



HAL
open science

**Les hypersensibilités : mécanismes et prises en charge.
Étude descriptive sur le maxilase® à partir de cas
français notifiés à la pharmacovigilance**

Cléa Smacque

► **To cite this version:**

Cléa Smacque. Les hypersensibilités : mécanismes et prises en charge. Étude descriptive sur le maxilase® à partir de cas français notifiés à la pharmacovigilance. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-04090101

HAL Id: dumas-04090101

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04090101v1>

Submitted on 8 Jun 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

LES HYPERSENSIBILITES : MECANISMES ET PRISES EN CHARGE
ETUDE DESCRIPTIVE SUR LE MAXILASE®
A PARTIR DE CAS FRANÇAIS NOTIFIES A LA PHARMACOVIGILANCE

Thèse

présentée à la Faculté de Pharmacie de Montpellier
en vue d'obtenir
le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par

Cléa SMACQUE

soutenue le mardi 27 septembre 2022

Président : M. POUCHERET Patrick

Professeur des Universités (PharmD, HDR)

Directrice : M^{me} CHIRIAC Anca Mirela

Docteur (MCU-PH)

Assesseur : M. LAUTIER Laurent

Pharmacien titulaire

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

LES HYPERSENSIBILITES : MECANISMES ET PRISES EN CHARGE
ETUDE DESCRIPTIVE SUR LE MAXILASE®
A PARTIR DE CAS FRANÇAIS NOTIFIES A LA PHARMACOVIGILANCE

Thèse

présentée à la Faculté de Pharmacie de Montpellier
en vue d'obtenir
le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par

Cléa SMACQUE

soutenue le mardi 27 septembre 2022

Président : M. POUCHERET Patrick

Professeur des Universités (PharmD, HDR)

Directrice : M^{me} CHIRIAC Anca Mirela

Docteur (MCU-PH)

Assesseur : M. LAUTIER Laurent

Pharmacien titulaire

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

A ma Directrice de thèse, D^r Anca Mirela Chiriac, Maître de conférences et Praticienne Hospitalière au sein du département d'allergologie et de pneumologie à l'Hôpital Arnaud de Villeneuve,

Merci pour ton accompagnement, ta disponibilité et ta bonne humeur. Durant mon stage dans le service d'allergologie tu m'as intégré à part entière dans l'équipe, ce qui m'a permis d'acquérir des compétences et de l'assurance utiles dans mon exercice professionnel.

Nos rendez-vous très matinaux avant nos journées de travail m'ont aidé à réaliser l'étude sur le Maxilase® avec une méthodologie scientifique.

A mon Président de jury, M. Patrick Poucheret, Professeur des Universités, Directeur du département de pharmacologie et de physiopathologie,

Merci de me faire l'honneur de présider ma soutenance de thèse. Je souhaite vous faire part de ma profonde reconnaissance pour votre investissement dans l'enseignement et mon respect face vos remarquables connaissances. Vos cours de pharmacologie si vivants, intéressants, et synthétiques m'ont permis de consolider et d'acquérir des bases solides pour avoir un regard critique sur les ordonnances et de prodiguer des conseils adaptés.

A M. Laurent Lautier, Docteur en pharmacie, Titulaire à la pharmacie de Jacou (34),

Je vous remercie pour votre présence en ce jour si important pour moi. Merci de m'avoir accepté en tant que collaboratrice dans votre pharmacie, je suis ravie de commencer ma vie professionnelle à vos côtés.

Au Professeur Pascal Demoly, Responsable du département d'allergologie et de Pneumologie à l'Hôpital Arnaud de Villeneuve,

Je tiens à vous remercier de votre gentillesse et de votre accessibilité avec lesquelles vous m'avez accueilli en octobre 2020, lors de mon stage en 5^{ème} année hospitalo-universitaire. Malgré votre emploi du temps chargé, j'ai eu la chance d'être invitée à vos consultations téléphoniques tous les mercredis matins. Je vous en remercie, ces moments ont été très intéressants et formateurs pour moi.

Ayant un service très actif au niveau de la recherche, vous m'avez proposé de réaliser une étude sur l'hypersensibilité au Maxilase®, grâce à vous cette analyse a orienté le choix de mon sujet de thèse d'exercice.

A Julie Litovsky, et l'équipe du Centre Régional de Pharmacovigilance de Montpellier,

Merci d'avoir extrait les données sur le Maxilase® de vos bases de pharmacovigilance.

A mes parents,

Sans vous, tout cela n'aurait pas été possible. Vous m'avez soutenu, encouragé et avez tout fait pour que je sois dans les meilleures conditions qui soient pour briller dans mes études. Grâce à vous j'ai eu un environnement favorable pour donner le meilleur de moi-même dans mes études.

J'ai la chance de vous avoir, cette réussite je vous la doit !

Malgré mon côté pudique, je vous le dit : Papa, Maman, je vous aime.

A ma famille et mes ami(e)s,

Merci de votre compréhension face à mes nombreuses absences lors d'invitations. La quantité de travail et mon côté perfectionniste durant mes études ont été parfois envahissants mais vous voyez le travail paie, je finis sur la première marche du podium !

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|-----|
| LISTE DES TABLEAUX | 6 |
| LISTE DES FIGURES | 7 |
| LISTE DES ABREVIATIONS | 8 |
| INTRODUCTION | 9 |
| 1 HYPERSENSIBILITES | 10 |
| 1.1 Hypersensibilités non allergiques | 10 |
| 1.2 Hypersensibilités allergiques | 16 |
| 1.2.1 Généralités | 16 |
| 1.2.2 Hypersensibilité immédiate de type I | 19 |
| 1.2.3 Hypersensibilité retardée de type IV | 24 |
| 1.3 Manifestations cliniques | 26 |
| 1.3.1 Allergies IgE médiées | 26 |
| 1.3.2 Allergies retardées médiées par les lymphocytes | 31 |
| 2 EXPLORATIONS ALLERGOLOGIQUES | 36 |
| 2.1 Tests cutanés | 36 |
| 2.1.1 Généralités | 36 |
| 2.1.2 Prick-test | 38 |
| 2.1.3 Intradermoréaction | 42 |
| 2.2 Test de provocation | 47 |
| 2.3 Bilan biologique | 50 |
| 3 TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES DE LA CRISE ALLERGIQUE | 56 |
| 3.1 Antihistaminiques | 58 |
| 3.2 Corticoïdes | 65 |
| 3.3 Adrénaline | 75 |
| 4 ETUDE RETROSPECTIVE | 80 |
| 4.1 Méthodologie | 80 |
| 4.2 Résultats | 82 |
| 4.3 Discussion | 90 |
| CONCLUSION | 93 |
| BIBLIOGRAPHIE | 94 |
| ANNEXES | 100 |

LISTE DES TABLEAUX

| | | |
|---------------|--|----|
| Tableau I | : Classification des effets indésirables médicamenteux | 10 |
| Tableau II | : Classement des molécules anti-inflammatoires et antalgiques selon leur sélectivité COX-1/COX-2 de manière croissante | 14 |
| Tableau III | : Caractéristiques des hypersensibilités aux AINS | 15 |
| Tableau IV | : Synthèse de la classification de Gell et Coombs | 17 |
| Tableau V | : Classification des hypersensibilités de type IV | 24 |
| Tableau VI | : Classification de Ring et Messmer | 30 |
| Tableau VII | : Comparaison prick-test/IDR | 45 |
| Tableau VIII | : Prise en charge thérapeutique en fonction des grades de sévérité | 57 |
| Tableau IX | : Synthèse des effets de l'histamine | 58 |
| Tableau X | : Classification chimique des anti-H1 per os | 61 |
| Tableau XI | : Antihistaminiques par voie topique..... | 64 |
| Tableau XII | : Caractéristiques des glucocorticoïdes per os | 70 |
| Tableau XIII | : Classification des dermocorticoïdes | 71 |
| Tableau XIV | : Choix de la classe des dermocorticoïdes selon l'âge et la localisation des lésions | 72 |
| Tableau XV | : Synthèse des caractéristiques des dispositifs auto-injectables d'adrénaline disponibles en France, en 2022 | 77 |
| Tableau XVI | : Caractéristiques des 355 notifications compatibles avec une hypersensibilité au Maxilase® à partir de Vigibase..... | 83 |
| Tableau XVII | : Caractéristiques des 75 notifications issues de la Vigibase lors de la prise exclusive de Maxilase® | 85 |
| Tableau XVIII | : Caractéristiques des 53 cas notifiés à la BNPV suite de la prise exclusive de Maxilase® | 88 |

LISTE DES FIGURES

| | | |
|-----------|--|----|
| Figure 1 | : Algorithme décisionnel face à une réaction d’hypersensibilité aux AINS, selon EAACI 2018..... | 12 |
| Figure 2 | : Cibles des AINS..... | 13 |
| Figure 3 | : Métabolisme de l’acide arachidonique | 13 |
| Figure 4 | : Sensibilisation dans le cas d’une hypersensibilité IgE médiée | 19 |
| Figure 5 | : Différenciation des LTCD4+ | 20 |
| Figure 6 | : Caractéristiques immunologiques selon les situations cliniques : allergie IgE médiée, sensibilisation et tolérance | 21 |
| Figure 7 | : Phase effectrice de l’hypersensibilité immédiate | 22 |
| Figure 8 | : Réactions de cytotoxicité dans l’hypersensibilité de type IV | 25 |
| Figure 9 | : Dégranulation mastocytaire | 27 |
| Figure 10 | : Exemple d’urticaire | 28 |
| Figure 11 | : Critères d’anaphylaxie selon Sampson et al. | 29 |
| Figure 12 | : Exemple d’un cas d’exanthème maculo-papuleux médicamenteux | 31 |
| Figure 13 | : Signes d’alertes et mesures associées aux diagnostics des réactions graves | 32 |
| Figure 14 | : Cas de PEAG | 33 |
| Figure 15 | : Syndrome de Stevens-Johnson..... | 34 |
| Figure 16 | : Score SCORTEN | 35 |
| Figure 17 | : Batterie standard de pneumallergènes..... | 39 |
| Figure 18 | : Aliments natifs testés pour évaluer la sensibilité aux légumineuses | 39 |
| Figure 19 | : Réalisation d’un prick-test à l’aide d’une aiguille standardisée | 40 |
| Figure 20 | : Réalisation d’un prick test à l'aide d'une aiguille hypodermique | 40 |
| Figure 21 | : Tests positifs aux acariens et aux pollens de graminées | 41 |
| Figure 22 | : Technique d'une IDR et lecture d’un test positif..... | 43 |
| Figure 23 | : Batterie standardisée de patchs-tests..... | 45 |
| Figure 24 | : Principes et mécanismes immunologiques des différents tests cutanés..... | 46 |
| Figure 25 | : Dosage immunologique par fluorescence | 51 |
| Figure 26 | : Test multi-allergénique vs test unitaire | 52 |
| Figure 27 | : Diversité des composants à partir d'une source allergénique..... | 53 |
| Figure 28 | : Dosage de la tryptase et de l'histamine après une réaction allergique | 54 |
| Figure 29 | : Principe du test d'activation des basophiles | 55 |
| Figure 30 | : Cibles des traitements symptomatiques dans l'hypersensibilité immédiate..... | 57 |
| Figure 31 | : Formes active/inactive des récepteurs à l’histamine..... | 59 |
| Figure 32 | : Analogie structurale entre l'histamine et un antihistaminique | 60 |
| Figure 33 | : Actions des antihistaminiques au niveau cellulaire | 60 |
| Figure 34 | : Axe corticotrope..... | 65 |
| Figure 35 | : Structure fonctionnelle du récepteur aux glucocorticoïdes..... | 66 |
| Figure 36 | : Mode d'action des glucocorticoïdes | 67 |
| Figure 37 | : Les principaux mécanismes de transrépression des glucocorticoïdes | 69 |
| Figure 38 | : Unité phalangette | 73 |
| Figure 39 | : Algorithme de prise en charge d'une anaphylaxie | 79 |
| Figure 40 | : Organigramme de sélection des cas étudiés..... | 81 |

LISTE DES ABREVIATIONS

| | |
|---------------|--|
| ADN | : Acide désoxyribonucléique |
| Ag-Ac | : Antigène-anticorps |
| AINS | : Anti-inflammatoires non stéroïdiens |
| BNPV | : Base nationale de pharmacovigilance |
| COX | : Cyclooxygénase |
| DRESS | : Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms |
| EAACI | : Académie européenne d'allergie et d'immunologie clinique |
| HS | : Hypersensibilité |
| IDR | : Intradermoréaction |
| Ig | : Immunoglobulines |
| IL | : Interleukine |
| IM | : Intramusculaire |
| LT | : Lymphocytes |
| LT reg | : Lymphocytes T régulateurs |
| NET | : Nécrolyses épidermiques toxiques |
| OMS | : Organisation mondiale de la Santé |
| PEAG | : Pustulose exanthématique généralisée |
| PG | : Prostaglandines |
| SJS | : Syndrome de Stevens-Johnson |
| TAB | : Test d'activation des basophiles |
| TPO | : Test de provocation oral |
| WAO | : Organisation mondiale des allergies |

INTRODUCTION

Aujourd'hui, environ 1 français sur 3 est allergique, toutes allergies confondues. Malheureusement le nombre de médecins allergologues diminue chaque année. Pour pallier à ces déserts médicaux, les associations d'allergologie ont exprimé leurs fortes attentes envers les pharmaciens, professionnels de santé disponibles et facilement accessibles. Notre place dans le domaine de l'allergie est légitime car chaque jour nous pouvons être confrontés à cette spécialité médicale dans diverses situations. En effet au comptoir, nous pouvons être emmenés à : délivrer des médicaments et des dispositifs luttant contre les allergies, à conseiller et orienter un(e) patient(e), ou encore à devoir effectuer les gestes de premiers secours face à une situation d'urgence anaphylactique (dans le cadre d'une vaccination, d'une piqûre d'insecte ou d'une prise médicamenteuse...). Notre devoir de veiller au bon usage des médicaments, et l'importance de nos conseils sont d'autant plus présents lors de l'automédication en raison de l'absence de consultation et d'avis médical.

Le 15 janvier 2020, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament a retiré cette spécialité et ses génériques (alpha-amylase) de la liste des médicaments en libre accès dans les officines. Existant sous forme de comprimé et de sirop, le Maxilase® est indiqué dans les maux de gorge peu inflammatoires.

Ces médicaments restent disponibles sans ordonnance mais sont dorénavant exclusivement placés derrière le comptoir et leur délivrance est soumise à l'accord du pharmacien. Les autorités de santé ont justifié cette restriction de la réglementation par l'existence d'un risque non négligeable de réactions allergiques dont certaines sévères, de type anaphylactique. De ce fait, avec l'équipe du service d'allergologie de Montpellier, nous avons décidé d'interroger et d'étudier les bases de données de pharmacovigilance afin de décrire les profils d'hypersensibilité.

Avant d'exposer les résultats de cette étude descriptive, il me semblait primordial et essentiel de traiter les grands principes et la prise en charge des hypersensibilités allergiques afin d'avoir les clefs en main pour conseiller et accompagner au mieux les patients concernés.

1 HYPERSENSIBILITES

1.1 Hypersensibilités non allergiques

L'article R. 5144-4 du Code de Santé Publique pose la définition d'un effet indésirable d'un médicament : « un effet indésirable : une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie (...), ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit ». (1)

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) distingue 2 types d'effets indésirables.

(Cf. Tableau I)

Tableau I : Classification des effets indésirables médicamenteux, selon l'OMS

| | TYPE A | TYPE B |
|--------------------------|--|-------------------------------|
| Fréquence | 75 - 80 % | 15 - 20 % |
| Mécanismes | Pharmacologique Pharmacodynamique | Allergique Idiosyncrasique |
| Prévisible | Oui | Non |
| Dose-dépendant | Oui | Non |
| Date de détection | Avant commercialisation Mentionné dans le RCP | Post-commercialisation |

Dans son rapport sur la révision de la nomenclature de l'allergie, l'Académie européenne d'allergie et d'immunologie clinique (EAACI) indique que « l'hypersensibilité provoque des symptômes ou des signes objectivement reproductibles, initiés par l'exposition à un stimulus défini à une dose tolérée par des sujets normaux ». (2)

Chaque mot de la définition a son importance car ils permettent de caractériser l'hypersensibilité et de la différencier de la toxicité (dose non tolérée chez tout sujet), de l'hyperréactivité (réaction normale amplifiée) et des maladies touchant l'immunité telles que les épisodes infectieux et les maladies auto-immunes.

L'hypersensibilité peut être déclenchée par tout stimuli, à tout âge et toucher tout organe.

On distingue 2 types d'hypersensibilités (HS) :

- **L'hypersensibilité allergique** (10 %), dite allergie vraie, qui relève de mécanismes immunologiques suite à l'exposition à un antigène, alors appelé allergène.

- **L'hypersensibilité non allergique** (90 %), auparavant nommée pseudo-allergie, qui regroupe l'ensemble des autres hypersensibilités avec des mécanismes multiples mais non spécifiques, non immunologiques, malgré une clinique semblable à celle de l'allergie.

L'hypersensibilité non allergique regroupe les réactions :

- **D'idiosyncrasie**

Si le mécanisme précis demeure inconnu, certaines personnes ayant un terrain susceptible sont sensibles à diverses substances : alimentaires, médicamenteuses... Après contact, les mastocytes sont activés et enclenchent une cascade inflammatoire. Ce phénomène est favorisé par la présence de cofacteurs tels que l'effort, le stress, ou encore les infections.

- **D'intolérance**

Cela englobe les déficits enzymatiques tel que l'intolérance au lactose par un manque en lactase, à différencier de l'allergie aux protéines de lait qui fait suite à des mécanismes immunologiques.

- **D'histamino-libération**

Deux situations sont possibles, soit les substances peuvent être naturellement riches en histamine, soit des substances peuvent induire la dégranulation des mastocytes de manière non spécifique en se fixant à leur membrane.

Exemples de substance riches en histamine : fraises, crevettes

Exemples de composés entraînant une dégranulation aspécifique : les produits de contraste iodés lors de la réalisation d'un scanner, les morphiniques.... (3)

- **Pharmacologiques**

Certains médicaments ont un mécanisme d'action potentiellement responsable d'une réaction clinique mimant une allergie. Les classes médicamenteuses les plus caractéristiques sont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (risque d'angioedème par accumulation de la bradykinine), les bêtabloquants (risque de bronchospasme en cas de non cardio-sélectivité) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Nous allons développer plus en détail le mécanisme d'hypersensibilité non spécifique aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Les signes cliniques de toutes hypersensibilités (allergie vraie ou non) aux AINS sont dans l'ordre de fréquence : les réactions cutanéomuqueuses (urticaire, angioedème, rhinite, conjonctivite), les réactions respiratoires (dyspnée, asthme), et des réactions anaphylactiques. Suite à une réaction d'hypersensibilité, dans l'attente d'investigation, la prise de tout AINS est contre-indiquée.

Si les symptômes ne sont pas spécifiques du type d'hypersensibilité, il y a des particularités qui peuvent orienter le diagnostic : le délai d'apparition des symptômes, le terrain, la réactivité croisée au sein des AINS, et les explorations allergologiques. (Cf. Figure 1)

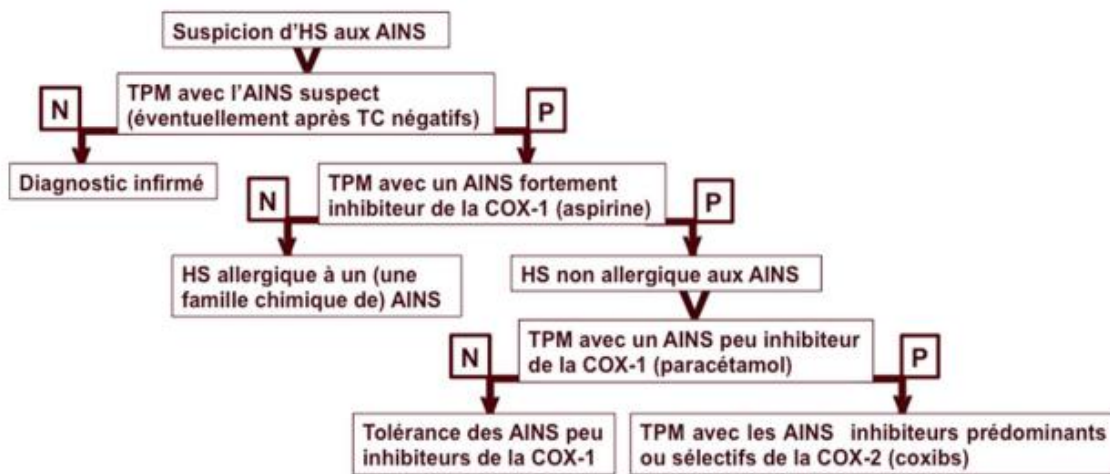


Figure 1 : Algorithme décisionnel face à une réaction d'hypersensibilité aux AINS, selon EAACI 2018 (4)
Légende : HS = hypersensibilité, TPM = test de provocation médicamenteuse, N = négatif, P = positif

Les AINS interviennent dans le métabolisme de l'acide arachidonique par inhibition de l'enzyme la cyclooxygénase (COX) dont 2 principaux types existent : (cf. Figure 2)

- **La COX-1** qui est physiologique, elle a un rôle dans le maintien de l'homéostasie et est localisée essentiellement au niveau : de l'estomac (sécrétion de mucus protecteur), du rein (vasodilatation de l'artère rénale), et des plaquettes (action pro-agrégant). Son inhibition est responsable des effets indésirables des AINS : gastralgies, syndromes hémorragiques, insuffisance rénale fonctionnelle....
- **La COX-2** inductible (majoritairement) par des signaux inflammatoires, elle est retrouvée au niveau du site inflammatoire pour métaboliser l'acide arachidonique en molécules pro-inflammatoires, broncho-constructives et anti-agrégantes.

Les propriétés anti-inflammatoires, antalgiques et antipyrétiques recherchées proviennent de l'inhibition de cette enzyme.

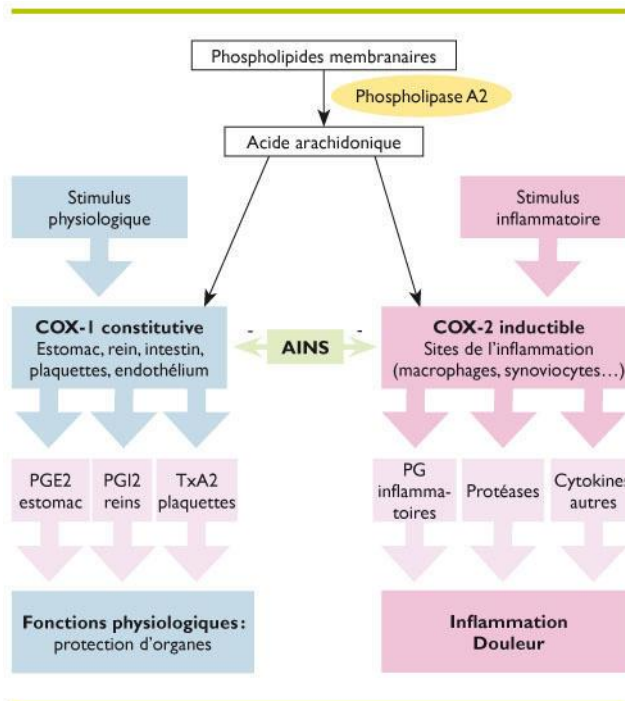


Figure 2 : Cibles des AINS (5)

L'hypersensibilité non allergique est due au déséquilibre de la balance leucotriènes et prostaglandines, induite notamment par l'inhibition de la COX-1.

