre au pistolet ... Une variation des symptômes en fonction des activités professionnelles est recherchée : très souvent les manifestations de rhinite et d'asthme surviennent immédiatement ou peu après les expositions professionnelles.

Ces symptômes en général disparaissent complètement durant les jours de repos et les congés. Parfois, dans des formes d'asthme plus évoluées, ils peuvent persister après la fin de l'exposition.

Les principales questions à poser dans l'interrogatoire de l'AP sont mentionnées dans le tableau IV.

Tableau IV : Principales questions à poser dans l'interrogatoire d'un asthme professionnel (d'après G. Pauli, MC. Kopferschmitt-Kubler)

Symptomatologie
- Asthme (stades, activité, sévérité...) ; - Équivalents d'asthme et manifestations atypiques (toux spasmodique, dyspnée...) ; - Manifestations associées (rhino-conjonctivite, urticaire...) - Signes cliniques d'hyperréactivité bronchique non spécifique.
Chronologie des symptômes
- Délai entre symptômes et exposition ; - Survenue des symptômes par rapport au travail ; - Test d'arrêt-reprise ; - Amélioration pendant les congés
Facteurs de risque :
- Atopie, tabagisme, asthme préexistant, - Exposition accidentelle antérieure.

Certains examens permettent de préciser les allergènes en cause : 1) *la rhinomanométrie* avec test de provocation nasale (affirme le diagnostic de rhinite professionnelle associée à l'asthme), 2) *des tests qui recherchent une sensibilisation immunologique médiée par les IgE* peut être recherchée tels que les prick tests ou les dosages in vitro (IgE spécifiques et/ou histaminolibération des basophiles). Ils constituent un complément précieux au diagnostic d'AP lorsque l'agent étiologique est déjà reconnu comme pouvant être un allergène. Ceci est le cas pour un grand nombre de protéines d'origine animale ou végétale (allergènes des arthropodes, des mammifères, enzymes d'origine animale ou végétale, farines diverses...). Dans le cas d'asthmes induits par des molécules chimiques de faible poids moléculaire, des réactions positives ont été mises en évidence avec les sels de platine, la chloramine T, plus rarement avec les isocyanates (dans moins de 20 % des cas), 3) *les test de provocation bronchique spécifiques* sur lesquels nous allons revenir.

La mesure de la fonction respiratoire par courbe débit/volume peut objectiver la diminution des débits aériens à la suite de l'exposition professionnelle (effet journée, effet semaine). L'enregistrement itératif du débit de pointe (débitmétrie longitudinale) doit porter à la fois sur les périodes d'activité professionnelle et les congés, afin de détecter les variations des valeurs enregistrées : diminution progressive du DEP pendant les périodes de travail, amélioration plus ou moins rapide pendant les congés. Les mesures doivent être au minimum bi-quotidiennes, pratiquées en outre au moment des symptômes et être effectuées pendant des périodes de congés ou d'éviction d'au moins trois semaines.

La mesure de l'hyper-réactivité bronchique non spécifique (HRBNS) dans l'asthme professionnel a plusieurs intérêts : contribution au diagnostic positif de l'asthme, mise en évidence d'une modification de l'HRBNS en rapport avec l'exposition professionnelle,

détermination de critères de gravité pour l'évaluation du handicap respiratoire de l'asthme professionnel. Des mesures répétées de l'HRBNS peuvent être utiles pour conforter le diagnostic d'asthme professionnel, en mettant en évidence de manière objective une aggravation pendant les périodes de travail, ou après un test d'exposition au laboratoire.

Enfin les tests de provocation bronchique spécifiques en milieu de travail ou en laboratoire peuvent confirmer le diagnostic d'AP, identifier la substance allergénique en cause et quantifier le degré de la réactivité bronchique spécifique.

Outre leur intérêt dans la démarche diagnostique, les épreuves fonctionnelles respiratoires sont également intéressantes dans le suivi de l'asthme professionnel et dans l'évaluation de ses séquelles dans le cadre des expertises médico-légales.

Réparation de l'asthme professionnel

La législation marocaine mentionne l'asthme dans au moins 15 tableaux (T): T10 bis (acide chromique), T24 (acide chromique et dérivés), T29 (oxydes et sels de nickel), T34 (aldéhydes), T38 (bois), T41 (amines aromatiques), T42 (affections respiratoires de mécanisme allergique), T58 (phosphates), T60 (isocyanates), T61 (enzymes), T64 (furfural), T80 (amines aliphatiques et alicycliques), T81 (phénylhydralazine), T82 (carbures métalliques frittées), T85 (latex). Tout médecin est concerné par la procédure de reconnaissance, de déclaration et d'indemnisation de l'AP. Idéalement il faudrait déclarer tous les AP mais tout médecin doit toutefois être attentif à ne jamais nuire à son patient. Le système de réparation reste complexe.

Conclusion

L'AP est la plus fréquente des maladies professionnelles respiratoires, cependant il reste sous-diagnostiqué et sous-réparé. Il concerne environ 10 à 15% des asthmes de l'adulte. Il est à distinguer de l'asthme aggravé par le travail. Les modalités diagnostiques nécessitent de rassembler un faisceau d'arguments concordants, en procédant par étapes successives. La relation avec l'exposition professionnelle est parfois délicate à démontrer. Les facteurs de risque sont surtout liés aux conditions de travail (intensité de l'exposition aux agents sensibilisants ou aux irritants respiratoires). Il est indispensable de préciser les allergènes responsables car les mesures de prévention technique qui peuvent en découler sont primordiales pour la prise en charge de l'asthme professionnel.

Références

1. Ameille J, Larbanois A, Descatha A, Vandenas O.- Épidémiologie et étiologies de l'asthme professionnel. Rev Mal Respir 2006 ; 23 : 726-40.
2. Bessot JC, Pauli G.- L'asthme professionnel. Paris, Margaux Orange, 1999, 571 p.
3. Martinet Y, Anthoine D.- Les maladies respiratoires d'origine professionnelles. Collection d'émographie de médecine du travail n°11. Masson, Paris, 1995, 295 pages.
4. Pauli G. M.C. Kopferschmitt-Kubler- Asthme professionnel : stratégie diagnostique et prise en charge. Le point de vue du pneumologue. Rev Mal Respir 2006 ; 23 : 4S89-4S90.