La COX-1 permet la production de thromboxane A2 (pro-agrégant) et de prostaglandines dont la PGE2 qui inhibe la 5-lipoxygénase, enzyme responsable de la production de leucotriène à partir de l'acide arachidonique. L'inhibition des COX, contraint l'acide arachidonique à se diriger vers la voie métabolique de la lipoxygénase, cette voie est d'autant plus active lors de la levée de l'inhibition enzymatique par le blocage de la COX-1. (6)

(Cf. Figure 3)

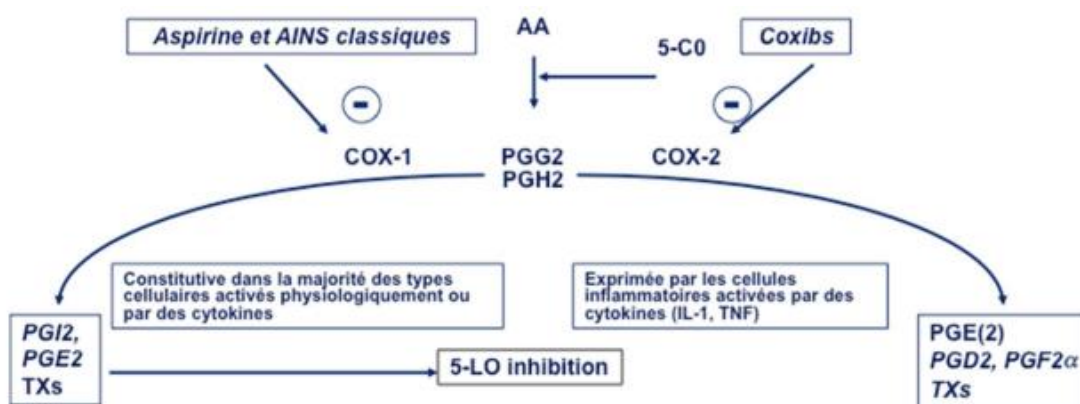


Figure 3 : Métabolisme de l'acide arachidonique (4)

L'excès de leucotriènes provoque une réaction inflammatoire et une hyperréactivité bronchique, responsables des signes d'hypersensibilité non allergique.

Les patients présentant une hypersensibilité non allergique (50 à 75 % des adultes hypersensibles) ont souvent un terrain à risque avec une urticaire chronique, une atopie, un asthme ou une polypose nasale.

Par ailleurs, la réaction est souvent immédiate et croisée (dans 25 à 100 % des cas) avec tous les AINS, excepté avec les AINS sélectifs de la COX-2 (les coxibs) et le paracétamol.

(Cf. Tableau III)

Ainsi, l'alternative thérapeutique sera d'administrer des molécules sélectives COX-2, c'est à dire les coxibs (si absence d'antécédents ou de risque thromboembolique) ou le paracétamol, tolérés dans 50 à 98 % des cas. (Cf. Tableau II)

Tableau II : Classement des molécules anti-inflammatoires et antalgiques selon leur sélectivité COX-1/COX-2 de manière croissante, d'après Warner TD et al, 2004 (7)

| DCI | Noms commerciaux |
|-----------------------------|--|
| Coxibs | Celebrex® |
| Meloxicam | Mobic® |
| Paracétamol | |
| Diclofénac | Voltarène® |
| Sulindac | Arthrocline® |
| Acide méfénamique | Ponstyl® |
| Piroxicam | Feldène® |
| Acide niflumique | Nifluril® |
| Fénoprophène | Nalgésic® |
| Métamizole (noramidopyrine) | Viscéralgine® (arrêt de commercialisation) |
| Ibuprofène | Advil®, Antarène® |
| Naproxène | Apranax®, Naprosyne® |
| Aspirine | |
| Indométacine | Indocid® |
| Kétoprofène | Profénid®, Toprec®, Ketum® |
| Flurbiprofène | Antadys®, Cébutid®, Strefen® |
| Kétorolac | formes locales seules disponibles |

Il est possible que des patients développent une allergie médiée par les lymphocytes (LT) ou les anticorps (immunoglobulines, Ig) à un AINS (50 à 70 % des enfants hypersensibles). Cette réaction peut être propre à une molécule donnée ou croisée avec d'autres molécules de la famille des AINS, si l'épitope (partie reconnue par le système immunitaire) est retrouvé dans d'autres structures d'AINS.

En cas d'allergie démontrée par des tests allergologiques, l'alternative thérapeutique est de tester une autre molécule de la classe des AINS ayant une structure chimique différente.

(4,5)

Tableau III : Caractéristiques des hypersensibilités aux AINS

| Type de réaction | Mécanisme | Délai, fréquence de la réaction | Facteur de risque | Agent causal | Réactivité croisée | Alternatives |
|--------------------------|---|---------------------------------|-------------------|---|--|----------------------------------|
| HS non allergique | Pharmacologique Inhibition de la COX-1 | Immédiat, Fréquent | Oui | Tous les AINS non sélectifs | OUI (sauf les AINS sélectifs) | Coxibs Paracétamol Oxicams |
| HS allergique | Immunologique Ig/ LT | Immédiate ou retardée Rare | Non | 1 molécule +/- molécules de la même famille | NON (excepté au sein d'une famille) | Autre AINS |

Si l'hypersensibilité médicamenteuse affecte environ 15 % de la population, seulement 10 % est de nature allergique. (3)

1.2 Hypersensibilités allergiques

1.2.1 Généralités

Dans son rapport sur la révision de la nomenclature de l'allergie, l'Académie européenne d'allergie et d'immunologie clinique (EAACI) donne la définition de l'allergie suivante : « l'allergie est une réaction d'hypersensibilité déclenchée par des mécanismes immunologiques ». (2)

Le processus allergique se déroule en 2 étapes :

1) La phase de sensibilisation

Elle peut se déclencher dès le premier contact avec l'antigène (absence de tolérance) ou après plusieurs contacts (perte de tolérance).

Les cellules de l'immunité innée vont présenter l'antigène aux cellules de l'immunité adaptative (lymphocytes B, lymphocytes T) et induire la reconnaissance spécifique de cet antigène par voie cellulaire ou humorale. Cette étape est silencieuse et n'induit pas de signes cliniques.

2) La phase effectrice

Elle se manifeste dès le prochain contact après la phase de sensibilisation. Les cellules de l'immunité adaptative (lymphocytes B ou lymphocytes T) et/ou les anticorps spécifiques vont reconnaître l'antigène et seront responsables des signes cliniques de la réaction allergique.

L'antigène responsable de l'allergie est appelé allergène, il peut être d'origine variée, voici quelques exemples :

- ❖ Aéroportée = pneumallergène (pollens, acariens, animaux)
- ❖ Alimentaire = trophallergène (protéine de lait de vache, arachide, crustacés...)
- ❖ Animale = venin d'hyménoptères (abeilles, guêpes, frelons)
- ❖ Professionnelle (en coiffure avec les décolorations contenant du persulfate, en boulangerie avec la farine de blé...)
- ❖ Médicamenteuse (antibiotiques, AINS...)

En 1963, Gell et Coombs classent les allergies en fonction du mécanisme immunologique.
(Cf. Tableau IV)

Tableau IV : Synthèse de la classification de Gell et Coombs, 1963

| | Type I | Type II | Type III | Type IV |
|-----------------|--|--|---|---|
| Type de réponse | Humorale IgE-médiée | Humorale IgG-médiée | Humorale IgG-médiée | Cellulaire Lymphocytes |
| Antigène | Soluble | Cellulaire ou tissulaire | Soluble | Cellulaire ou soluble |
| Mécanisme | Dégranulation des mastocytes après pontage des IgE | Cytotoxicité à médiation cellulaire via les IgG ou par activation du complément | Formation de complexes immuns via les IgG et recrutement de leucocytes | Activation lymphocytes TCD4 ou TCD8 |
| Chronologie | Immédiate | Semi-retardée | Semi-retardée | Retardée |
| Clinique | Rhinites Asthme Urticaire Anaphylaxie | Cytopénie Anémie hémolytique | Vascularite Maladie sérique | Dermatite Exanthème Toxidermie |

Si cette classification est toujours utilisée, elle a la limite d'être théorique et trop dichotomique (réponse humorale vs cellulaire), alors que la réalité est plus nuancée.

De ce fait, en pratique, l'allergie est divisée en fonction de la chronologie en :

- **Hypersensibilité immédiate**

Le délai entre le contact et la réaction est inférieur à 6 heures (en général elle se manifeste en moins de 1 heure).

Cette HS médiée par les IgE correspond à l'hypersensibilité de type I selon la classification de Gell et Coombs.

Les principaux signes cliniques sont : la rhinite, la conjonctivite, l'urticaire, l'angioedème et le plus grave, le choc anaphylactique.

- **Hypersensibilité retardée**

Le temps écoulé entre l'exposition à l'allergène et la réaction est supérieur à 6 heures (en général le délai est de 12 à 24 heures).

Ces réactions sont essentiellement médiées par les lymphocytes et sont assimilées aux HS de type IV selon la classification de Gell et Coombs.

La clinique est variable avec différents types d'exanthèmes, de toxidermies (dont certaines mortelles) et une atteinte possible des organes. (8)

Le type d'hypersensibilité développé dépend de nombreux facteurs dont notamment la nature et la taille de l'allergène.

Les hypersensibilités de type I et IV sont les plus fréquentes et leurs mécanismes physiopathologiques vont être détaillés. (9)

1.2.2 Hypersensibilité immédiate de type I

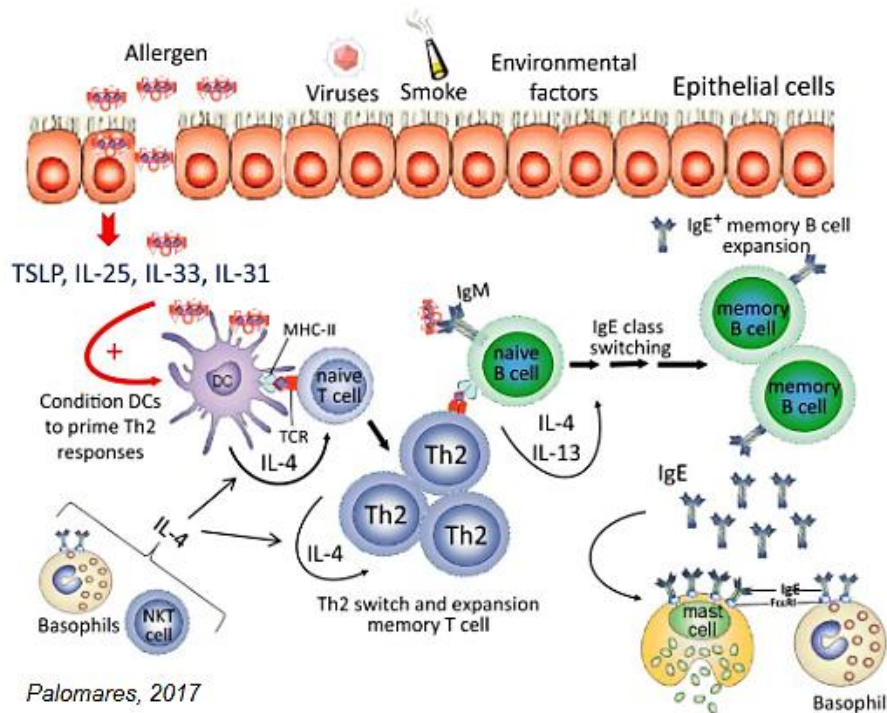


Figure 4 : Sensibilisation dans le cas d'une hypersensibilité IgE médiée (10)

La sensibilisation, se décline en plusieurs étapes : (cf. Figure 4)

1. Contact avec l'antigène par voie respiratoire, cutanée ou digestive
2. Phagocytose de l'allergène par les cellules présentatrices d'antigènes (ex : cellules dendritiques) et migration vers les ganglions lymphatiques
3. Présentation à la surface des cellules dendritiques d'une partie de l'antigène via le complexe majeur d'histocompatibilité
4. Interaction avec les lymphocytes TCD4 naïfs, activation et différenciation des LTCD4 (polarisation dépendante de l'environnement cytokinique) en LTh2 qui sécrètent certains types d'interleukines (IL) dont IL-4, IL-5, IL-13... (Cf. Figure 5)

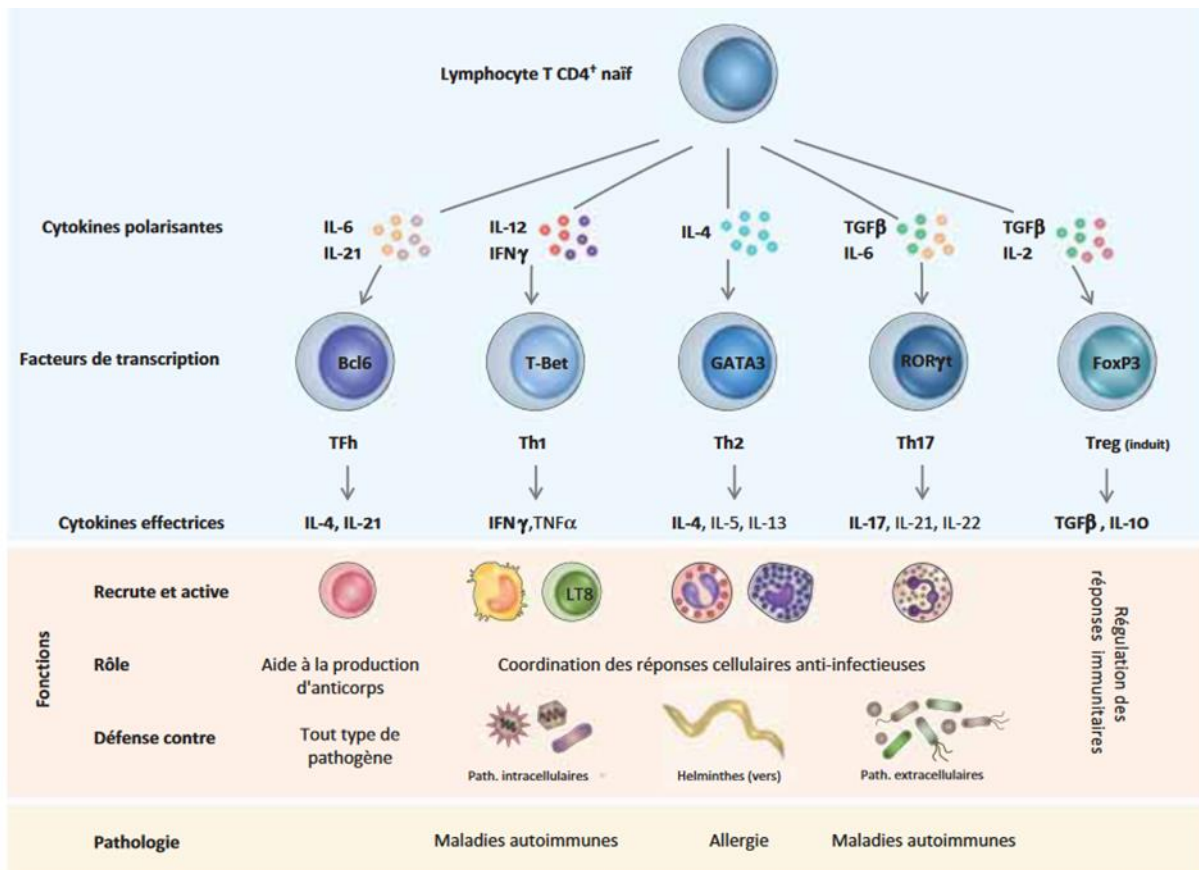


Figure 5 : Différenciation des LTCD4+ (11)

5. Interaction LTh2 et lymphocytes B qui se transforment en plasmocytes. Sous l'influence de l'IL-4, le plasmocyte fait une commutation isotypique pour produire des IgE spécifiques
6. Les IgE circulent librement dans le sang (quelques jours) ou se fixent (pendant plusieurs mois) sur des récepteurs cellulaires avec une affinité qui varie selon le type de récepteurs à la surface des cellules, il y a :
 - Des récepteurs de forte affinité (Fc ϵ RI) présents à la surface des mastocytes et des basophiles qui lient les IgE libres
 - Des récepteurs de faible affinité (Fc ϵ RII = CD23) retrouvés principalement sur les éosinophiles circulants

La phase de sensibilisation n'est pas symptomatique, la personne est sensibilisée mais non allergique (exemple d'une personne vivant avec des animaux domestiques mais étant asymptomatique).

Contrairement au sujet allergique, chez la personne sensibilisée non allergique, la reconnaissance de l'antigène par le système immunitaire n'entraîne pas d'activation des mastocytes, ni des basophiles.

Cette différence clinique est due à plusieurs mécanismes tels que la tolérance, la bonne balance LTh1/LTh2, l'action des lymphocytes régulateurs (LTreg).

De plus chez le non-allergique, lors du contact avec l'allergène, des anticorps protecteurs IgG4 forment un complexe allergène-IgG4 reconnu par des récepteurs à la surface des macrophages et des polynucléaires et sera phagocyté.

Si ces IgG ne sont pas assez nombreux ou avides, l'allergène sera reconnu par les IgE spécifiques, ce qui déclenchera la phase effectrice de l'hypersensibilité de type I et l'apparition des symptômes de l'allergie. (11) (Cf. Figure 6)

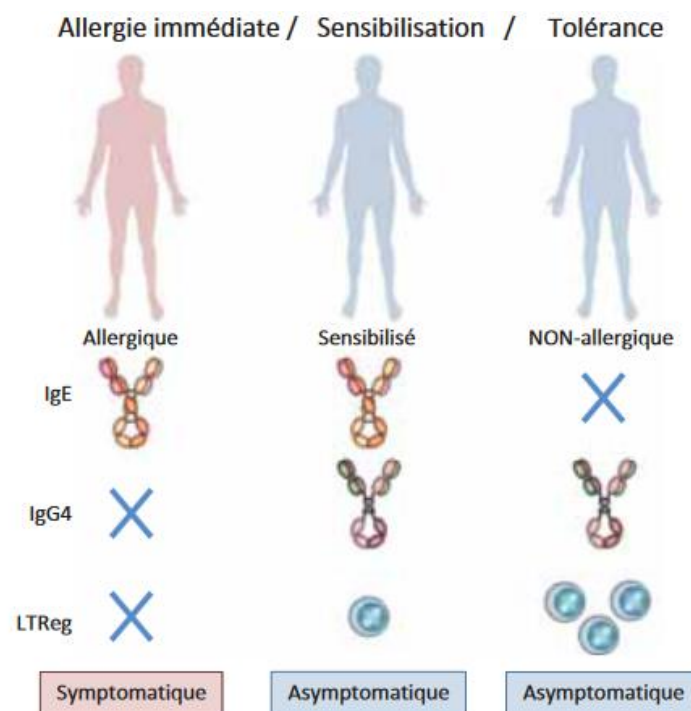


Figure 6 : Caractéristiques immunologiques selon les situations cliniques : allergie IgE médiée, sensibilisation et tolérance (12)

En cas de rupture (allergie développée après plusieurs contacts) ou d'absence de tolérance, l'antigène déclenchera la phase effectrice.

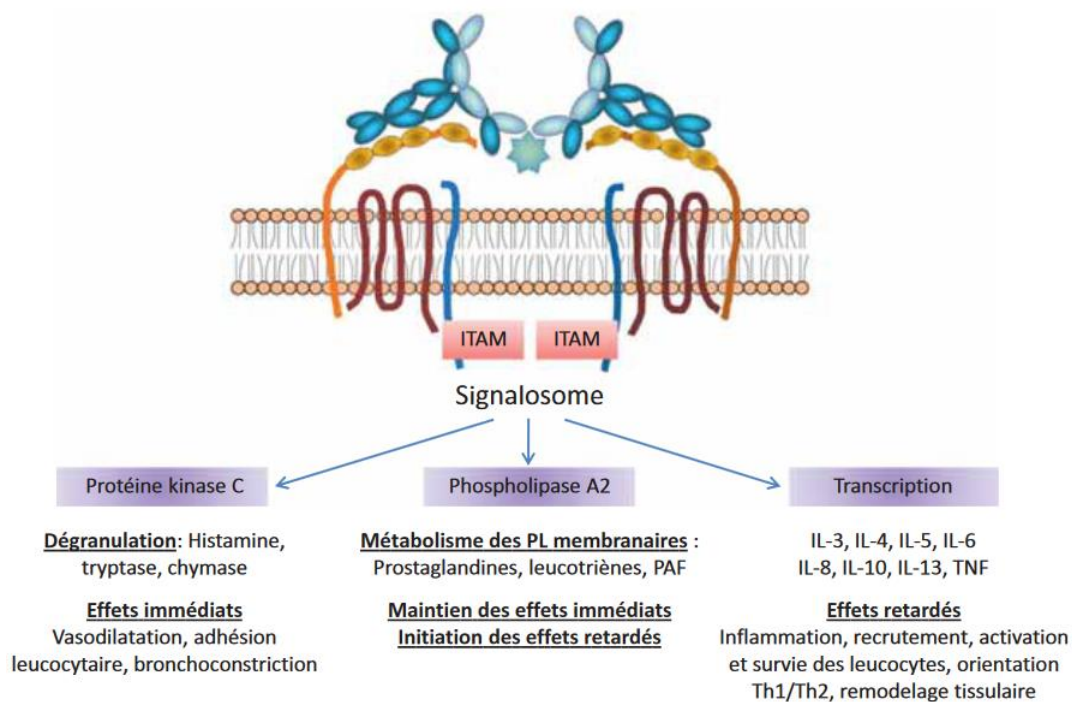


Figure 7 : Phase effectrice de l'hypersensibilité immédiate (11)

Chez une personne allergique après la phase de sensibilisation, le prochain contact avec l'allergène entraînera la phase effectrice (ou dite de déclenchement) : (cf. Figure 7)

1. Reconnaissance de l'allergène et pontage des IgE fixés à la membrane
2. Activation cellulaire et libération en 3 temps de médiateurs préformés puis néoformés :
 - a. Dans les minutes qui suivent, via l'activation de la protéine kinase, dégranulation immédiate des mastocytes et des basophiles d'histamine, d'enzymes (tryptase...) et de cytokines responsables des signes cliniques précoces
 - b. Dans les 15 à 30 minutes plus tard, induction de la synthèse d'autres médiateurs pro-inflammatoires : prostaglandines, leucotriènes...via l'activation de la phospholipase A2, responsables de la prolongation des symptômes et activation de la phase retardée
 - c. 2 à 24 heures après le contact, la phase retardée correspond à la synthèse de cytokines par transcription génique, induisant une amplification de la réaction inflammatoire par le recrutement de leucocytes par chimiotactisme. (9)

La production d'IgE n'est pas uniquement associée à l'allergie, elles peuvent être retrouvées dans d'autres situations :

- **En cas d'atopie**, la personne prédisposée génétiquement, développe dès l'enfance et selon un rythme qualifié de marche atopique, une allergie IgE médiée à différents types d'allergènes rencontrés.

Chez ces patients une hypersensibilité non allergique au niveau cutanée et/ou bronchique est souvent présente.

Dans un rapport de 2003, l'EAACI définit l'atopie comme « une tendance personnelle ou familiale à produire des anticorps IgE en réponse à de faibles doses d'allergènes, généralement des protéines, et à développer des symptômes typiques comme l'asthme, la rhino-conjonctivite, ou l'eczéma/ la dermatite ».

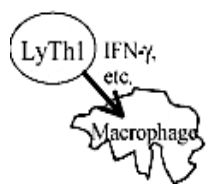
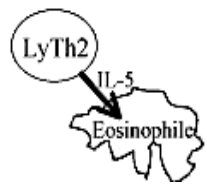
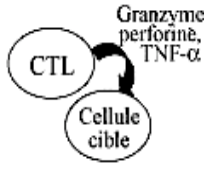
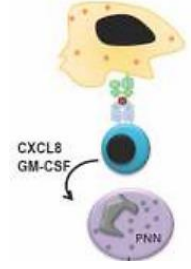
Une personne ayant une allergie IgE médiée prouvée ne sera pas forcément étiquetée atopique, pour cela il faut un ensemble de critères héréditaires et cliniques. (2)

- **En cas de parasitose**, les IgE participent à la réponse immunitaire en se liant au ver par leur fragment variable (Fab) d'une part, et d'autre part, en se fixant par leur fragment constant (Fc) au récepteur présent à la membrane des éosinophiles, qui en s'activant libéreront des enzymes lysosomales.

1.2.3 Hypersensibilité retardée de type IV

La classification de Gell et Coombs de 1963 a été complétée en 2003 par Pichler. La modification concerne la réaction d'hypersensibilité retardée de type IV qui se décompose en plusieurs sous-types selon l'implication du type de lymphocytes T impliqués et des cellules effectrices. (Cf. Tableau V)

Tableau V : Classification des hypersensibilités de type IV, selon Pichler (13)

| | TYPE IVa | TYPE IVb | TYPE IVc | TYPE IVd |
|-------------------|--|---|---|---|
| Mécanismes | LTCD4-Th1 (IFN γ , TNF α) | LTCD4-Th2 (IL-4, IL-5, IL13) | LTCD8+ (Granzyme/ perforine) | LT (GM-CSF, IL8) |
| Effecteurs | Recrutement des macrophages  | Recrutement des éosinophiles  | Activation des LTCD8+ cytotoxiques  | Recrutement des polynucléaires neutrophiles  |
| Exemples | Exanthème papuleux fixe | Asthme chronique Rhinite chronique | EMP Toxidermies bulleuses | PEAG |

L'hypersensibilité de type IV a 2 phases comme l'hypersensibilité de type I, avec une phase de sensibilisation asymptomatique puis deuxièmement une phase effectrice symptomatique. Les différentes étapes sont les suivantes :

1) La phase de sensibilisation

- Présentation des antigènes par les cellules présentatrices d'antigènes aux lymphocytes
Activation des lymphocytes spécifiques et polarisation (LTh1/LTh2...) selon l'environnement cytokinique. (Cf. Figure 5)

2) La phase effectrice

Selon le type d'antigène et le type de lymphocytes T impliqués, le mécanisme immunologique sera différent :

- **Dans l'hypersensibilité de type IVa, IVb, IVd** : l'allergène présenté par la cellule cible est reconnu spécifiquement par les récepteurs membranaires des LT et provoque la libération de cytokines pro-inflammatoires spécifiques de la sous-population de LT. Selon les cytokines sécrétées, le recrutement cellulaire sera différent :
 - o L'IFN γ sécrété par le LTh1 attire les macrophages
 - o IL-5 libérée par le LTh2 attire les éosinophiles
 - o IL-8 libérée par le LT attire les polynucléaires neutrophiles

Les cellules effectrices recrutées au niveau du tissu cible vont libérer des cytokines pro-inflammatoires, des enzymes protéolytiques et des radicaux libres de l'oxygène qui aboutiront à une lyse de la cellule cible et une amplification de la réaction inflammatoire.

- **Hypersensibilité de type IVc** : une fois l'allergène reconnu par le LTCD8, l'activation cellulaire permet la sécrétion de perforines et de granzymes qui entraînent directement la mort cellulaire de la cellule cible. (13,14) (Cf. Figure 8)

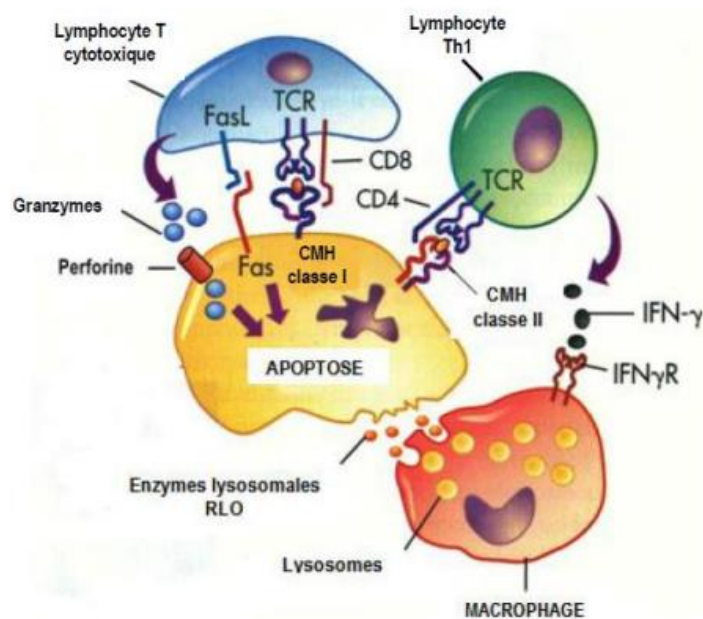


Figure 8 : Réactions de cytotoxicité dans l'hypersensibilité de type IV directe (lymphocytes T cytotoxique dans HS IVc) et indirecte (HS IVa)

1.3 Manifestations cliniques

Comme vu plus haut, les symptômes et le délai de réaction dépendent des mécanismes immunologiques en cause.

Etant donné qu'il existe une multitude de manifestations cliniques, non spécifiques de l'allergie, nous ne pouvons pas faire une liste exhaustive de leurs descriptions.

De ce fait, nous nous limiterons à la présentation des réactions les plus caractéristiques, soient par leurs fréquences, soient par leurs gravités.

1.3.1 Allergies IgE médiées

Les hypersensibilités immédiates sont responsables de signes cliniques qui apparaissent en général dans les premières heures après le contact, jusqu'à 6 heures.

Ces réactions précoces sont dues à l'action de différents médiateurs préformés, dont le principal est l'histamine.

Elle est libérée par la dégranulation des mastocytes et des basophiles dans les minutes qui suivent la reconnaissance spécifique de l'allergène.

La synthèse de nouveaux médiateurs (prostaglandines, leucotriènes et cytokines) et le recrutement de cellules immunitaires (macrophages, éosinophiles) provoquent une réaction plus tardive. (Cf. Figure 9)

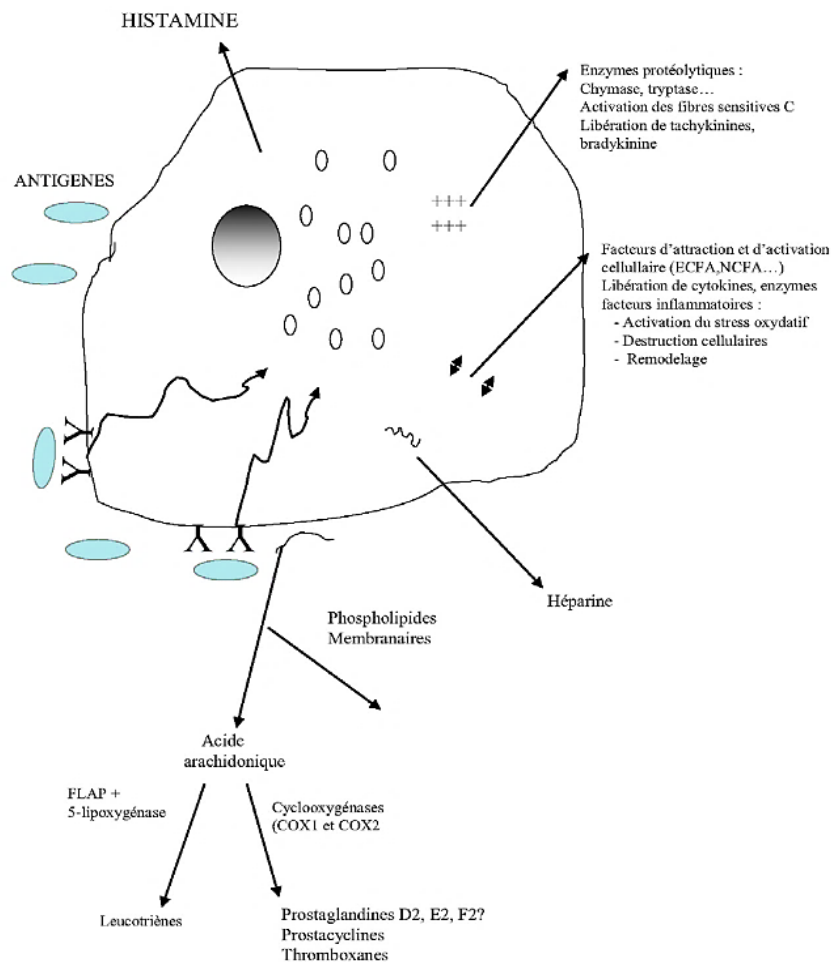


Figure 9 : Dégranulation mastocytaire (15)

❖ Rhinite/ Conjonctivite/ Bronchospasme

Les muqueuses sont des tissus très réactifs en raison de la présence de nombreux mastocytes, d'une vascularisation importante et d'un tissu mince.

La rhinite est une inflammation de la muqueuse nasale. Elle entraîne une rhinorrhée, des éternuements, un prurit avec ou sans obstruction nasale.

La conjonctivite provoque un prurit, des larmoiements, une rougeur et un œdème des conjonctives.

La nomenclature proposée par l'EAACI distingue les rhinites/conjonctivites :

- Allergiques : IgE médiée et non IgE médiées
- Non allergiques : infection, hypersensibilité non immunologique....

En raison de la communication par le canal lacrymo-nasal, les molécules inflammatoires et les allergènes peuvent diffuser d'une muqueuse à l'autre. De ce fait, la rhinite allergique est souvent associée à une conjonctivite allergique, on parle alors de rhino-conjonctivite allergique.

(2)

Le bronchospasme peut être seul ou associé à d'autres signes cliniques dans le cadre de l'anaphylaxie. (Cf. Figure 11)

Il s'agit d'une contraction des bronches provoqués par de nombreux médiateurs dont essentiellement les leucotriènes (effet 1 000 fois supérieur à l'histamine), le facteur d'agrégation plaquettaire (PAF) et l'histamine (via les récepteurs H1).

Cliniquement, cela se manifeste par une toux sèche et une polypnée.

❖ **Urticaire**

L'urticaire est caractérisée par des papules rosées à rouges, bien délimitées ayant une taille de l'ordre du millimètre à quelques centimètres. (Cf. Figure 10)

Elles sont fugaces, en général, elles persistent moins de 24h au même endroit, disparaissent sans laisser de traces et réapparaissent ailleurs. Elles sont très prurigineuses et accompagnées d'œdèmes superficiels.

(16,17)



Figure 10 : Exemple d'urticaire

❖ **Angioœdème**

L'urticaire et l'angioœdème sont associés dans environ 1 cas sur 2.

L'angioœdème est un œdème profond entraînant de la douleur et une sensation de chaleur.

Il peut persister pendant plusieurs jours.

Il est souvent présent au niveau de la face (bouche, langue paupières, joues...).

De plus, il est possible de le retrouver au niveau des voies aériennes supérieures (larynx, pharynx). (17)

❖ **Anaphylaxie**

L'anaphylaxie est la réaction d'hypersensibilité immédiate la plus sévère.

Les causes les plus courantes de ces telles réactions sont les aliments, les médicaments et les piqûres d'hyménoptères. (18)

Initialement elle a été définie comme «une réaction d'hypersensibilité ou allergique systémique, généralisée, grave, pouvant engager le pronostic vital, voire être fatale ». (19)

Cette définition insiste sur la possibilité d'entraîner la mort, or bien que l'évolution de l'anaphylaxie demeure incertaine, la plupart des cas ne décèdent pas de l'anaphylaxie.

De ce fait, afin d'avoir une meilleure prise en charge épidémiologique et clinique (par administration d'adrénaline) en 2021, l'Organisation mondiale des allergies (WAO) a donné une nouvelle définition de l'anaphylaxie. « L'anaphylaxie est une réaction d'hypersensibilité systémique grave qui apparaît généralement rapidement et peut entraîner la mort ».

« L'anaphylaxie sévère est caractérisée par une altération potentiellement mortelle de la respiration et/ou de la circulation, et peut survenir sans la présence de caractéristiques cutanées typiques ou de choc circulatoire ».

Cette nouvelle définition est aussi utilisée dans la onzième édition de la classification internationale des maladies de l'OMS. (20)

Le diagnostic de l'anaphylaxie est basé sur des critères cliniques spécifiés en 2006 par Sampson et al, validés par les recommandations internationales, avec une sensibilité de 97 % et une spécificité de 82 %. (21) (Cf. Figure 11)

| | |
|--------------------|--|
| Situation 1 | Installation aiguë d'une atteinte cutanéomuqueuse de type urticarienne ^a ET au moins un des éléments suivant : <ul style="list-style-type: none"> ■ atteinte respiratoire^b ■ hypotension artérielle ou signe de mauvaise perfusion d'organes^c |
| Situation 2 | Au moins deux des éléments suivants apparaissant rapidement : <ul style="list-style-type: none"> ■ atteinte cutanéomuqueuse^a ■ atteinte respiratoire^b ■ hypotension artérielle ou signes de mauvaise perfusion d'organes^c ■ signes gastro-intestinaux persistants (douleurs abdominales, vomissements, etc.) |
| Situation 3 | Hypotension artérielle : <ul style="list-style-type: none"> ■ de 1 mois à 1 an, PAS < 70 mmHg ■ de 1 à 10 ans, PAS < 70 + (2 × âge) mmHg ■ de 11 à 17 ans, PAS < 90 mmHg ■ adulte, PAS < 90 mmHg ou baisse de plus de 30% par rapport à sa valeur habituelle |

PAS : pression artérielle systolique.

a Éruption généralisée, prurit, flush, œdème des lèvres, de la langue ou de la luette, etc.

b Dyspnée, bronchospasme, hypoxémie, stridor, diminution du débit expiratoire de pointe, etc.

c Syncope, collapsus, hypotonie

Figure 11 : Critères d'anaphylaxie selon Sampson et al.

En 1997, Ring et Messmer ont classé les hypersensibilités immédiates en fonction du stade de gravité du moins au plus grave : grade I (réaction non anaphylactique) à grade IV. (Cf. Tableau VI)

Tableau VI : Classification de Ring et Messmer, 1997

| Grades | Symptômes |
|------------|---|
| I | Signes cutanéomuqueux isolés |
| II | Atteinte multiviscérale modérée Signes cutanéomuqueux ± hypotension, tachycardie ± toux, dyspnée ± signes digestifs |
| III | Atteinte mono ou multiviscérale sévère Collapsus cardio-vasculaire/ troubles du rythme/ tachycardie/ bradycardie ± bronchospasme ± signes digestifs |
| IV | Arrêt cardiaque et/ou respiratoire |

L'anaphylaxie peut avoir une origine allergique ou non. Son évolution étant imprévisible et rapide, les recommandations indiquent la nécessité d'injecter de l'adrénaline en intramusculaire (IM) en cas d'atteinte cardiovasculaire ou respiratoire, et ce quel que soit le grade et l'origine de l'anaphylaxie.

Le risque de décès est rare mais lorsque c'est le cas, il fait suite à une détresse respiratoire (plus fréquent en cas de d'allergie alimentaire) ou cardiaque (plus fréquent en cas d'allergies aux venins d'hyménoptères ou médicamenteuses).

Si l'adrénaline n'est pas administrée ou trop tardivement, ce risque et les complications secondaires sont d'autant plus élevés. (22)

1.3.2 Allergies retardées médiées par les lymphocytes

Les réactions retardées se traduisent par des signes cliniques au niveau de la peau, ils peuvent être bénins à sévères, avec ou sans atteintes organiques (DRESS syndrome, nécrolyses épidermiques toxiques : syndromes Stevens-Johnson et de Lyell).

❖ *Exanthèmes maculo-papuleux*

L'exanthème est défini par le monde médical comme « une réaction cutanée à éruption rapide et étendue ».

Il existe différents d'exanthèmes, ils sont qualifiés en fonction des types de lésions (macules, vésicules, bulles...).

Cependant la précision du diagnostic importe peu dans la pratique, de ce fait tous les exanthèmes bénins sont dit exanthèmes maculo-papuleux. (Cf. Figure 12)



Figure 12 : Exemple d'un cas d'exanthème maculo-papuleux médicamenteux (19)

Les caractéristiques sont les suivantes : pas d'atteinte des muqueuses, éruption durable localisée sur le tronc et débutant à la racine des membres, pas de desquamation précoce.

Lors de l'examen clinique il est important de rechercher la présence de signes de gravité tels que l'atteinte des muqueuses, de l'état général (cf. Figure 13) et de suivre l'évolution.

Cette surveillance permet de repérer les toxidermies sévères qui nécessitent une prise en charge hospitalière avec un risque de séquelles et d'engagement du pronostic vital. (17)

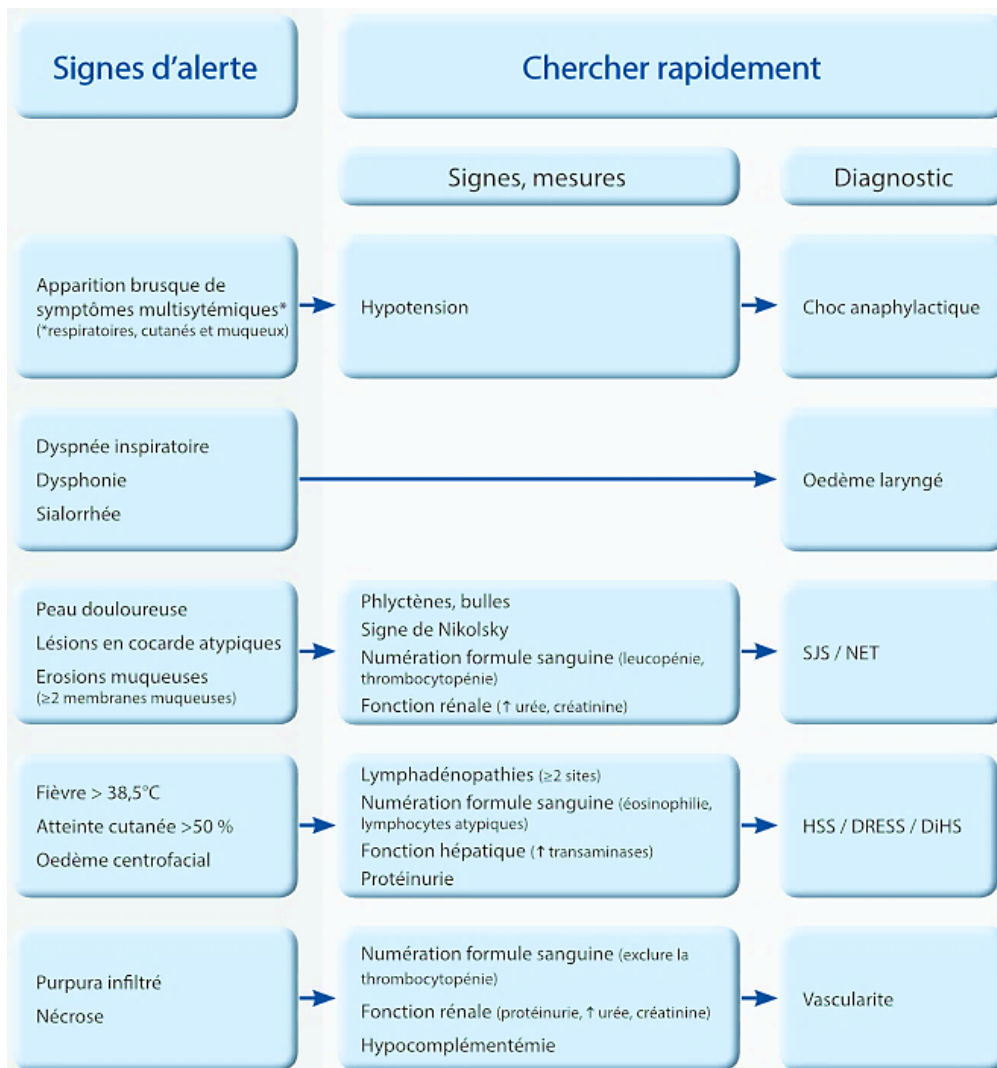


Figure 13 : Signes d'alertes et mesures associées aux diagnostics des réactions graves selon Demoly P. et al, ICON sur l'allergie médicamenteuse. 2014

Les exanthèmes maculo-papuleux sont très souvent retrouvés lors d'allergie médicamenteuse (antibiotiques) et leur guérison est sans séquelle.

Néanmoins les causes les plus fréquentes de ce type d'éruption est d'origine infectieuse, ce qui constitue le principal diagnostic différentiel en cas d'éruption, avec les maladies dermatologiques cutanées.

Sans examen allergologique il est difficile de distinguer l'agent causal : l'infection ou le médicament car ils sont souvent associés.

Toutefois, à l'heure actuelle on sait que les exanthèmes qui apparaissent lorsque la personne est traitée par des antibiotiques sont causés par l'infection, dans la plupart du temps. (23)

Les principaux agents infectieux responsables de d'éruption sont : le virus de la varicelle/zona, le virus de l'herpès, certains entérovirus (notamment ceux causant le syndrome pied-main-bouche) et le streptocoque A (responsable de la scarlatine).

❖ *Pustulose exanthématique généralisée (PEAG)*

La PEAG est un rash cutané de petites pustules (papules remplies d'un liquide purulent) superficielles, non infectées qui peuvent apparaître sur la peau et/ou les muqueuses et entraîner une desquamation superficielle localisée. (Cf. Figure 14)

Ces lésions primaires sont la conséquence d'une accumulation de polynucléaires neutrophiles dans la couche de l'épiderme superficiel. L'éruption cutanée est accompagnée d'un état fébrile mais l'atteinte superficielle et la préservation des organes internes la différencient des toxidermies sévères. (17)



Figure 14 : Cas de PEAG (14)

❖ *DRESS syndrome*

De son acronyme Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, le DRESS syndrome est une toxidermie grave (mortalité d'environ 5 %) ayant une clinique insidieuse et non spécifique via :

- Une éruption cutanée variable et étendue (> 50 % de la surface cutanée) avec parfois un œdème de la face significatif
- Une fièvre constante
- Polyadénopathie (50 %) sur 2 sites différents
- Une atteinte des organes internes (70 %) : rein, foie, poumons, cœur... à l'origine de la gravité, et d'un pronostic défavorable
- Une anomalie de la numération de formule sanguine avec une éosinophilie supérieure à $1\ 500/\text{mm}^3$, une monocytose et une lymphocytose

Son apparition et son évolution sont longues allant jusqu'à quelques mois. (24)

❖ *Nécrolyses épidermiques toxiques (NET)*

Les NET sont des toxidermies bulleuses graves ayant des signes cliniques suivants :

- Une fièvre élevée (> 40°C)
- Une peau douloureuse
- Une lymphopénie associée ou non à une neutropénie (signe de mauvais pronostic)
- Une insuffisance rénale fonctionnelle (fréquente)
- Des lésions sur la peau et les muqueuses (macules, papules ou autres) se recouvrent et provoquent des décollements hémorragiques. (Cf. Figure 15)

Cette caractéristique est mise en évidence par le signe positif de Nikolsky, qui correspond à une extension du décollement cutané après avoir touché la peau proche des lésions.



Figure 15 : Syndrome de Stevens-Johnson (17)

Selon le pourcentage de la surface corporelle atteinte, on distingue :

- ❖ Le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) : < 10 % de la surface corporelle atteinte
- ❖ Le syndrome de Lyell : > 30 % de la surface corporelle atteinte
- ❖ La zone de chevauchement SJS/Lyell : entre 10 et 30 % de la surface corporelle atteinte

Le diagnostic de tel ou tel syndrome n'est pas fixe, il peut être modifié selon l'évolution clinique.

Certains terrains sont à risque de développer cette réaction, ce sont les personnes atteintes de maladies auto-immunes, d'immunodépression ou de cancers.

Le risque de mortalité peut être estimé par le score SCORTEN. (Cf. Figure 16)

Il dépend du patient ainsi que de la sévérité des atteintes et leur localisation :

- 48 % de mortalité en cas de syndrome de Lyell
- 29 % dans le chevauchement SJS/Lyell
- 9 % dans le SJS (14, 20, 22)

1 point par item :

- Âge > 40 ans
- Cancer, hémopathie
- Décollement cutané > 10 %
- Pouls > 120/min
- Bicarbonate < 20 mmol/l
- Urée > 10 mmol/l
- Glycémie > 14 mmol/l

| Score total | Estimation du risque de décès à la phase aigüe |
|-------------|--|
| 0-1 | 3 % |
| 2 | 12 % |
| 3 | 35% |
| 4 | 58% |
| >5 | 90% |

Figure 16 : Score SCORTEN (26)

Cette toxidermie rare (1 à 3 cas/1 000 000 d'habitants) peut-être d'origines diverses mais l'origine médicamenteuse est prépondérante (70 % des cas), néanmoins elle peut aussi être d'origine infectieuse, telle que l'infection à *Mycoplasma pneumoniae*.

Le seul moyen de poser ou d'exclure la composante allergique est de réaliser une exploration allergologique.

2 EXPLORATIONS ALLERGOLOGIQUES

Les différentes étapes du diagnostic d'une allergie sont : l'histoire clinique (signes, chronologie, contacts ultérieurs, comorbidités) et selon le type d'allergènes les tests cutanés, les tests de réintroduction et/ou la biologie peuvent être pratiqués.

2.1 Tests cutanés

2.1.1 Généralités

Le fait de mettre le sujet en contact cutané avec le(ou les) allergène(s) suspect(s) dans des quantités infimes et de manière sécurisée permet de mimer une potentielle réaction allergique.

Les allergènes testés sont très variés : aéroportés (pneumallergènes), alimentaires (trophallergènes), cosmétiques, médicamenteux, professionnels ou encore des venins d'hyménoptères (abeilles, guêpe du genre *Vespula* ou *Polistes*)....

Les tests cutanés sont réalisés afin d'affirmer, de confirmer, ou de réfuter une allergie suspectée, et leurs résultats conditionnent la prise en charge du patient : choix d'une alternative médicamenteuse, régime d'éviction dans le cadre des allergies alimentaires, désensibilisation par immunothérapie, ou encore la mise en place d'une trousse d'urgence. Sans cette exploration une personne peut être faussement étiquetée allergique ou à l'inverse ne pas être diagnostiquée.

Dans les deux situations, l'absence de diagnostic peut être lourde de conséquences.

Prenons l'exemple d'un adulte qualifié d'allergique à une certaine classe d'antibiotique en raison d'antécédents non documentés pendant l'enfance. En cas d'infection peu sévère, le choix des antibiotiques sera restreint et une autre classe d'antibiotique ayant un spectre plus large devra être choisie (par précaution), ce qui peut causer la sélection de bactéries multi-résistantes et leurs conséquences délétères.

A l'inverse, dans les situations les plus extrêmes, une allergie non diagnostiquée peut engager le pronostic vital.

Si le sujet est de nouveau en contact avec l'allergène ayant auparavant entraîné une réaction allergique (exemple : un médicament, un aliment...), alors les signes cliniques seront d'autant plus présents et importants, en raison de la mémoire immunitaire.

Il est donc important d'investiguer toute réaction ayant une clinique compatible avec une allergie. (8)

Les tests cutanés peuvent se faire à tout âge (dès le nourrisson), devant tout type de réaction allant de la rhinite au choc anaphylactique. Ils sont effectués en ville et à l'hôpital. Selon les recommandations de la société française d'allergologie de 2017, l'hospitalisation de jour n'est pas nécessaire pour tester les pneumallergènes, les trophallergènes, les venins d'hyménoptères et les médicaments lorsque les réactions développées ne sont pas graves (absence de toxidermie sévère, d'anaphylaxie modérée ou sévère).

En revanche concernant l'allergie alimentaire, au regard de la littérature, il semblerait que les jeunes enfants soient plus à risque de réactions générales lors des tests avec des aliments natifs. (26)

Dans ce cas, dans un souci de sécurité, les recommandations sont identiques à celles pour des antécédents de réactions sévères, une hospitalisation de jour est nécessaire afin d'avoir une surveillance rapprochée. (27)

Avant toute exploration cutanée, il faut suivre certaines précautions et des conduites sont à respecter :

- Un délai d'attente entre la réaction clinique et le test cutané est souhaitable afin d'éviter les faux négatifs. Une période réfractaire, appelée anergie (surtout après des réactions généralisées) peut apparaître suite à une puissante dégranulation des mastocytes.
Il n'y a pas de consensus sur le délai à respecter, il semblerait être de 3 semaines en cas d'allergie médicamenteuse et jusqu'à 8 semaines pour les allergies aux piqûres d'hyménoptères
- Les patients à risque : antécédents de réactions sévères, ou ayant une comorbidité cardiovasculaire ou respiratoire importante devront effectuer les tests dans le cadre d'une hospitalisation de jour
- Ne pas avoir d'infection le jour du test, ni de troubles cutanés (exemple poussée d'une urticaire chronique) qui pourraient altérer l'interprétation des résultats

- Au niveau médicamenteux, après avis médical :
 - Les bêtabloquants doivent être arrêtés 48 heures avant, de manière à ce que, si l'adrénaline doit être injectée en cas de réaction non contrôlée, elle puisse agir sur les récepteurs β et exercer son activité thérapeutique.
 - Les antihistaminiques et les médicaments ayant une composante antihistaminique significative (tels que les neuroleptiques, les antidépresseurs, certains hypnotiques...) doivent être suspendus afin d'éviter des résultats faussement négatifs par blocage de l'effet biologique de l'histamine.
Le délai entre la dernière prise de tel médicament et le jour des tests cutanés diffère selon les molécules en fonction de leur demi-vie d'élimination.
En pratique, il est admis un arrêt des antihistaminiques d'au moins 7 jours.
 - Les corticoïdes ayant une activité immunosuppressive et anti-inflammatoire doivent être stoppés en cas de réaction à médiation cellulaire (c'est-à-dire retardée).
Dans le cas d'un traitement aigu par glucocorticoïdes par voie orale, l'intervalle d'arrêt est de 1 semaine, ce dernier est prolongé à 3 semaines s'il s'agit d'un traitement au long cours.
En cas de prise de dermocorticoïdes, il ne doit pas avoir eu d'application au niveau de la zone testée depuis au moins 2 semaines. (28)
- En cas d'antécédent de réaction anaphylactique, aucun test ne doit être débuté avant la pose d'un cathéter veineux

Deux principaux tests cutanés existent : le prick-test et l'intradermoréaction (IDR). Chacun à sa technique et ses caractéristiques qui lui sont propres conditionnant leur utilisation en fonction de la clinique évoquée et de l'allergène suspecté.

2.1.2 Prick-test

En 1924, Lewis et Grant ont décrit pour la première fois cette technique, qui par la suite a été modifiée par Pepys dans les années 1970. Depuis ce temps, la technique n'a pas subi de grands changements mais a été standardisée, et des protocoles ont pu être élaborés grâce à l'analyse des données cliniques issues de la pratique. (29)

Le prick-test consiste à réaliser une effraction de l'épiderme, après avoir déposé l'allergène suspect sur la peau. En cas de sensibilisation, l'allergène va être reconnu par les IgE spécifiques présents à la surface des mastocytes tissulaires. Après le pontage des IgE, les mastocytes activés libèrent de nombreux médiateurs dont l'histamine.

La fixation de l'histamine sur ses récepteurs est responsable de la triade de Lewis (érythème, œdème et prurit), visible au niveau de la zone-test par une papule fugace.

Le prick-test est recommandé en première intention pour les réactions d'hypersensibilité immédiate médiée par les IgE.

Ce test cutané peut se réaliser même si les symptômes présentés par la personne ne sont pas cutanés car les mastocytes et les IgE sont ubiquitaires et n'ont pas de spécificité d'organe. (30).

La réalisation technique du test est la suivante :

1. **Faire une antiseptie de la zone cutanée testée**

La localisation peut être la face antérieure des avant-bras ou le dos qui sont des zones glabres et réactives. (29)

2. **Dépôt du (ou des) allergène(s) suspect(s)**

Les allergènes testés sont très variés : extraits commerciaux standardisés (allergies respiratoires et alimentaires), médicaments (sauf les cytotoxiques), produits natifs (dans le cadre des allergies alimentaires). (Cf. Figure 17, Figure 18)

Le dépôt de l'aliment frais ou congelé augmente la sensibilité du test, ils doivent être dans les mêmes conditions de cuisson que le repas ayant provoqué la réaction en raison de la dénaturation thermique des protéines. (29)

Les différents spots doivent être séparés de 3-4 cm.



Figure 17 : Batterie standard de pneumallergènes



Figure 18 : Aliments natifs testés pour évaluer la sensibilité aux légumineuses

3. **L'altération de l'épiderme** est réalisée soit à l'aide d'une aiguille hypodermique avec un angle de 45° par rapport à la peau soit à l'aide d'une aiguille standardisée type avec une pénétration perpendiculaire à la peau. (Cf. Figure 19, Figure 20)

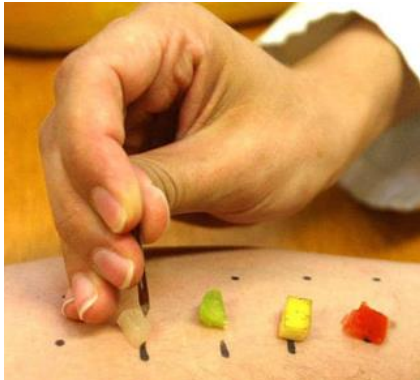


Figure 19 : Réalisation d'un prick-test à l'aide d'une aiguille standardisée



Figure 20 : Réalisation d'un prick test à l'aide d'une aiguille hypodermique

4. **La lecture** du test se fait dans les 15 minutes, ce délai ne doit pas être dépassé car la réaction locale étant fugace, en cas de dépassement l'interprétation sera erronée.

Un témoin positif est systématiquement testé sur la peau pour interroger la réactivité cutanée. Il s'agit soit du phosphate codéine à 9 % (qui active de manière aspécifique les mastocytes), soit du chlorhydrate d'histamine à 10 mg/mL.

Un témoin négatif est utilisé uniquement si tous les tests cutanés sont positifs, afin de repérer un dermographisme ou une peau très réactive à la réaction traumatique du test. Le choix de ce témoin est le diluant des extraits ou du sérum physiologique.

Selon les auteurs, un test est dit positif si la papule a un diamètre supérieur à 3 mm ou bien si sa taille est plus grande que la moitié de celle du témoin positif. Sachant que la réponse cutanée est variable selon les individus et n'est pas liée à la quantité d'histamine libérée, on retiendra la deuxième définition en se rapportant au témoin positif. (Cf. Figure 21)

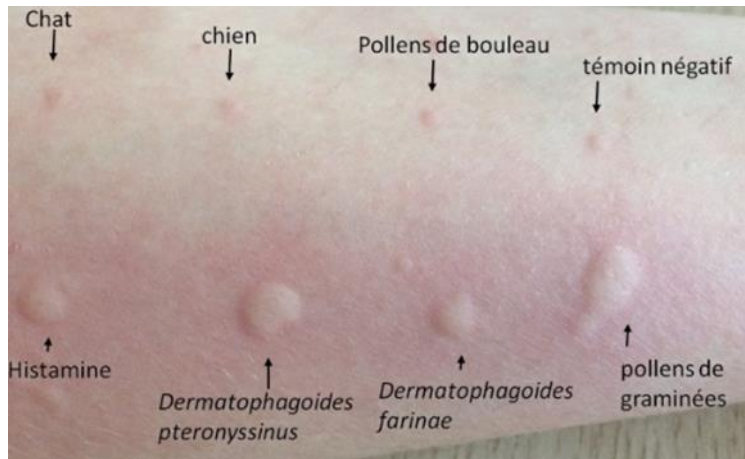


Figure 21 : Tests positifs aux acariens (*D. pteronyssinus*/*D. farinae*) et aux pollens de graminées

Les résultats peuvent être faussement positifs ou faussement négatifs.

Les faux négatifs sont possibles lorsque :

- Le délai d'arrêt des médicaments à composante antihistaminique n'a pas été respecté
- La partie technique du test a été défectueuse
- La quantité testée est trop faible
- L'allergie est provoquée par un métabolite d'un médicament (seul le test de provocation pourra mettre en évidence l'allergie telle l'allergie au paracétamol)
- Le patient a un âge extrême : nourrissons, jeunes enfants ou personnes âgées. La réactivité cutanée augmente de l'enfance à l'âge adulte et diminue dès l'âge de 50 ans.

Les causes probables des faux positifs sont dues à :

- Un mécanisme non allergique déclenché par un produit irritant ou histamino-libérateur tels que : les crevettes, les opiacés....
- Une peau réactive : urticaire, dermographisme
Dans ce cas de nombreux (voir la totalité) des tests induiront une réponse cutanée positive, et le témoin négatif devra être contrôlé.
- Des spots trop serrés, la réaction positive à un allergène peut s'étendre au niveau cutané au(x) test(s) négatif(s).

Le prick-test est reconnu par les sociétés savantes internationales comme la méthode de dépistage des allergies alimentaires et respiratoires.

Un prick-test positif indique une sensibilisation à un composant par la présence d'IgE spécifique mais le diagnostic d'allergie sera posé uniquement si le contact avec cet antigène induit des signes cliniques.

Pour les allergies respiratoires, en cas de test positif et de signes cliniques, la personne est reconnue comme allergique.

Des études prospectives ont décrit que 8 à 30 % de la population était sensibilisée (test cutané positif) au pollen de bouleau de manière asymptomatique, et seulement 30 à 60 % des personnes sensibilisées ont développé une allergie (signes cliniques) au bouleau. (23)

De même une personne vivant avec un chat est probablement sensibilisée aux poils de chat par la présence d'IgE (prick-test positif) étant donné les contacts fréquents, mais elle ne sera pas forcément allergique si elle n'est pas symptomatique.

Contrairement à l'allergie médicamenteuse, en allergie alimentaire les tests cutanés ont une mauvaise valeur prédictive positive. Par conséquent, pour éviter d'étiqueter un patient faussement allergique, un test cutané positif entraînera un test de réintroduction par paliers, en milieu sécurisé.

En revanche si le test est négatif et contredit la clinique, selon l'allergène incriminé, il faudra procéder à un test de provocation et/ou un test biologique par dosage d'IgE spécifique.

Concernant les allergies médicamenteuses et aux venins d'hyménoptères, les prick-tests sont effectués avec des dilutions croissantes en commençant par la plus haute. Un prick-test négatif invite au passage à une dilution supérieure, voir jusqu'à la substance pure à condition qu'elle ne soit pas irritante. Si la négativité du test persiste, le passage à une technique plus sensible, l'intradermoréaction sera permise et nécessaire afin d'augmenter progressivement le contact avec la substance. (28–30)

2.1.3 Intradermoréaction

L'IDR est la deuxième technique cutanée la plus utilisée, après le prick-test.

Elle a été décrite en 1908 par Charles Mantoux et normalisée ultérieurement. (29)

Contrairement au prick-test, le choix des allergènes est restreint du fait de la contrainte de la stérilité. Les substances doivent être obligatoirement stériles et peuvent être des produits standardisés (venins d'hyménoptères) ou des médicaments sous formes parentérales et/ou dilués dans du sérum physiologique stérile.

L'IDR consiste à injecter 0,05 mL de l'allergène dans le derme vascularisé à l'aide d'une seringue à tuberculine, en faisant un angle de 45° par rapport au plan cutané.

L'injection crée immédiatement une papule d'environ 3 à 5 mm de diamètre, qui doit être entourée dès son apparition afin d'avoir un repère pour la suite lors de la lecture du résultat. (Cf. Figure 22)



Figure 22 : Technique d'une IDR et lecture d'un test positif

D'après la littérature, il n'est pas nécessaire de faire un témoin positif.

Les critères de positivité diffèrent selon les auteurs, mais il est largement admis qu'une augmentation de plus de 3 mm de la papule par rapport à son diamètre initial et d'un érythème valident la positivité du test. (28)

La lecture immédiate se fait à 20 minutes.

La particularité de ce test est le fait de pouvoir explorer aussi bien l'hypersensibilité immédiate (humorale) que celle retardée (cellulaire).

Après avoir injecté l'allergène dans le derme, il peut être reconnu immédiatement par les IgE fixées sur les mastocytes et déclencher une réaction d'hypersensibilité immédiate et localisée au point d'injection dans un intervalle de 20 minutes.

Par ailleurs, l'allergène peut être phagocyté par les cellules dendritiques (cellules de Langerhans au niveau cutané) qui le présenteront aux lymphocytes T spécifiques au niveau des organes lymphoïdes secondaires par voie sanguine ou lymphatique. Les lymphocytes T ayant une spécificité d'organes (essentiellement les ganglions lymphatiques, les organes lymphoïdes associés aux muqueuses et la rate), la révélation sera plus lente et déclenchera une réaction retardée au point d'injection avec un infiltrat cellulaire.

L'IDR peut donc révéler une allergie immédiate avec une réaction positive observée dans les 20 minutes mais aussi une hypersensibilité retardée avec une réaction observée jusqu'à 7 jours plus tard.

En cas de clinique avec des symptômes retardés, une lecture à la maison devra être faite dans les 6 heures puis tous les jours pendant 7 jours. Elle consistera à observer la papule entourée, en

cas de rougeur ou d'une extension, le patient sera tenu d'entourer la réaction, de la décalquer à l'aide d'un scotch sur un papier et si possible de la prendre en photographie. (30)

Les IDR sont réalisées dans les suspicions d'allergies aux piqûres d'hyménoptères et allergies médicamenteuses à condition que les prick-tests soient négatifs pour toutes les dilutions testées.

Si l'IDR est moins spécifique que le prick-test, elle est en revanche plus sensible.

Pour avoir un test IDR positif, après un prick positif, il faut une concentration d'allergène jusqu'à 30 000 fois plus faible. (28)

De ce fait, il est important de respecter l'évolution croissante de la quantité d'allergène présenté, afin d'éviter tout risque de réaction systémique en commençant par les prick-tests avec des dilutions croissantes, en cas de négativité les IDR sont réalisées de manière crescendo en commençant par les fortes dilutions.

L'hypersensibilité retardée peut être explorée par les IDR, mais aussi par des patchs-tests. Le principe est de déposer l'allergène pur ou dilué sur la peau et recouvert par un patch. L'occlusion donne lieu à la diffusion de l'allergène à travers la couche superficielle de la peau. (Cf. Figure 23)

De nombreux allergènes peuvent être testés : cosmétiques, métaux, médicaments, conservateurs....

Dans la pratique, ce test est essentiellement utilisé lors d'allergie de contact (nickel, chrome...) et en allergo-dermatologie. (31)

S'il existe des batteries standards de patchs, directement prêt à l'emploi, des produits tels que les topiques peuvent aussi être appliqués à même la peau.

Les patchs sont placés au niveau du haut du dos ou bien directement sur la zone lésée en cas d'érythème pigmenté fixe. La lecture se fait de 72 heures jusqu'à 7 jours après la pose.

Les tests positifs seront le résultat d'un infiltrat cellulaire caractéristique de l'hypersensibilité de type IV. (32)



Figure 23 : Batterie standardisée de patchs-tests

Afin de résumer, les principes des différents tests cutanés, voici ci-dessous un tableau comparatif suivi d'un schéma explicatif.

Tableau VII : Comparaison prick-test/IDR (29)

| | Prick-test | IDR |
|--------------------------------------|--|---|
| Hypersensibilité explorée | HS I | HS I et IV |
| Clinique | Rhinite, urticaire, anaphylaxie, angioœdème | Exanthèmes, DRESS, NET |
| Zone de dépôt | Epiderme | Derme |
| Quantité d'allergène | Très faible | Importante |
| Allergène | Varié (aliments, médicaments, pneumallergènes...) | Stérile (médicaments, venins d'hyménoptères) |
| Lecture | Immédiate | Immédiate et retardée |
| Douleur | + | +++ |
| Simplicité | +++ | + |
| Sensibilité | + | ++ |
| Spécificité | ++ | + |
| Faux positif | Rare | Possible |
| Faux négatif | Possible | Rare |
| Risque de réaction systémique | Exceptionnel | Possible |

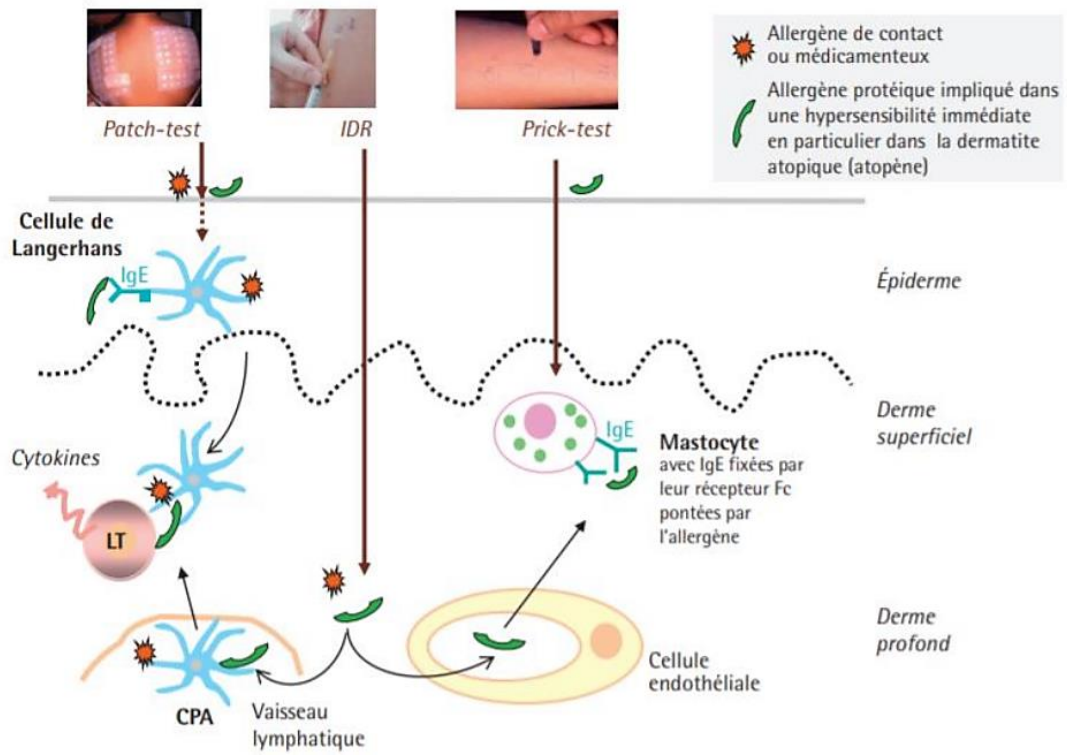


Figure 24 : Principes et mécanismes immunologiques des différents tests cutanés

2.2 Test de provocation

Comme vu précédemment, les tests cutanés sont pratiqués en première intention lorsqu'ils sont possibles car ils ont un bon rapport bénéfice/risque, réalisables en ville, et sont faciles à utiliser.

Néanmoins, si ces derniers sont négatifs ou impraticables, il est nécessaire de pratiquer un test de réintroduction par la voie naturellement sensibilisante (respiratoire, digestive, injectable).

En 2007, la Société française d'allergologie et d'immunologie clinique a publié des recommandations pratiques sur les tests de provocation en s'appuyant des publications des différentes sociétés savantes nord-américaine, européenne, et française d'allergologie d'immunologie et de pneumologie. (33)

Le test de provocation est incontestablement le « gold standard » pour le diagnostic de toute allergie quelle qu'elle soit.

Cependant, il est important de l'interpréter en fonction de l'anamnèse car il révèle une hypersensibilité, mais ne dit rien sur sa nature qu'elle soit allergique ou non (test positif en cas hypersensibilité non spécifique aux AINS).

Sa réalisation expose le patient à une quantité importante de la substance testée, ce qui entraîne un risque plus élevé de réaction systémique en cas de terrain allergique.

Les signes cliniques potentiellement provoqués par les tests cutanés, mais aussi de réintroduction sont de gravité variable : des éruptions cutanées bénignes, des symptômes respiratoires, voir des réactions anaphylactiques.

Le risque de réaction généralisée est très faible avec les tests cutanés, mais ce dernier n'est pas égal à zéro. Au regard des données disponibles, 0,7 % à 9 % des patients sensibilisés aux bêta-lactamines ont eu une réaction généralisée à la suite de tests cutanés. (34)

De ce fait, afin de minimiser le risque de réaction importante, d'autant plus présent chez la personne allergique qui aura une clinique de plus en plus sévère après chaque nouveau contact avec l'allergène, l'exploration allergique se réalise de manière sécurisée en exposant le patient à des doses progressives à l'allergène en cause, en commençant si possibles par les tests cutanés.

Les précautions d'emploi et les contre-indications des tests de provocation sont identiques à celles des tests cutanés, auxquelles s'ajoute une contre-indication supplémentaire qui est l'antécédent de réactions cutanées sévères ou une atteinte des organes, ainsi que le lieu de réalisation qui doit être en milieu hospitalier.

L'anaphylaxie n'est pas une contre-indication à la réalisation des tests de provocation, la balance bénéfique/risque sera étudiée et des mesures de sécurité supplémentaires seront appliquées. Le test devra se dérouler dans un milieu hospitalier, le patient ne devra pas être sous bêtabloquants depuis plus de 48 heures, une voie d'abord périphérique sera posée et le protocole de test commencera par des doses faibles.

Le test de provocation peut être fait selon différentes voies d'administration (orale, injectable, nasale...) et être employé dans différents types d'allergies. (33)

Nous allons détailler brièvement la place et les intérêts de ce test dans les allergies alimentaires, médicamenteuses, et respiratoires.

Le test de provocation oral (TPO) en allergie alimentaire a donné lieu à des recommandations françaises en 2006, ainsi qu'internationales en 2014. (35,36)

Il s'agit du test de référence pour poser le diagnostic de certitude d'allergie alimentaire.

Les tests cutanés à partir d'extraits ou d'aliments natifs ayant une mauvaise valeur prédictive positive (comme vu plus haut), leurs positivités indiquent uniquement une sensibilisation mais ne prédisent pas la répercussion clinique.

Le risque de sensibilisation à un aliment est élevé du fait des nombreux contacts avec ce dernier dans le cadre de l'alimentation. Cependant dans la majorité des cas, un phénomène de tolérance se met en place, ce qui permet d'être en contact avec l'aliment sans avoir de réactions d'hypersensibilité.

Il s'avère que plus la taille de la papule du Prick-test est grande, plus la probabilité d'être allergique à un aliment est élevée.

En conclusion, à la suite d'une clinique compatible avec l'allergie, d'une réalisation de test cutané, pour être déclaré(e) allergique à un aliment il faut un TPO positif.

Cette épreuve d'exploration est utile pour détecter ou exclure les allergies croisées, par exemple en cas d'allergie à la noix de pécan, l'allergie peut s'étendre à l'ensemble ou à une partie de la famille des fruits à coque.

Seul le TPO permettra de délimiter l'étendue de l'allergie au sein de la famille et dictera le comportement alimentaire à adopter par la suite.

En plus d'être un outil diagnostique, le TPO permet d'évaluer la dose réactogène (plus petite dose qui induit une réaction) qui est importante à connaître pour la suite de la prise en charge. En fonction de la dose seuil, il pourra être nécessaire de mettre en place un régime d'éviction strict ou non, une immunothérapie pour la désensibilisation ou encore un projet d'accueil individualisé adapté chez l'enfant. (35)

En allergie médicamenteuse, le test de provocation peut se faire par voie orale, injectable ou inhalé tout dépend de la voie de sensibilisation (il est possible d'être allergique au paracétamol par voie veineuse mais non par voie orale).

Le test de provocation est effectué afin d'investiguer une suspicion d'allergie médicamenteuse, ou bien, de rechercher une alternative en cas d'allergie prouvée à une molécule ou à une classe médicamenteuse.

Les performances des tests cutanés et les caractéristiques des molécules testées conditionnent le protocole d'investigation.

Lorsque les tests cutanés ont une bonne valeur prédictive positive et sont positifs, le diagnostic d'allergie est posé sans la nécessité d'aller jusqu'au test de réintroduction.

C'est notamment le cas des allergies aux sels de platine, aux bêta-lactamines, aux curares....

En revanche pour les molécules dont les tests cutanés ont une mauvaise valeur prédictive positive, ou si ces derniers sont négatifs ou bien non réalisable, un test de provocation avec des doses adaptées et croissantes sera requis pour infirmer ou exclure le diagnostic d'allergie.

Contrairement aux prick-tests et aux IDR, lors de l'administration, certains médicaments sont transformés en un (ou des) métabolite(s) qui peuvent être immunogènes.

Dans ces situations seul le test de provocation aura une valeur diagnostic. A l'instar de l'allergie aux sulfamides, la métabolisation hépatique par les cytochromes est nécessaire pour la formation de substances immunogènes à l'origine de l'allergie. (27,37)

Concernant les allergies respiratoires, les prick tests ont une place majeure dans le diagnostic, et sont souvent réalisés à partir d'une batterie standard.

Ils ont une bonne sensibilité et valeur prédictive positive, leurs bonnes capacités à détecter les allergies aéroportées, permet d'éviter la réalisation plus contraignante et risqué du test de provocation.

Toutefois le test de réintroduction reste essentiel en cas de contradiction entre les tests cutanés et les symptômes rapportés, ainsi que dans le cadre des allergies professionnelles (coiffure, agroalimentaire, bâtiment...). (27)

2.3 Bilan biologique

En 2005, la Haute Autorité de Santé a publié un rapport relatif aux indications du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques. (38)

Depuis ces recommandations, l'amélioration des connaissances dans le domaine de l'allergie d'une part, et les progrès en biologie d'autre part, ont modifié l'exploration de certaines allergies avec notamment un recours de plus en plus fréquent à la biologie moléculaire.

Le choix et les pratiques ayant évolué, la société française d'allergologie a décidé d'élaborer des nouvelles recommandations françaises concernant les allergies alimentaires, aux médicaments, respiratoires et aux piqûres et morsures d'arthropodes. (39–42)

Dans la démarche d'exploration allergologique, la biologie a plusieurs utilités :

1. Démontrer ou exclure une sensibilisation Ig-E médiée à un allergène
2. Caractériser un allergène à l'échelle moléculaire afin de prédire la sévérité de la réaction et le risque de réactions croisées
3. Evaluer la sévérité clinique d'une réaction allergique par recherche des signes de gravités (cf. Figure 13)

Les tests utilisés sont :

- **Des tests sériques**
 - Dosage d'IgE totales
 - Dosage IgE spécifiques (tests multi-allergéniques ou unitaires à partir d'extraits allergéniques ou d'allergènes moléculaires)
 - Dosage plasmatique de la tryptase et de l'histamine
- **Des tests cellulaires** : test d'activation des basophiles (TAB)

Le principal avantage, par rapport aux tests in vivo (tests cutanés, test de provocation) est leurs sécurités dans le sens où il n'y a pas de risque de réaction locale ou systémique, pas de contre-indications, ni d'exigence d'arrêts médicamenteux pour l'exploration.

Néanmoins, les tests biologiques sont placés en seconde intention après les tests cutanés car ils ont les inconvénients d'être peu sensibles et plus coûteux.

Comme les tests cutanés, ils ne permettent pas de diagnostiquer une allergie.

De ce fait, ils sont réservés aux situations pour lesquelles les tests cutanés sont impossibles (pas de médecin allergologue disponible, absence d'extrait allergénique) ou ininterprétables (peaux hyper ou a-réactives) afin d'investiguer la piste de sensibilité. (41)

Dans la suite de cette partie, les tests vont être présentés avec leurs principes, leurs utilités cliniques, ainsi que leurs limites.

❖ Dosage IgE

Les Ig-E sont les sous-types d'immunoglobulines les moins fréquentes dans le sang, avec des quantités de l'ordre de 50 à 100 ng/L.

Le dosage des IgE totale n'a pas d'utilité diagnostic, le dosage des Ig-E spécifiques est plus contributif.

De la même manière qu'avec les tests cutanés, la mise en évidence d'IgE révèle une sensibilisation mais ne dit rien sur les conséquences cliniques (allergique ou non).

La recherche de ce type d'anticorps nécessite des techniques précises étant donné que les quantités (potentiellement) présentes sont très faibles.

En pratique, c'est un dosage immunologique par fluorescence (FEIA : Fluorescent Enzymatic ImmunoAssay) qui est utilisé.

Cette technique consiste à fixer l'allergène sur une plaque solide, après contact avec le sérum du patient, si des Ig-E spécifiques de l'antigène sont présentes, elles sont retenues sur le support en formant un complexe antigène-anticorps (Ag-Ac).

Pour mettre en évidence cette réaction, un anticorps secondaire reconnaissant le fragment constant des IgE, conjugué à une enzyme est ajouté. Après métabolisation de son substrat une fluorescence quantifiable par un appareil apparaît. (Cf. Figure 25)

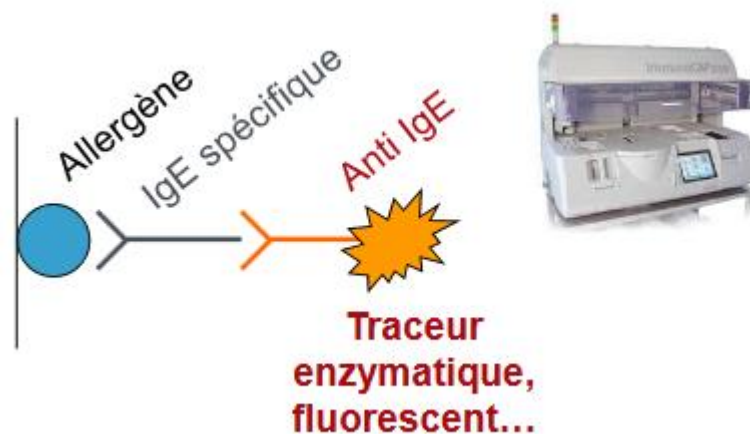


Figure 25 : Dosage immunologique par fluorescence (10)

Les tests de dosage d'Ig-E spécifiques peuvent être multi-allergéniques ou unitaires.

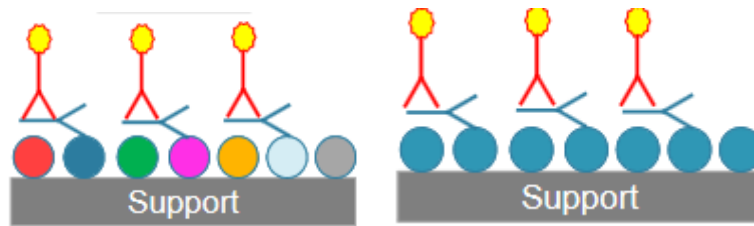


Figure 26 : Test multi-allergénique (à gauche) vs test unitaire (à droite)

Les tests multi-allergéniques sont des tests qualitatifs de dépistage où plusieurs allergènes différents sont fixés sur un seul support.

La présence d'une fluorescence indique un test positif, c'est-à-dire une sensibilisation à un ou plusieurs allergènes testés mais ne précise pas le(s)quel(s).

A l'inverse, un test multi-allergénique négatif n'exclut pas une sensibilisation (ou une allergie) à une substance car c'est un test peu sensible et les résultats dépendent des allergènes testés.

Ce type de test est prescrit lors de la recherche d'un allergène en cas d'histoire peu documenté ou complexe.

Les tests unitaires sont des tests quantitatifs, où un seul et unique allergène est fixé sur la plaque. Un dosage d'Ig-E spécifique élevé indique une sensibilisation mais n'est pas relié à la sévérité d'une probablement réaction allergique.

Toute substance peut être un allergène potentiel, que ce soient de petites molécules telles que des médicaments qui se comportent comme des haptènes (substance non immunogène à elle seule) ou bien de grandes molécules composées de plusieurs protéines.

Lorsqu'une personne est dite sensibilisée, voir allergique, à une substance (exemple : au chat) en réalité elle est sensibilisée à un ou plusieurs composants allergisants de la substance (certains composants protéiques issus du chat). (Cf. Figure 27)

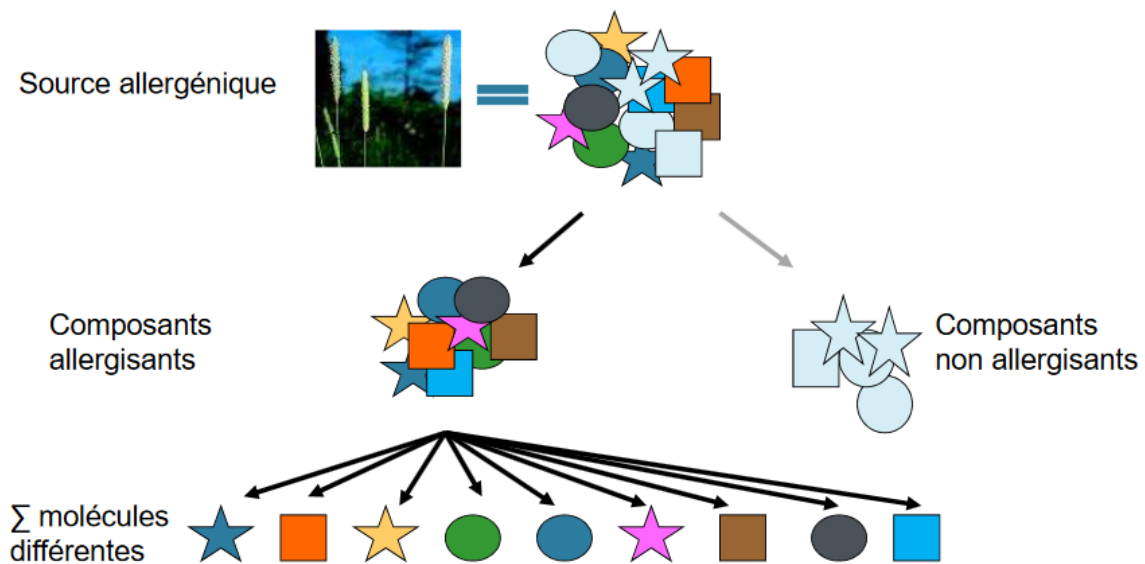


Figure 27 : Diversité des composants à partir d'une source allergénique

Les tests multi-allergéniques ou unitaires sont réalisés à partir d'extraits allergéniques ou d'allergènes moléculaires.

Les extraits allergéniques contiennent un ensemble de composants allergisants et non allergisants. Ils manquent de sensibilité et de spécificité.

Les allergènes moléculaires peuvent être natifs c'est-à-dire issus de la source allergénique naturelle, ou bien recombinants provenant de la synthèse par biotechnologie.

Les allergènes moléculaires ont connu un plein essor ces quinze dernières années.

La connaissance du composant moléculaire reconnu par le système immunitaire est importante dans certains types d'allergie afin d'appréhender les éventuelles réactions croisées et de prédire la sévérité clinique de la réaction.

Leur utilisation est au service de la médecine de précision personnalisée, notamment dans le domaine de l'allergie alimentaire.

La mise en évidence d'une allergie à des molécules thermostables (tels qu'à la tropomyosine des crustacés, ou l'ovomucoïde de l'œuf) ou à des protéines de stockages (pour les allergies aux légumineuses et aux fruits à coques) est un signe de sévérité de l'allergie.

De ce fait après avoir diagnostiqué certaines allergies, un bilan plus spécifique à l'échelle moléculaire peut être demandé afin de guider la démarche diagnostique et d'adapter les conséquences cliniques (traitements, comportements...).

Ainsi, en cas d'allergie à l'arachide prouvée, il est intéressant de doser des IgE spécifiques anti PR-10 (protéines de stress).

Lorsque cette protéine est le (ou l'un des) composant(s) allergénique(s) responsable(s) de l'allergie, elle est associée à des réactions croisées avec la pomme, le kiwi, la noisette et le pollen de bouleau et restreinte aux aliments crus. (43)

En allergie médicamenteuse, le recours aux dosages des Ig-E spécifiques est rare puisqu'il y a peu de tests disponibles. De plus, ces tests sont très peu sensibles puisque les médicaments ayant une petite structure moléculaire ont peu de sites de liaison à l'épitope contrairement aux protéines. (10, 12, 40)

❖ Dosage plasmatique de la tryptase et de l'histamine

La tryptase et l'histamine sont des médiateurs préformés libérés notamment mais non exclusivement lors des réactions d'hypersensibilités allergiques immédiates. (Cf. Figure 28) Leur dosage est réservé essentiellement en cas d'anaphylaxie pour confirmer la dégranulation des basophiles et mastocytes, et exclure les infections ou le choc cardiogénique.

La tryptase est un médiateur spécifique des mastocytes tissulaires. Lors d'une allergie Ig-E médiée, elle atteint son pic plasmatique au bout de 1 heure. Le dosage de la tryptase peut être réitéré à distance de la réaction pour connaître son niveau basal et permet parfois la détection d'une mastocytose (prolifération anormale de mastocytes).

L'histamine peut aussi être dosée, tout comme la tryptase elle provient des granules des mastocytes mais aussi des basophiles. Elle a une cinétique plus précoce que la tryptase et a la limite d'avoir un dosage plus difficile, ce qui rend son dosage plus rare. (41)

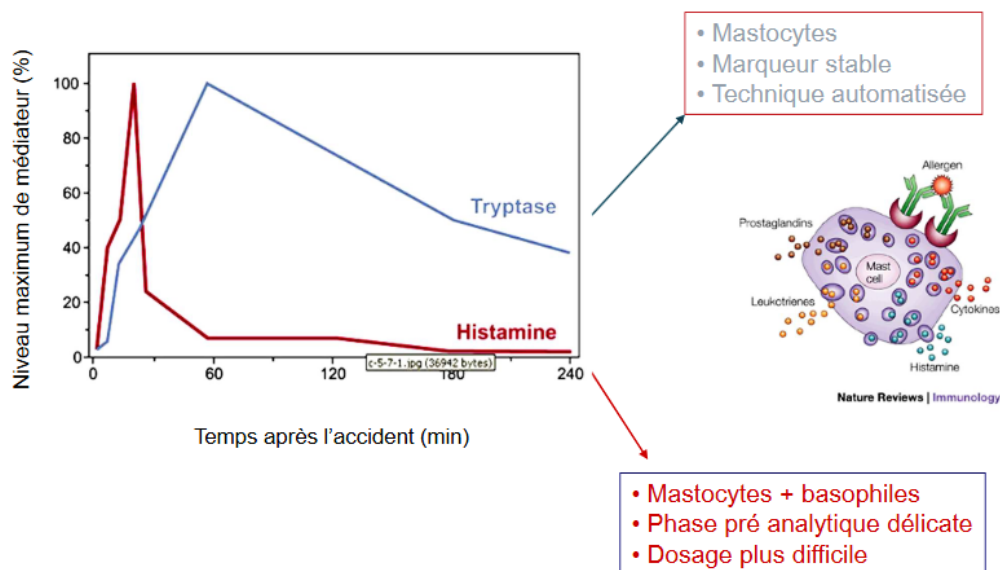


Figure 28 : Dosage de la tryptase et de l'histamine après une réaction allergique (10)

❖ Test d'activation des basophiles

Comme vu précédemment, une sensibilisation n'est pas suffisante pour porter le diagnostic d'allergie, pour cela il faut que la sensibilisation induise une réaction cellulaire des mastocytes, des basophiles, ou des lymphocytes.

Les tests cutanés positifs témoignent de la réponse des mastocytes tissulaires visible in vivo par la présence d'une papule.

Le test de dégranulation des basophiles sanguins est réalisé in vitro, sans risques de réactions secondaires, à partir d'un échantillon de sang frais et dans des laboratoires spécialisés.

Le principe est le suivant (cf. Figure 29) : le sang est mis en contact avec l'allergène suspect sous forme soluble, si les Ig-E spécifiques de l'allergène sont à la surface des basophiles, après leur pontage, ils provoqueront l'activation des basophiles et leurs dégranulations.

La dégranulation par fusion de la membrane des granules avec la membrane du basophile induit l'apparition d'un marqueur à la surface cellulaire : le CD63. (43)

Cette molécule, témoin de la reconnaissance spécifique de l'allergène sera détectée par cytométrie de flux grâce à un anticorps anti-CD63, marqué par un fluorochrome.

Par ailleurs, l'histamine libérée peut être dosée dans le surnageant.

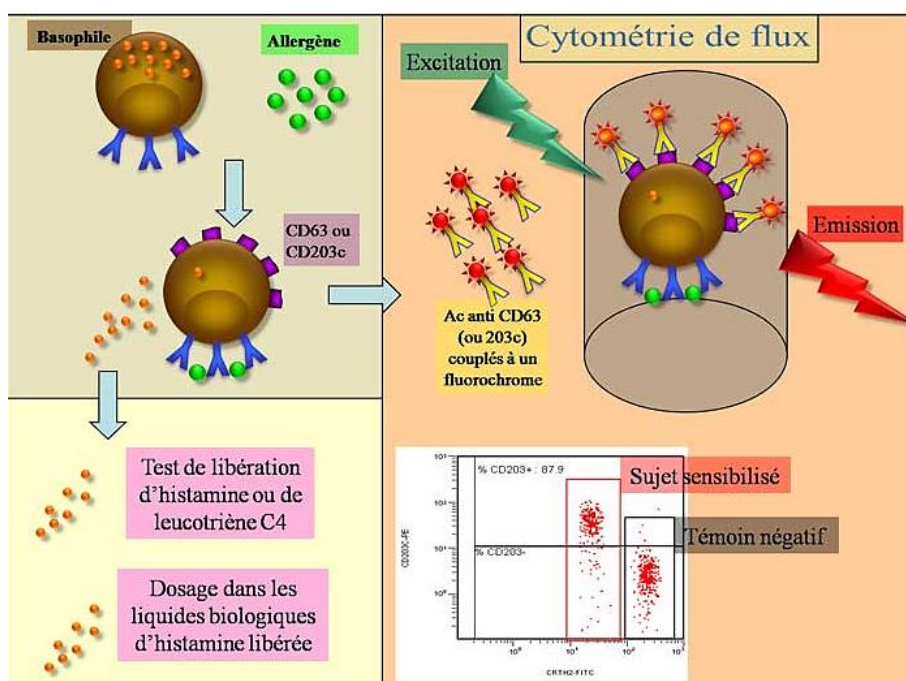


Figure 29 : Principe du test d'activation des basophiles (45)

Ce test est peu sensible et nécessite un matériel adapté et un antigène soluble.

De ce fait, il peut être une bonne alternative au test cutané en cas de risque de réaction importante et lorsque l'investigation est primordiale. (11)

3 TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES DE LA CRISE ALLERGIQUE

Bien qu'il existe des traitements de la crise allergique, le traitement le plus efficace reste celui de l'éviction de l'allergène qui est plus ou moins facile, selon sa nature.

En allergie alimentaire, l'éviction dépend de la dose réactogène et de la forme immunogène (crue ou cuite) et peut aller jusqu'à un régime strict avec une éviction totale de l'aliment, y compris à l'état de trace.

En allergie médicamenteuse, l'allergie doit être notifiée dans le dossier médical, à la pharmacie, et la personne doit toujours avoir sur elle une carte d'identité d'allergie.

En allergie respiratoire, il est plus difficile d'éviter le contact mais il peut être limité par des mesures comportementales, par exemple avec le port de lunettes et/ ou de masque.

En cas d'allergie aux pollens, l'habitation doit être aérée le matin car la quantité de pollen augmente avec le soleil et vent, et la rosée du matin empêche leurs diffusions dans l'air. Les sorties à l'extérieur sont à limiter en cas de vent et de pics polliniques, et doivent être suivies d'un lavage des vêtements, des cheveux, nasal et ophtalmique.

A la suite d'une première réaction allergique, il sera primordial de consulter un allergologue afin d'identifier l'allergène responsable, et si besoin d'instaurer un traitement, d'urgence ou chronique, voire de commencer un traitement par immunothérapie spécifique (aussi appelé désensibilisation).

Lors d'une crise d'allergie, le traitement administré est un traitement symptomatique et non curatif. Le choix des traitements de la crise immédiate dépend des symptômes ainsi que de leurs gravités. (Cf. Tableau VIII)

Tableau VIII : Prise en charge thérapeutique en fonction des grades de sévérité selon Ring et Messmer (44)

| Grades | Symptômes | Traitements |
|--------|---|--|
| I | Signes cutanéomuqueux isolés | Antihistaminiques per os ± corticoïdes per os (si œdème) |
| II | Atteinte multiviscérale modérée Signes cutanéomuqueux ± Hypotension, tachycardie ± Toux, dyspnée ± Signes digestifs | Antihistaminiques per os + Corticoïdes per os ± β2-mimétique (type salbutamol) si dyspnée |
| III | Atteinte mono ou multiviscérale sévère ± Collapsus cardio-vasculaire/ troubles du rythme/ tachycardie/ bradycardie ± Bronchospasme ± Signes digestifs | Adrénaline IM ou IV ± soins de réanimation |
| IV | Arrêt cardiaque et/ou respiratoire | |

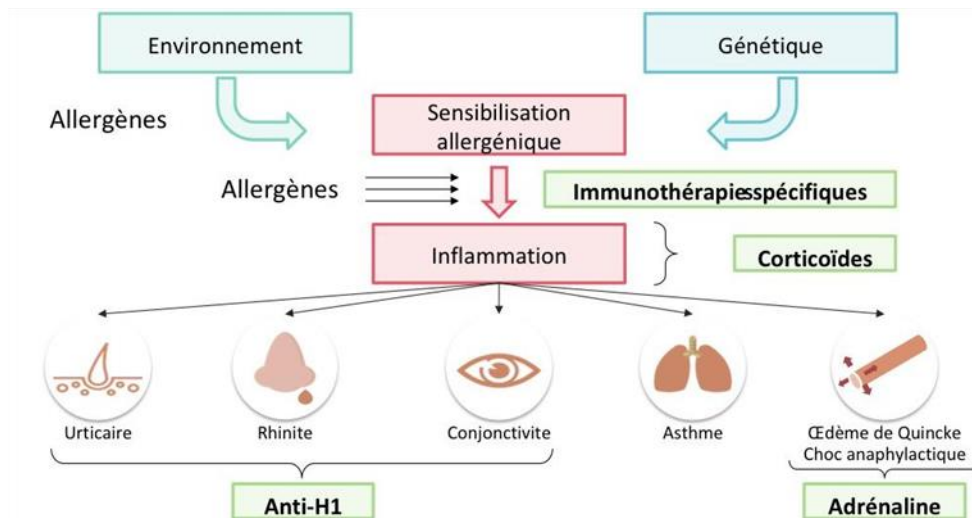


Figure 30 : Cibles des traitements symptomatiques dans l'hypersensibilité immédiate (47)

Pour inhiber la phase retardée de l'hypersensibilité immédiate et en cas d'hypersensibilité retardée, au regard de leurs propriétés anti-inflammatoires et immuno-modulatrices, les corticoïdes sont le traitement de choix.

3.1 Antihistaminiques

L'histamine est synthétisée dans de nombreuses cellules grâce à la présence d'une enzyme qui réalise une décarboxylation de l'histidine (un acide aminé). En revanche, elle n'est stockée que dans les granules des mastocytes tissulaires et des basophiles circulants.

Les récepteurs à l'histamine sont des récepteurs transmembranaires couplés à des protéines G. Il existe 4 sous-types de récepteurs (H1, H2, H3, H4) ayant des localisations, des protéines G et des effets biologiques spécifiques. (Cf. Tableau IX)

Tableau IX : Synthèse des effets de l'histamine (15, 48)

| Sous-types | Protéine G | Localisations | Effets |
|------------|--|--|--|
| H1 | Gq Stimulation phospholipase C | Muscles lisses | Bronchoconstriction |
| | | Endothélium (++) | Vasodilatation (œdèmes, hypotension) |
| | | Cellules nerveuses | Douleur Démangeaisons |
| | | SNC | Etat de veille |
| | | Cellules immunitaires | Recrutement cellulaire, immunomodulation |
| | Glandes exocrines | Sécrétions des glandes exocrines (lacrymales, salivaires) et de la motilité intestinale | |
| H2 | Gs Stimulation adénylate cyclase | Endothélium (+) | Vasodilatation (œdèmes, hypotension) |
| | | Estomac | Sécrétion gastrique |
| | | Myocarde | Accélération cardiaque |
| H3 | Gi/o Inhibition adénylate cyclase | SNC | Inhibition de la libération de neurotransmetteurs |
| H4 | Gi/o Inhibition adénylate cyclase | Cellules hématopoïétiques | Différenciation, prolifération |

Bien que seront développées que les propriétés antiallergiques médiées par les récepteurs H1, il existe d'autres médicaments antihistaminiques sur le marché avec des indications différentes selon le sous-type de récepteur ciblé :

- Anti-H2 (cimétidine, famotidine, ranitidine) : anti-sécrétoires gastriques en cas de reflux gastrique ou d'ulcère
- Anti-H3 (pitolisant, Wakix®, Ozawade®) : dans le traitement de la narcolepsie (45)
- Anti-H4 : pas de molécules à ce jour

Les récepteurs à l'histamine sont en équilibre entre une forme active et une forme inactive, autrement dit, même en l'absence d'histamine le récepteur est stimulé.

Les antihistaminiques H1 se fixent de manière réversible sur les récepteurs sous forme inactive et empêchent leur isomérisation en forme active.

De fait, d'un point de vue pharmacologique, ce sont des agonistes inverses et non des antagonistes (erreur souvent commise).

En effet, ils induisent une inactivation des récepteurs, contrairement aux antagonistes qui eux permettent de maintenir une activité constitutive. (Cf. Figure 31)

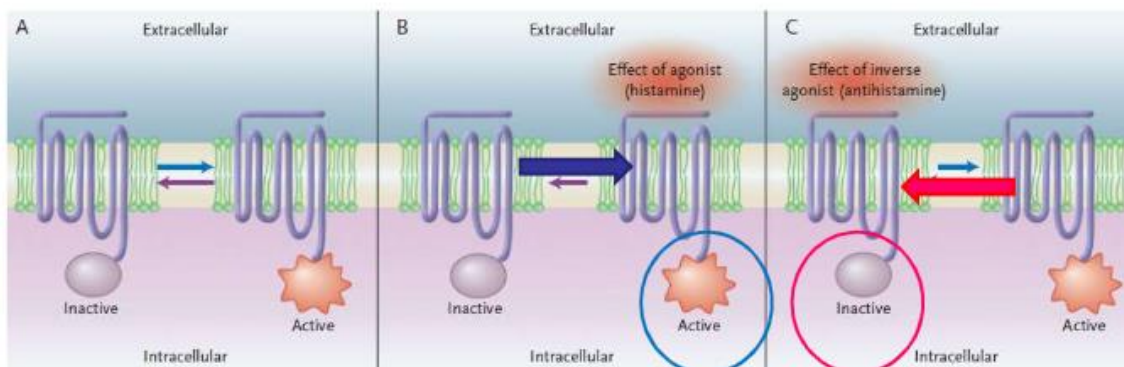


Figure 31 : Formes active/inactive des récepteurs à l'histamine (49)

A : état basal, B : effet d'un agoniste, C : effet d'un antagoniste inverse (ex : cetirizine)

Le déplacement de l'équilibre vers la forme inactive persiste quelque temps même après l'arrêt de l'antihistaminique, ce qui explique la nécessité d'arrêter les antihistaminiques minimum 7 jours avant les tests cutanés.

Pour être reconnu par les récepteurs H1, les agonistes inverses ont une structure similaire à l'histamine car on retrouve dans les 2 molécules le groupement éthylamine -C-C-N-. (46)

(Cf. Figure 32)

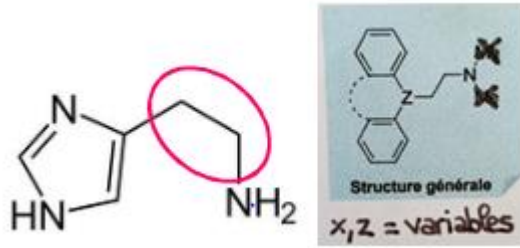


Figure 32 : Analogie structurale entre l'histamine (à gauche) et un antihistaminique (à droite)

Les effets thérapeutiques des antihistaminiques utilisés lors de la crise allergique proviennent de leurs actions sur les récepteurs H1.

Au niveau cutané, ils inhibent la triade de Lewis (papule, érythème, prurit).

Concernant les muqueuses, ils diminuent les sécrétions nasales (rhinorrhées) et oculaires (larmoiements).

En revanche au niveau bronchique, l'effet bronchodilatateur est faible car l'histamine n'est pas le médiateur majoritaire qui entraîne la bronchoconstriction. (47)

Par ailleurs les antihistaminiques ont une composante anti-inflammatoire non négligeable mais pas aussi importante que les glucocorticoïdes.

Cette propriété provient de l'inhibition de l'activation de NFκB, un facteur de transcription des gènes codant pour des molécules pro-inflammatoires et des molécules d'adhésion impliquées dans le recrutement cellulaire par chimiotactisme. (Cf. Figure 33)

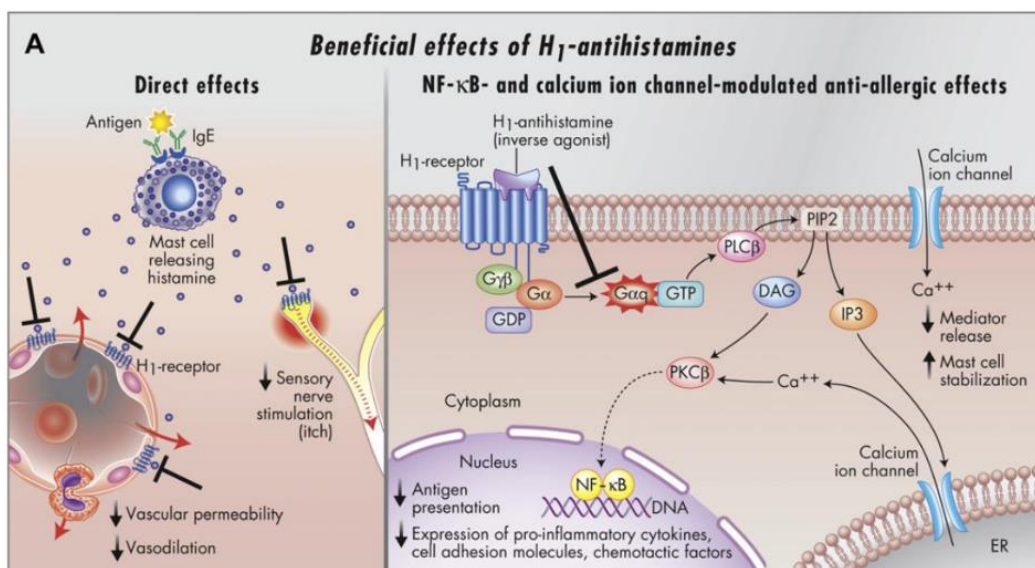
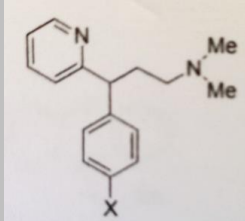
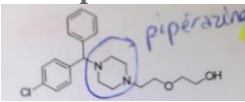
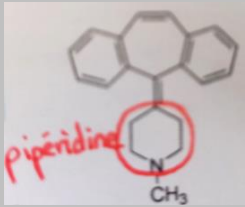
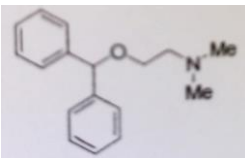
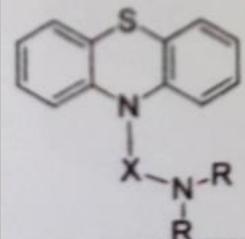


Figure 33 : Actions des antihistaminiques au niveau cellulaire (49)

Les antihistaminiques H1 sont classés selon leur ordre d'apparition (1^{ère} et 2^{ème} génération), ainsi que par famille selon leur structure chimique. (Cf. Tableau X)

Tableau X : Classification chimique des anti-H1 per os disponibles sur le marché en 2022 (48, 50)

| Classes chimiques | Anti-H1 1 ^{ère} génération | Anti-H1 2 ^{ème} génération |
|--|--|--|
| <p>Alkylamines</p>  | <p>Dexchlorphéniramine, Polaramine® (énantiomère S de la chlorphéniramine) Chlorphéniramine, Humex Rhume®</p> | |
| <p>Pipérazines</p>  | <p>Hydroxyzine*, Atarax® <i>*Anxiolytique, hypnotique</i></p> | <p>Cétirizine, Zyrtec® (métabolite de l'hydroxyzine) Lévocétirizine, Xyzall® (énantiomère R de la cétirizine)</p> |
| <p>Pipéridines</p>  | <p>Cyproheptadine, Periactine® Kétotifène, Zaditen®</p> | <p>Bilastine, Bilaska®, Inorial® Fexofénadine, Telfast® Ebastine, Kestin®</p> <p>Mizolastine, Mizollen® Desloratadine, Aeries® (métabolite de la rupatadine et de la loratadine) Loratadine, Clarityne® Rupatadine, Wystamm®</p> |
| <p>Ethanolamines</p>  | <p>Doxylamine*, Donormyl® <i>*Anti-nauséeux, hypnotique</i> Diphenhydramine*, Nautamine® Dimenhhydrate* (= diphenhydramine + chlorothéophiline), Mercalm ® <i>*Maux des transports</i></p> | |
| <p>Phénothiazines</p>  | <p>Méquitazine*, Primalan® Prométhazine*, Phenergan® Alimémazine*, Théralène® <i>*hypnotiques</i></p> | |

En 1942, le premier antihistaminique à avoir été commercialisé est l'Antergan® qui a inauguré les antihistaminiques de 1^{ère} génération.

Etant lipophiles et de petit poids moléculaire, ils franchissent la BHE et se fixent sur les récepteurs H1 centraux postsynaptiques provoquant une somnolence, une baisse de la vigilance et une altération de la mémoire.

L'altération de l'état de veille est signalée sur les boîtes de médicaments par le pictogramme suivant :



Cet effet secondaire a donné lieu par la suite à des indications à certaines molécules en tant que sédatifs : l'hydroxyzine (Atarax®), la doxylamine (Donormyl®), la méquitazine (Primalan®), la prométhazine (Phenergan®) et l'alimémazine (Théralène®).

Cependant, ces hypnotiques ne doivent pas être utilisés de façon anodine car ils ne sont pas dénués d'effets indésirables (voir plus bas) et sembleraient diminuer l'apparition du sommeil profond, qui est le sommeil réparateur.

Par ailleurs, ils sont faiblement sélectifs des récepteurs H1 car au niveau du récepteur, ils ont une interaction avec un acide aminé, le tryptophane, qui est souvent retrouvé dans d'autres récepteurs couplés aux protéines G : récepteurs muscariniques, α -adrénergiques et sérotoninergiques.

Ainsi leur faible sélectivité est à l'origine des effets secondaires suivants :

- **Effets atropiniques, anticholinergiques** : mydriase, troubles de l'accommodation, sécheresse buccale, nausée, constipation, rétention urinaire et tachycardie réflexe
- **Effets anti-sérotoninergiques** : augmentation de l'appétit et du poids (plus prononcé avec la cyproheptadine) (48)
- **Effets anti-adrénergiques** : hypotension orthostatique par vasodilatation périphérique
- **Toxicité cardiaque** : le blocage des courants ioniques cardiaques et l'effet atropinique augmentent le risque d'arythmie, d'augmentation du QT et le risque de torsade de pointe

L'ensemble des effets indésirables décrits s'appliquent à toutes les molécules de 1^{ère} génération, et un risque de photosensibilisation est présent uniquement pour la famille des phénothiazines : Primalan®, Phenergan®, Théralène®.

En consultant le Vidal, les contre-indications et des interactions médicamenteuses rencontrées avec ces anciens antihistaminiques résultent de leur faible sélectivité et leurs effets sur le SNC.

Les contre-indications sont :

- Les troubles uréthro-prostatiques et le glaucome (en raison des effets atropiniques)
- En cas de facteurs d'allongement du QT (médicaments augmentant le QT, hypokaliémie, troubles cardiaques...)

Il est déconseillé de prendre de l'alcool, en raison d'un risque augmenté de confusion et de somnolence.

Les interactions médicamenteuses sont à prendre en compte avec les médicaments ayant des composants anticholinergiques et inhibiteurs du SNC.

Les effets indésirables, les contre-indications et les interactions doivent être respectés par le prescripteur d'une part, et par le pharmacien d'autre part lors de la dispensation. Certains antihistaminiques sont sur prescription médicale facultative, une attention particulière et supplémentaire doit être portée au comptoir, afin d'éviter les mésusages, et les risques d'iatrogénie.

Dans les années 1980, en raison de la toxicité des antihistaminiques de 1^{ère} génération et de leurs effets secondaires, une nouvelle génération d'antihistaminiques H1 (ceux de 2^{ème} génération) est arrivée sur le marché.

Leur structure chimique est proche de la Cyproheptadine (1^{ère} génération) et a été améliorée pour être plus sélective, dépourvue d'effets indésirables et avoir une demi-vie plus longue permettant une seule prise par jour. (46)

Contrairement aux antihistaminiques de 1^{ère} génération, ceux de 2^{ème} génération ne franchissent pas la BHE à dose standard.

En effet, ce sont des substrats de la protéine de transport, la P-gp, présente à la face apicale des cellules endothéliales et qui empêche le passage de substances dans le système nerveux central. (49)

De ce fait, cette nouvelle génération ne se fixe pas (ou très peu) sur les récepteurs histaminiques centraux, et n'induit pas de somnolence.

Sur le conditionnement secondaire de ces médicaments le pictogramme de risque pour la conduite est celui de niveau 1 :



Deux exceptions existent dans cette génération : la fexofénadine qui n'a pas de prudence nécessaire, et la mizolastine avec un niveau de prudence plus élevé de niveau 2.

Etant efficaces, et ayant pas (peu) d'effets indésirables, l'EAACI autorise à multiplier les doses d'antihistaminiques de 2^{ème} génération jusqu'à 4 lors d'une urticaire chronique spontanée. Cette posologie est hors AMM. (50)

À ces doses, des effets sur le SNC tels que la somnolence, la confusion sont plus fréquents, sauf pour la fexofénadine qui ne franchit pas la BHE.

Les antihistaminiques peuvent être formulés par voie topique (cf. Tableau XI) avec les avantages d'avoir une action rapide (quelques minutes vs environ 1 heure pour les antihistaminiques per os), et peu d'action systémique donc peu d'effets indésirables. Cependant leur demi-vie d'élimination courte contraint à renouveler fréquemment leurs administrations.

Tableau XI : Antihistaminiques par voie topique

| | Principes actifs | Exemples de spécialités |
|------------------------------------|--|---|
| Crème | Prométhazine Méfénidramium méthylsulfate Isopenthidyl chlorhydrate | Phenergan® Onctose® Apaisyl®, Sedermyl® |
| Solution/ suspension nasale | Azélastine | Allergodil® Dymista® (+fluticasone) |
| Collyre | Azélastine Kétotifène Lévocabastine | Allergodil® Zalerg®, Monoketo® Levofree®, Allergiflash® |

3.2 Corticoïdes

Les antihistaminiques soulagent les signes cutanéomuqueux secondaires à la dégranulation d'histamine pendant la phase immédiate de l'hypersensibilité immédiate.

En revanche, en cas d'œdème important ou d'hypersensibilité retardée, les mécanismes mis en jeu (infiltrats cellulaires, néo-synthèses de molécules) et la présence d'une inflammation importante requièrent l'utilisation des corticoïdes qui sont des anti-inflammatoires puissants.

Malheureusement, en raison de leurs mécanismes et de leur délai d'action (3 à 24 heures), les glucocorticoïdes ne sont pas un traitement d'urgence.

En cas d'anaphylaxie, l'adrénaline est à utiliser en première intention sans délai.

De ce fait, il est souvent débattu l'intérêt de les avoir dans une trousse d'urgence car leur utilisation peut retarder l'administration d'adrénaline en cas de réaction sévère voir pire en la négligeant. (51)

Les glucocorticoïdes possèdent différentes activités : anti-inflammatoires (molécules les plus puissantes), antiallergiques, antiprolifératives et immuno-modulatrices.

Physiologiquement, la cortisone, prodrogue du cortisol, et le cortisol sont synthétisés par la zone fasciculée de la corticosurrénale. Leur libération dans la circulation sanguine suit un rythme circadien dépendant de l'axe corticotrope (cf. Figure 34) avec un pic à 8 heures, mais connaît aussi avec des fluctuations selon l'environnement : stress, inflammation...

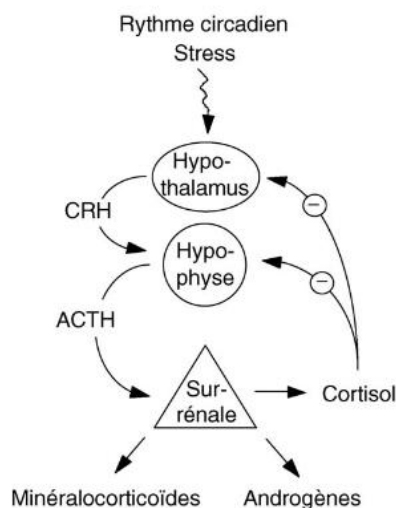


Figure 34 : Axe corticotrope (55)

Le cortisol contribue à maintenir l'homéostasie et intervient dans de nombreuses fonctions telles que la croissance, l'inflammation, le système immunitaire, le système cardiovasculaire, la glycémie, la physiologie rénale ou encore cérébrale.

Si le mécanisme d'action des corticoïdes est de mieux en mieux connu, étant pléiotropique, il n'est pas encore totalement élucidé.

Les corticoïdes diffusent de manière passive à travers la membrane pour se fixer sur des récepteurs nucléaires intracellulaires, les récepteurs GR α .

Ces récepteurs sont constitués de 3 parties fonctionnelles : (Cf. Figure 35)

- La partie N-terminale qui joue un rôle dans la transcription
- La partie intermédiaire, DBD qui se lie à l'acide désoxyribonucléique (ADN) et intervient dans la transrépression
- La partie C-terminale, HBD, où se fixe les ligands (cortisol ou médicaments corticoïdes), les protéines de chocs thermiques et porte la signalisation pour la translocation nucléaire

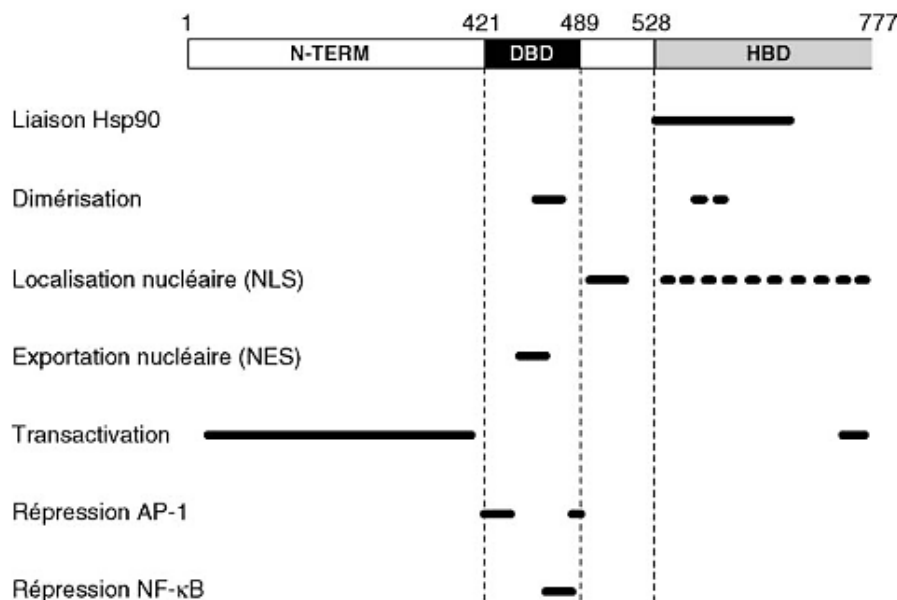


Figure 35 : Structure fonctionnelle du récepteur aux glucocorticoïdes (55)

A l'état basal, le récepteur GR α est associé à des protéines de choc thermique, telles que Hsp90, qui lui confèrent une conformation spatiale apte à lier un ligand et l'empêchant de se transloquer dans le noyau.

Lorsqu'un ligand se fixe sur la partie HBD, les protéines de choc thermique se dissocient, le récepteur change de conformation, dévoilant des signaux de localisation nucléaire présents au niveau de la région C-terminale (NLS).

En fonction de la région de l'ADN où se fixe le complexe GR-corticoïdes, la transcription des gènes cibles sera modulée soit positivement, c'est la transactivation (à dose élevée), soit négativement, par transrépression (à dose plus faible). (Cf. Figure 36)

Bien que la réalité soit plus complexe, la transactivation serait responsable de la majeure partie des effets indésirables des glucocorticoïdes alors que la transrépression serait le phénomène principal expliquant les différentes activités thérapeutiques.

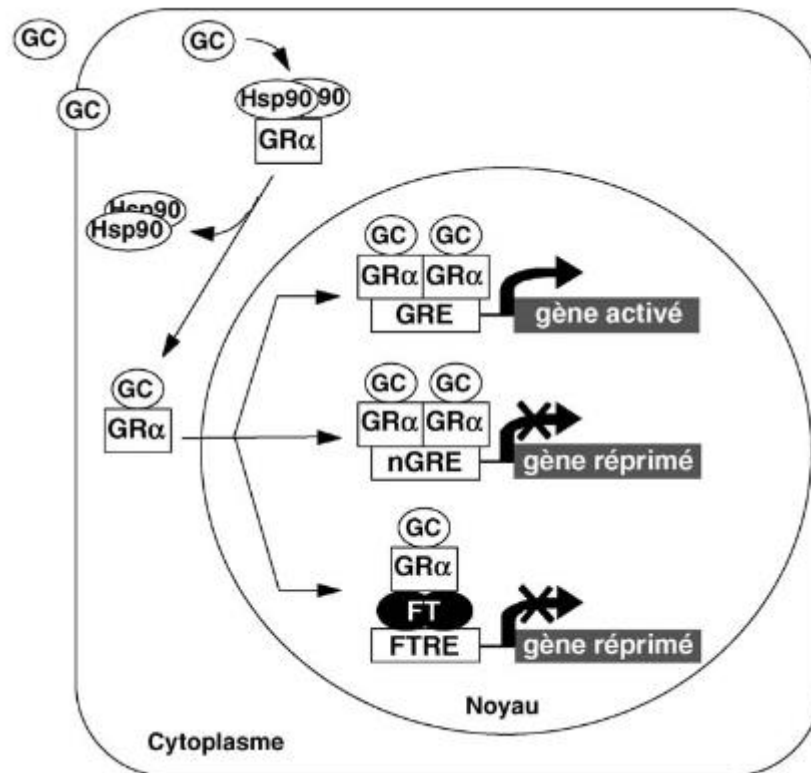


Figure 36 : Mode d'action des glucocorticoïdes (55)

En cas de transactivation, après translocation nucléaire, les récepteurs GR α se dimérisent et se fixent au niveau des régions promotrices des gènes, appelée élément de réponse positif (GRE).

Après cette fixation sur l'ADN, la transcription des gènes va être permise par la décondensation de la chromatine et induite par le recrutement de co-activateurs.

Les glucocorticoïdes activent de nombreux gènes (non connus de manière exhaustive) dont ceux intervenant dans le catabolisme protéique, la pression artérielle et oculaire, la néoglucogénèse, et l'équilibre osmotique rénal.

De cette transactivation découlent les effets indésirables des glucocorticoïdes apparaissant lors d'un traitement prolongé :

- **Troubles musculo-squelettiques** : fonte musculaire, ostéoporose

- **Troubles cutanés** : atrophie cutanée, vergetures
- **Troubles cardiaques** : hypertension artérielle
- **Risque de glaucome** par hypertension oculaire
- **Troubles endocriniens et métaboliques** : diabète, dyslipidémies, redistribution des graisses, hypokaliémie, rétention hydro-sodée, ulcères gastro-intestinaux...
- **Troubles centraux** : euphorie, insomnie

Néanmoins l'activation de certains gènes contribue aussi à l'effet anti-inflammatoire des corticoïdes, notamment l'expression des gènes :

- **De l'annexine 1 (ou lipocortine 1)** qui inhibe la phospholipase A2, impliquée dans la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes par la libération d'acide arachidonique à partir des phospholipides membranaires.
- **D'IκBα** un inhibiteur de NF-κB, facteur de transcription de médiateurs pro-inflammatoires.

Par ailleurs, les glucocorticoïdes peuvent réprimer l'expression de certains gènes, cette tranrépression est majoritairement responsable de leurs propriétés thérapeutiques : anti-inflammatoires, antiprolifératives et immunosuppressives.

Néanmoins, l'inhibition de la transcription de certains gènes est aussi la cause d'effets indésirables tels que l'ostéoporose.

La tranrépression se fait par l'intermédiaire de différents mécanismes, dont les 2 principaux connus sont les suivants : (Cf. Figure 37)

- **La tranrépression dépendante de la liaison à l'ADN** (minoritaire) : le dimère GR α -corticoïdes se fixe sur un élément de réponse négatif (nGRE), entraînant une condensation de la chromatine et la désactivation du promoteur de transcription
- **La tranrépression indépendante de la liaison à l'ADN** (majoritaire) : un complexe récepteur – corticoïdes sous forme dimère ou monomère entre en compétition avec le facteur de transcription pour la fixation au niveau de l'ADN (exemple de l'inhibition des facteurs de transcription NF-κB et AP-1 qui actionnent la synthèse de médiateurs pro-inflammatoires) (52)

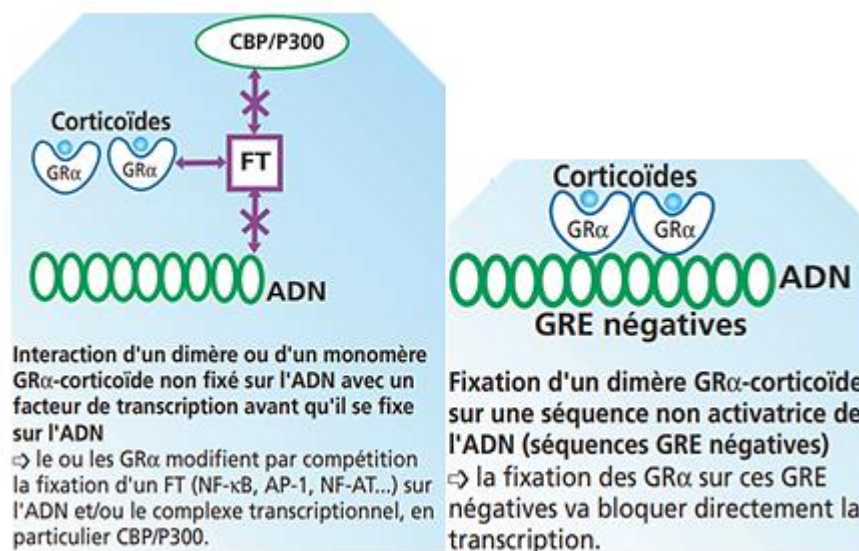


Figure 37 : Les principaux mécanismes de transrépression des glucocorticoïdes (56)

Contrairement aux antihistaminiques qui ont une action directe sur les récepteurs membranaires, les glucocorticoïdes ont des effets génomiques qui nécessitent un délai d'action plus long (3 à 24 heures). Leurs mécanismes d'action expliquent leur place dans la prise en charge thérapeutique des réactions d'hypersensibilités (cf. Tableau VIII), mais peut aussi poser certaines questions, dans le sens quelle est leur utilité s'ils ne font pas d'effets immédiats ?

En réalité, les glucocorticoïdes possèdent aussi des effets non génomiques, moins connus, qui apparaissent dans les minutes qui suivent la prise.

L'interaction GR α -corticoïdes au niveau du cytosol a des effets immédiats au niveau des échanges ioniques membranaires contribuant à un effet de stabilisation de membrane bloquant l'activation cellulaire la dégranulation de médiateurs pro-inflammatoires. (53,54)

Les corticoïdes ont des effets indésirables notables et bien connus, qui sont d'ailleurs sources d'une méfiance vis-à-vis d'eux, néanmoins en cas d'allergie la prise de corticoïdes est souvent unique ou sur une courte durée. Selon le Vidal, le risque de survenue d'effets indésirables est minime, et la réduction progressive des doses n'est pas nécessaire lors des traitements de faible durée de traitement (jusqu'à moins de 10 jours) car il n'y a pas d'impact sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Il n'existe pas de contre-indication absolue à l'utilisation des corticoïdes en cas indication vitale, tel qu'un œdème de Quincke.

Les principales contre-indications des corticoïdes sont :

- Les états infectieux non stabilisés ou en cours
- Les états psychotiques non contrôlés (en raison de l'effet euphorisant des corticoïdes)

Des précautions d'emploi sont nécessaires avec les anticoagulants oraux et les anti-inflammatoires non stéroïdiens en raison de l'augmentation du risque hémorragique et d'ulcères gastro-intestinaux.

En allergologie, en cas de toxicodermie avec signes de sévérité, de lésions sévères très inflammatoires, ou dans certains cas d'hypersensibilité immédiate (cf. tableau VIII), les corticoïdes per os (en général la prednisolone ou la prednisone) sont administrés à la posologie de 1mg/kg/jour.

Tableau XII : Caractéristiques des glucocorticoïdes per os (Vidal, 2022)
AI : anti-inflammatoire, MC : minéralo-corticoïde, A : adulte, E : enfant

| | Activité AI relative Référence : cortisol | Activité anti-MC relative Référence : cortisol | Posologie d'attaque en mg/kg/jour | Remarques |
|-----------------------------------|---|--|--------------------------------------|---|
| Hydrocortisone = Cortisol | 1 | 1 | | <i>Sécrétion physiologique d'environ 20mg/j</i> |
| Prednisone Cortancyl® | 4 | 0,8 | A : 0,35 à 1,2 E : 0,5 à 2 | <i>Prodrogue réduit en prednisolone par la 11 β - hydroxyhydrogénase hépatique Meilleure biodisponibilité que la prednisolone</i> |
| Prednisolone Solupred® | 4 | 0,8 | A : 0,35 à 1,2 E : 0,5 à 2,0 | |
| Méthylprednisolone Medrol® | 5 | 0,5 | A : 0,6 à 1,0 E : 0,4 à 1,6 | |
| Dexaméthasone Dectancyl® | 25-30 | 0 | A : 0,05 à 0,2 E : 0,075 à 0,3 | |
| Bétaméthasone Célestène® | 30 | 0 | A : 0,05 à 0,2 E : 0,075 à 0,3 | |

Comme on peut le voir dans le tableau ci-dessus, la structure du cortisol a été modifiée chimiquement par héli-synthèse pour améliorer le profil des glucocorticoïdes. La puissance anti-inflammatoire a été augmentée, tout en minimisant l'effet aldostérone-like, à l'origine des effets indésirables rénaux et cardiaques.

Les glucocorticoïdes existent sous différentes formes et peuvent être administrés par voies : orale (cf. Tableau XII), injectable, nasale, ophtalmique, cutanée ou encore auriculaire.

Les corticoïdes par voie topique ont été formulés afin d’avoir une action locale et sont inactivés par le foie en cas de passage systémique.

Les collyres et les sprays nasaux à base de glucocorticoïdes ont une place dans les symptômes nasaux et oculaires ne sont pas résolus par l’utilisation d’antihistaminique seul.

Concernant les dermocorticoïdes, en allergie ils ont une place dans les lésions cutanées localisées : toxicodermies non sévères (si sévères prise par voie orale) ou les manifestations cutanées suite aux tests allergologiques positifs (prick-test, IDR, patch-test).

Les dermocorticoïdes ont les mêmes propriétés et mécanismes d’action que les glucocorticoïdes pris par voie orale, avec des spécificités propres à la voie cutanée.

Les cibles cellulaires des dermocorticoïdes sont les kératinocytes, les fibroblastes et les cellules de Langerhans (macrophages cutanés ayant un rôle dans la présentation d’antigène).

Un effet de vasoconstriction est observé après leur application résultant de la diminution de la synthèse de monoxyde d’azote. Par conséquence, ils diminuent la perméabilité vasculaire et luttent contre l’œdème et l’érythème induits par l’inflammation.

Ce phénomène initialement décrit par McKenzie au début des années 60, est à l’origine de la classification des dermocorticoïdes puisqu’il existe une corrélation entre la puissance anti-inflammatoire et l’effet vasoconstricteur.

Si le test de vasoconstriction, ou de blanchiment, est reconnu par l’agence américaine et européenne du médicament, la classification française (en chiffre romain) est différente de celle internationale. (55,56)

Tableau XIII : Classification des dermocorticoïdes (58, Vidal 2022)

| Activité anti-inflammatoire | Classification française | Classification internationale | DCI | Princeps |
|-----------------------------|--------------------------|-------------------------------|--|--|
| Très forte | I | IV | Clobétasol propionate Bétaméthasone dipropionate | Dermoval® Clarelux® Diprolène® |
| Forte | II | III | Bétaméthasone dipropionate Bétaméthasone valérate Désoside Diflucortone valérate Fluticasone propionate Hydrocortisone butyrate Hydrocortisone acéponate | Diprosone® Betneval® Locatop® Nérisone® Flixovate® Locoid® Efficort® |
| Modérée | III | II | Désoside | Locapred® Tridesonit® |
| Faible | IV | I | Hydrocortisone | Hydracort® Cortisedermyl® |

Pour un dermocorticoïde donné, en fonction de la formulation la puissance peut être augmentée ou diminuée selon :

- **Le sel utilisé** : exemple de l'hydrocortisone (activité faible) et de l'hydrocortisone butyrate (activité forte)
- **Les excipients choisis** : Locoid® (activité forte) et Locapred® (activité modérée)

Le choix du dermocorticoïde et de sa forme dépend de plusieurs critères (57):
(cf. Tableau XIV)

1. L'âge

La peau est plus fine et fragile chez le sujet âgé et l'enfant.

Les dermocorticoïdes d'activité très forte et forte sont contre-indiqués chez le nourrisson de moins de 3 mois.

2. La localisation des lésions

Les dermocorticoïdes d'activité très forte sont contre-indiqués sur le visage.

Au niveau des plis, les crèmes et lotions seront préférées.

Sur des régions pileuses, les lotions sont plus adaptées.

3. L'étendue

4. L'aspect des lésions (sèches, lichénifiées, suintantes...)

La pommade plus grasse est occlusive est appliquée sur les zones sèches.

La crème est choisie pour des lésions suintantes.

Tableau XIV : Choix de la classe des dermocorticoïdes selon l'âge et la localisation des lésions (56)

| | Adulte | Enfant (+ 2 ans) | Nourrisson |
|--------------------------|---------------|-------------------------|-------------------------------|
| Cuir chevelu | Forte | Modérée | Faible |
| Visage | Modérée | Faible ou modérée | Faible |
| Corps | Forte | Modérée ou forte | Modérée |
| Paumes et plantes | Très forte | Forte | Modérée ou forte (+3 mois) |
| Fesses | Forte | Modérée | Faible |

Concernant la posologie, les dermocorticoïdes sont à appliquer une à deux fois par jour, uniquement le soir s'il y a une exposition au soleil dans la journée.

A propos de la quantité nécessaire à appliquer, la posologie en nombre d'application manque de précision. Or cette dernière est importante car comme disait Paracelse : « Tout est poison, rien n'est poison, c'est la dose qui fait le poison ». Autrement dit l'application de la bonne dose est primordiale pour avoir une efficacité thérapeutique et minimiser le risque d'apparition d'effets secondaires.

La quantité de dermocorticoïdes à appliquer peut se mesurer en unité phalangette, et varie selon l'âge et l'étendue de la zone à traiter. (Cf. Figure 38)



Qu'est-ce que l'unité phalangette (UP) ?

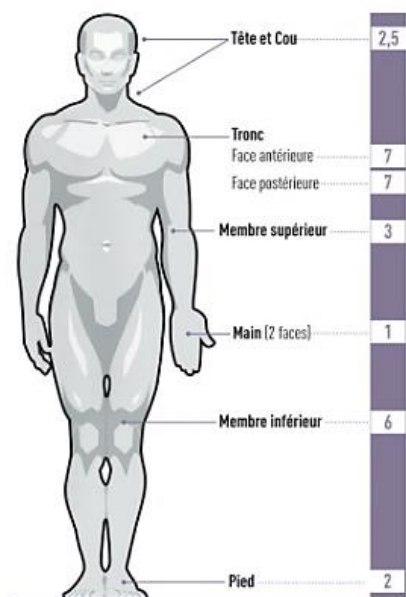
Pour l'adulte...



... comme pour l'enfant

Une unité phalangette correspond à la quantité de crème ou pommade déposée d'un trait continu sur toute la longueur de la dernière phalange de l'index d'un adulte.

Unités phalangettes nécessaires au traitement chez l'adulte



Traitement de l'enfant

| | Tête & Cou | Membre supérieur (bras + main) | Membre inférieur (jambe + pied) | Tronc (face antérieure) | Fesse et Tronc (face postérieure) |
|------------|---|--------------------------------|---------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
| Âge | Unités phalangettes adultes nécessaires au traitement | | | | |
| 1 - 2 ans | 1,5 | 1,5 | 2 | 2 | 3 |
| 3 - 5 ans | 1,5 | 2 | 3 | 3 | 3,5 |
| 6 - 10 ans | 2 | 2,5 | 4,5 | 3,5 | 5 |

1 unité phalangette permet de traiter une surface de peau correspondant à la surface de 2 paumes de mains d'un adulte (soit environ 200 à 300 cm²) :

1 unité phalangette = 0,5 g de produit

Figure 38 : Unité phalangette, unité de choix pour doser la quantité de dermocorticoïdes à appliquer (61)

Quant aux effets secondaires des dermocorticoïdes, ils sont limités à la peau en raison de leur faible passage systémique et lorsqu'il y a lieu de leur métabolisation hépatique en métabolites inactifs.

A dose thérapeutique, le principal risque est une aggravation d'une infection cutanée en raison de la composante immunosuppressive des corticoïdes.

Les autres effets indésirables apparaissent lorsque le traitement est sur une longue durée, à doses élevées, ou bien que le dermocorticoïde appliqué est trop puissant :

- Troubles de la pigmentation (effets antiprolifératifs sur les mélanocytes)
- Atrophie dermique, vergetures (effets antiprolifératifs sur les fibroblastes synthétisant les fibres de collagène et de protéoglycane du derme)
- Cicatrisation retardée

3.3 Adrénaline

Selon les recommandations nationales et internationales, l'adrénaline est le traitement de première intention de l'anaphylaxie quelle que soit son origine.

C'est une hormone naturellement sécrétée par les médullosurrénales lors d'un stress (dont le choc anaphylactique). Cependant sa quantité n'est parfois pas suffisante lors d'une crise d'anaphylaxie pour pallier les décompensations respiratoires et/ou cardiaques pouvant entraîner la mort. De ce fait, un apport exogène est nécessaire afin de bénéficier de ses propriétés pharmacologiques. (58)

En tant qu'agoniste sympathomimétique, elle agit sur :

- **Les récepteurs α -adrénergiques**

Présents essentiellement au niveau des vaisseaux, leurs stimulations induisent une vasoconstriction.

En cas d'anaphylaxie cela contribue à réduire l'hypotension ainsi que l'œdème grâce à la diminution de l'extravasation plasmatique.

- **Les récepteurs β -adrénergiques**

Après fixation sur ces récepteurs, elle induit l'activation de l'adénylate cyclase qui transforme l'ATP en AMP cyclique. L'accumulation d'AMPc empêche l'activation du mastocyte et donc la libération de médiateurs pro-inflammatoires responsables des signes anaphylactiques.

Il existe des sous-types de récepteurs β :

- **Les récepteurs β_1** localisés majoritairement au niveau cardiaque

L'adrénaline induit une augmentation de l'accélération du rythme (chronotrope +), de la force de contraction (inotrope +), de la conduction (dromotrope +) et de l'excitabilité (bathmotrope +).

- **Les récepteurs β_2** prépondérants aux niveaux bronchique et cardiaque

La fixation de l'adrénaline sur ces récepteurs permet la stimulation cardiaque et la bronchodilatation.

Si l'adrénaline est disponible dans les services d'urgences et en ville, les recommandations en vigueur sont peu suivies car plus de 2/3 des anaphylaxies ne reçoivent pas d'adrénaline.

En revanche, les antihistaminiques et les corticoïdes sont utilisés, alors qu'ils ne sont pas placés en première ligne des traitements.

La sous-utilisation d'adrénaline peut être responsable d'une réaction qui dure plus longtemps, de séquelles physiques, voire d'une issue fatale. (59,60)

Cette attitude peut relever d'une part, de l'absence de diagnostic d'anaphylaxie au regard de la diversité des signes cliniques entre les personnes et pour une personne donnée.

D'autre part, une peur non fondée de l'utilisation d'adrénaline peut expliquer sa moindre administration.

Pourtant concernant sa dangerosité, il est à noter qu'il n'y a pas de contre-indication à l'injection d'adrénaline en IM dans le contexte d'anaphylaxie.

La balance bénéfique/risque est en faveur de son utilisation dans la population générale incluant les enfants, les personnes âgées, les femmes enceintes et les patients ayant des pathologies cardiaques. (61,62)





Si les recommandations internationales et l'agence européenne du médicament recommandent l'administration d'adrénaline en cas d'anaphylaxie, ainsi que la prescription de deux auto-injecteurs chez les patients à risque, en Europe les médecins prescrivent souvent qu'un seul auto-injecteur. (63)

Le port en double d'auto-injecteurs est recommandé puisque dans 10 % des cas une seule administration d'adrénaline est insuffisante, et il sera nécessaire de renouveler l'injection 5 à 15 minutes plus tard. (64)

De plus, l'auto-injecteur peut être défectueux ou bien l'injection pourrait être mal réalisée, ce qui contraindra l'utilisation immédiate d'un autre dispositif intact.

A ce jour, il existe 4 spécialités d'auto-injecteurs d'adrénaline dont les caractéristiques sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau XV : Synthèse des caractéristiques des dispositifs auto-injectables d'adrénaline disponibles en France, en 2022 (58)

| | ANAPEN® | | | JEXT® | | EPIPEN® | | EMERADE® | | |
|---|---|----------------|----------------|---|----------------|---|----------------|---|----------------|----------------|
| |  | | |  | |  | |  | | |
| Substance active | Tartrate d'adrénaline | | | Tartrate d'adrénaline | | Tartrate d'adrénaline | | Tartrate d'adrénaline | | |
| Dosage (couleur associée au dispositif) | 150 µg /0,3 ml | 300 µg /0,3 ml | 500 µg /0,3 ml | 150 µg /0,15 ml | 300 µg /0,3 ml | 150 µg /0,15 ml | 300 µg /0,3 ml | 150 µg /0,15 ml | 300 µg /0,3 ml | 500 µg /0,5 ml |
| Longueur de l'aiguille (en mm) | 7.5 | 7.5 | 10 | 13 | 15 | 12.5 | 15,5 | 16 | 23 | 23 |
| Date d'AMM | 27/03/2003 | 20/11/2018 | | 31/01/2011 | | 01/10/2013 | | 15/04/2016 | | 12/01/2016 |
| Dispositif | Seringue | | | Stylo | | Stylo | | Stylo | | |
| Protection de l'aiguille après utilisation | Non | | | Oui | | Oui | | Oui | | |
| Facilité | - | | | + | | + | | + | | |

Ces dispositifs ne sont pas interchangeables étant donné qu'ils présentent des caractéristiques différentes :

- Le type de dispositif : aiguille ou seringue
- La concentration d'adrénaline
- La taille de l'aiguille, conditionnant la profondeur de l'injection
- Le volume de l'aiguille (selon la taille et le diamètre) intervenant sur la vitesse d'injection et conditionnant le temps de contact avec la cuisse nécessaire pour une injection optimale (5 secondes pour Epipen® et Emerade®, 10 secondes pour Anapen® et Jext®)
- Les modalités d'utilisation (cf. Annexe I - Annexe IV)

Le choix du dosage dépend du poids de la personne.

En consultant le Vidal, on recommande d'administrer une dose de 0.01mg d'adrénaline par kilogrammes soit le dosage de 150 µg à partir de 15 kg, puis à partir de 30kg la dose à 300 µg.

Néanmoins les recommandations européennes autorisent la prescription et l'administration du dosage à 0,15 mg dès 7,5 kg car la balance bénéfice/risque reste favorable. (65,66)

Dans ce cas, la prescription devra porter une attention particulière sur la taille de l'aiguille afin d'éviter le risque d'une injection intra-osseuse.

Au regard des caractéristique de chaque dispositif, l'Anapen® 150 µg serait le plus adapté avec la longueur d'aiguille la plus faible étant de 7,5 mm.

Selon l'EAACI, il existerait un auto-injecteur d'adrénaline dosé à 100 µg mais il serait disponible uniquement aux Etats-Unis.

Le dosage à 500 µg (disponible depuis 2016 avec Emerade®, puis suivi en 2018 par l'Anapen®) est recommandé selon le contexte clinique pour les patients dont le poids est supérieur à 60 kg et/ou les personnes en surpoids, en raison d'un sous-dosage avec les autres dosages. (67)

Côté pratique et sécurité, la spécialité Anapen® est moins bien noté que les autres dispositifs car elle présente un risque supplémentaire de piqûre accidentelle par le fait de la nécessité d'enlever un bouchon protecteur de l'aiguille avant l'injection, ainsi que par l'absence de système de protection de l'aiguille post-injection.

Par ailleurs, contrairement aux autres spécialités, pour administrer la dose d'Anapen® il faut appuyer sur un piston déclencheur.

Lors de la délivrance d'auto-injecteur d'adrénaline, le pharmacien devra dispenser les conseils suivants :

1. Avoir toujours sur soi le (ou les) dispositif(s). Dans l'avion, il doit être gardé avec le bagage à main et ne doit pas être mis en soute, en cas de besoin de justification il est primordial de prendre l'ordonnance correspondante.
2. Rappeler les signes d'anaphylaxie.
3. Demander si le patient sait utiliser le dispositif, auquel cas les modalités d'utilisation devront être expliquées (via la démonstration sur un dispositif factice si possible).

Ce rôle d'éducation thérapeutique est très important car d'après le registre européen des anaphylaxies (Network of Online Registration for Anaphylaxis) l'adrénaline est trop faiblement utilisée par les patients. (52)

4. Il doit être conservé à l'abri de la lumière et à température ambiante (< 25°C).
Le dispositif ne doit pas être placés ni au réfrigérateur (risque d'altération du mécanisme), ni à une température supérieure (risque de perte de dose).
En cas de voyage, il peut être mis dans une pochette isotherme.
5. Vérifier régulièrement la date de péremption ainsi que la fenêtre pour s'assurer que la solution est intacte, c'est-à-dire limpide (sans précipité) et incolore.

En cas d'anaphylaxie (cf. Figure 39), l'injection d'adrénaline se fait en IM dans la cuisse (cf. Annexe I - Annexe IV) par le patient lui-même ou une tierce personne, y compris à travers les vêtements.

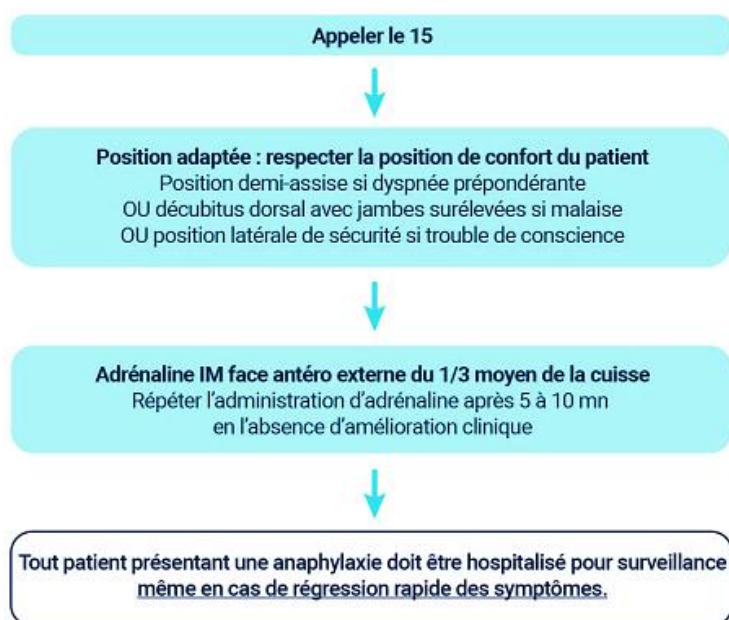


Figure 39 : Algorithme de prise en charge d'une anaphylaxie, selon les recommandations de la Société française de médecine d'urgence, 2016 (51)

L'injection en intramusculaire (et non en sous-cutané) et le site (la cuisse) sont choisis afin d'avoir des concentrations plasmatiques plus élevées. (68)

Il est conseillé de masser la zone d'injection post-injection pour favoriser l'absorption de l'adrénaline car ses propriétés α -adrénergiques peuvent induire une vasoconstriction locale retardant son absorption.

L'adrénaline en intraveineuse est réservée aux situations réfractaires à l'adrénaline en intramusculaire puisque d'une part, il s'agit d'un acte médical (contrairement à l'adrénaline en IM qui peut être pratiqué par toute personne), et d'autre part elle expose à un risque non négligeable d'effets indésirables cardiaques. (66)

4 ETUDE RETROSPECTIVE

4.1 Méthodologie

Dans un premier temps, la base de données de l'Organisation mondiale de la Santé, Vigibase, a été interrogée. Cette base a l'avantage d'extraire les informations sous format Excel, facilement analysables. La recherche s'est étendue du 29 septembre 1987 au 30 novembre 2020, date d'extraction, pour les classes de système d'organes MedDRA suivants : cutanée, immunologique, signes généraux, respiratoires et digestives.

L'extraction de 545 déclarations se rapportant à la prise de Maxilase® dans la Vigibase a été effectuée. Ayant la possibilité d'avoir des dossiers plus détaillés (sous format PDF) par la base nationale de pharmacovigilance française (BNPV), les cas hors France ont été exclus.

Parmi les cas français restants, tous ne présentaient pas une clinique compatible avec une hypersensibilité médicamenteuse, tels que des troubles digestifs ou une inefficacité du traitement. Par conséquent, ces dossiers ont été écartés, et une première étude contenant les 355 cas français compatibles avec une hypersensibilité médicamenteuse a été effectuée.

Cette analyse a consisté à uniformiser les termes employés pour décrire les indications (cf. Annexe V) et les symptômes (cf. Annexe VI), ainsi qu'à répertorier les médicaments pris de manière concomitante (en éliminant les traitements chroniques). Certaines classes médicamenteuses sont connues pour provoquer des réactions d'hypersensibilité telles que les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les corticoïdes, les antibiotiques, et les morphiniques; c'est pourquoi certains médicaments co-suspects ont été attribués à l'une de ces classes lorsqu'ils en faisaient partie. (Cf. Annexe VII)

Afin d'éviter les biais de mesure, les cas pour lesquels il y avait des médicaments co-suspects ont été ôtés. De ce fait, 75 cas compatibles avec une hypersensibilité médicamenteuse lors de la prise exclusive de Maxilase® ont été recensés.

Dans un deuxième temps, pour avoir des données plus précises, les fichiers sous format PDF ont été extraits de la BNPV. En raison des différentes sources d'enrichissement des bases de données Vigibase et BNPV, 22 dossiers n'ont pas été retrouvés dans la BNPV.

La description documentée des 53 cas déclarés à la BNPV a permis une deuxième analyse plus approfondie. La chronologie, la durée, la prise en charge de la réaction et le devenir des patients ont pu être connus et interprétés. De plus, dans certains dossiers d'éventuelles allergies alimentaires, médicamenteuses ou respiratoires ainsi que des tests d'allergologie ont été renseignés.

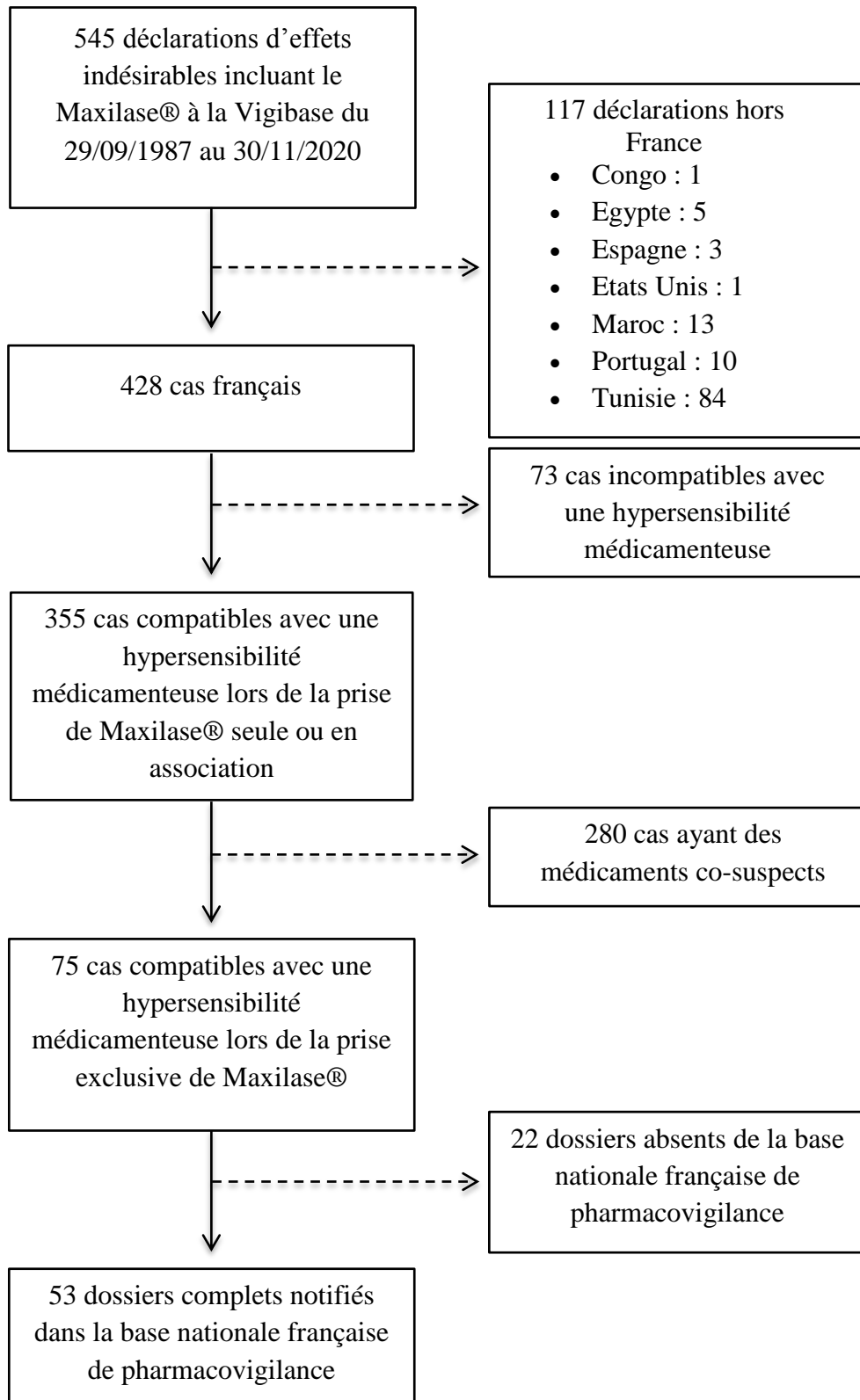


Figure 40 : Organigramme de sélection des cas étudiés

4.2 Résultats

Parmi les cas notifiés dans la base de données Vigibase, 355 cas compatibles avec une hypersensibilité au Maxilase® ont été extraits, sur la période du 29 septembre 1987 au 30 novembre 2020. (Cf. Tableau XVI)

Les résultats illustrés sous forme de diagramme sont groupés à l'annexe VIII.

Lorsque le notificateur était rapporté (349), il s'agissait dans près de 88 % (307) des cas d'un professionnel de santé.

2 cas fatals ont été recensés. Dans le premier cas, un médecin a déclaré une patiente de 19 ans ayant présentée un arrêt cardiorespiratoire, dans un contexte de prise de Maxilase® associée à 5 autres médicaments (trimébutine, métoprolole, desloratadine, phloroglucinol et sennosides).

Le second cas fatal a été notifié par un pharmacien. Il s'agissait d'une personne dont l'identité (sexe et âge) était non renseignée. Après la prise exclusive de Maxilase® en raison d'un mal de gorge, la personne aurait présenté un angioedème fatal dans un délai inconnu.

Ces cas graves doivent être analysés avec un regard critique car nous n'avons pas connaissance de manière détaillée des histoires cliniques et des possible(s) comorbidité(s).

L'âge médian était de 30 ans, allant de 3 mois (pris de manière non conforme à l'autorisation de mise sur le marché, car indiqué à partir de 6 mois) à 100 ans.

Les femmes étaient majoritaires (210 cas soit 59,2 %).

La durée moyenne de prise du Maxilase® était de 4 jours (243/355), se répartissant de 1 à 9 jours.

Dans une grande majorité des cas (280, 78,9 %), il était pris en association avec d'autres molécules, soit en moyenne 2,7 médicaments co-suspects. Ces derniers appartenaient à différentes classes thérapeutiques parmi lesquelles :

- Les antibiotiques (45 % dont environ 60 % de la famille des bêta-lactamines)
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (22 %)
- Les corticoïdes (16 %)
- Les morphiniques (5 %)
- Les antalgiques avec le paracétamol (11 %)

Concernant les signes cliniques décrits, si 43 cas (12,1 %) présentaient une réaction de type anaphylactique, un peu plus de 85 % des symptômes étaient cutanés.

Au moment de la notification, 20 personnes (5,6 %) souffraient toujours de symptômes.

Tableau XVI : Caractéristiques des 355 notifications compatibles avec une hypersensibilité au Maxilase® à partir de Vigibase

| | Nombre, n | Pourcentage (%) |
|--------------------------------|-----------|-----------------|
| | 355 | 100,0 |
| Notificateurs | | |
| Patient | 42 | 11,8 |
| Pharmacien | 52 | 14,7 |
| Médecin | 255 | 71,8 |
| Inconnu | 6 | 1,7 |
| Sexe | | |
| Femme | 210 | 59,2 |
| Homme | 134 | 37,7 |
| Inconnu | 11 | 3,1 |
| Décès | | |
| Non | 353 | 99,4 |
| Oui | 2 | 0,6 |
| Indications | | |
| Voies respiratoires hautes | 95 | 26,8 |
| Voies respiratoires basses | 9 | 2,5 |
| Inconnue | 251 | 70,7 |
| Symptômes | | |
| Anaphylaxie | 43 | 12,1 |
| Dyspnée | 9 | 2,5 |
| Exanthème maculo-papuleux | 157 | 44,2 |
| Urticaire/angioedème | 113 | 31,8 |
| Toxicodermie | 32 | 9,0 |
| Psoriasis | 1 | 0,3 |
| Guérison | | |
| Non | 20 | 5,6 |
| Oui | 302 | 85,1 |
| Inconnue | 33 | 9,3 |
| Prise de Maxilase® seul | | |
| Oui | 75 | 21,1 |
| Non | 280 | 78,9 |
| Médicaments co-suspects | | |
| AINS | 77 | 21,7 |
| Corticoïdes | 58 | 16,3 |
| Antibiotiques | 159 | 44,7 |
| Bêta-lactamines, n=159 | 95 | 59,8 |
| Autres, n=159 | 64 | 40,6 |
| Paracétamol | 40 | 11,3 |
| Opioides | 18 | 5,1 |

En sélectionnant les patients qui avaient uniquement du Maxilase®, sans aucun autre médicament co-suspect, 75 des 355 patients ont été retenus. (Cf. Tableau XVII).

Afin d'être plus synthétique, l'ensemble des résultats sont répertoriés à l'annexe IX sous forme de graphique.

Il y a eu 1 seul cas fatal secondairement à un angioœdème (voir cas détaillé précédemment).

Près de 40 % des notifications résultaient des déclarations de consommateurs.

Trois quarts des notifications concernaient des femmes.

L'âge médian était de 29 ans, allant de 1 à 78 ans.

Au niveau de la durée moyenne de prise, le Maxilase® était consommé pendant environ 2,5 jours (65/75 données connues).

Si 62 cas ont souffert de symptômes cutanés (type urticaire ou exanthème maculo-papuleux), environ 1 cas sur 10 a manifesté soit des signes d'anaphylaxie (9,3 %) soit des symptômes respiratoires isolés (8%).

Quant au devenir des patients, 15 dossiers étaient incomplets mais 7 cas n'étaient pas guéris lors de leurs enregistrements.

Tableau XVII : Caractéristiques des 75 notifications issues de la Vigibase lors de la prise exclusive de Maxilase®

| | Nombre, n | Pourcentage (%) |
|----------------------------|-----------|-----------------|
| | 75 | 100,0 |
| Notificateurs | | |
| Patient | 29 | 38,7 |
| Pharmacien | 18 | 24,0 |
| Médecin | 26 | 34,7 |
| Inconnu | 2 | 2,7 |
| Sexe | | |
| Femme | 59 | 78,7 |
| Homme | 16 | 21,3 |
| Décès | | |
| Oui | 1 | 1,3 |
| Non | 74 | 98,7 |
| Indications | | |
| Voies respiratoires hautes | 37 | 49,3 |
| Voies respiratoires basses | 1 | 1,3 |
| Inconnue | 37 | 49,3 |
| Symptômes | | |
| Anaphylaxie | 7 | 9,3 |
| Dyspnée | 6 | 8,0 |
| Exanthème maculo-papuleux | 35 | 46,7 |
| Urticaire/angioedème | 27 | 36,0 |
| Guérison | | |
| Non | 7 | 9,3 |
| Oui | 53 | 70,7 |
| Inconnue | 15 | 20,0 |

En interrogeant la BNPV, afin d'obtenir les dossiers plus complets sous format PDF, 53 (71%) dossiers ont été retrouvés sur les 75 cas compatibles avec une hypersensibilité médicamenteuse lors de la prise de Maxilase® seule. (Cf. Tableau XVIII)

Les données sont présentées sous forme de graphiques à l'annexe X.

Plus de 70 % des notificateurs étaient des professionnels de santé.

Aucun cas fatal n'a été récupéré.

Trois quarts des utilisateurs étaient des femmes (40 sur 53).

L'âge médian était de 28,5 ans, avec des âges limites de 1 et 77 ans.

Le médicament était pris pendant 2,5 jours en moyenne (sur 51 durées connues) essentiellement pour des infections des voies respiratoires hautes, avec des proportions relativement égales entre la forme comprimé et sirop.

Si les symptômes rapportés étaient particulièrement présents au niveau cutané (83 %), 4 cas d'anaphylaxie et 7 cas de dyspnée ont été signalés.

4 patients ont présenté une anaphylaxie et leurs histoires cliniques sont décrites en Annexe XI. Il s'agissait d'un garçon et d'une fille âgés de 9 ans, ainsi que deux femmes de 50 et 77 ans.

Le Maxilase® a été administré en prise unique chez 18 des 45 patients (40 %) qui avaient un dossier dont la chronologie après la 1^{ère} prise était indiquée. Au sein de ces 18 patients, 3 dossiers n'étaient pas exhaustifs mais le délai de réaction était inférieur à 6 heures chez les 15 patients documentés, dont 8 qui ont présenté une réaction dans l'heure suivant l'ingestion.

Lors d'une prise réitérée (chez 35 patients), 80 % d'entre eux avaient des chronologies manquantes. Cependant, il n'y avait aucun délai dépassant 24 heures entre l'administration du médicament et le développement de la réaction.

En s'intéressant à la durée de réaction lorsque celle-ci était connue, 1 réaction a duré moins de 1 heure, mais 9 ont duré plus de 72 heures.

Les réactions développées ont donné lieu à 7 visites aux urgences dont 2 à la suite d'une crise anaphylactique.

Au niveau de la prise en charge de la réaction, seulement 21 patients (39,6 %) ont reçu un traitement symptomatique. En énumérant ces traitements, il s'agissait de traitements classiques de la réaction allergique, tels que les antihistaminiques (21), les corticoïdes (10), l'adrénaline

(1), et le salbutamol (2). Par ailleurs, il y avait aussi d'autres traitements à visée antalgique tels que du paracétamol, des anti-inflammatoires non stéroïdiens et des traitements gastriques.

Les réactions anaphylactiques (4) ont été prises en charge de 4 manières différentes avec : une association d'antihistaminique et de corticoïde, l'administration unique de paracétamol l'association de corticoïdes, d'adrénaline et de salbutamol ou aucun traitement réactionnel.

La plupart des manifestations cliniques a été améliorée au moment de la notification mais 4 cas étaient toujours symptomatiques.

Des tests cutanés ont été rapportés seulement dans 3 cas révélant 1 test positif.

Tableau XVIII : Caractéristiques des 53 cas notifiés à la BNPV suite de la prise exclusive de Maxilase®

Légende : h = heures, j = jours

| | Nombre, n | Pourcentage (%) |
|--|-----------|-----------------|
| | 53 | 100,0 |
| Notificateurs | | |
| Patient | 16 | 30,2 |
| Pharmacien | 14 | 26,4 |
| Médecin | 21 | 39,6 |
| Inconnu | 2 | 3,8 |
| Forme du Maxilase® | | |
| Sirop | 23 | 43,4 |
| Comprimé | 20 | 37,7 |
| Inconnue | 10 | 18,9 |
| Sexe | | |
| Femme | 40 | 75,5 |
| Homme | 13 | 24,5 |
| Indications | | |
| Voies respiratoires hautes | 32 | 60,4 |
| Voies respiratoires basses | 1 | 1,9 |
| Inconnue | 20 | 37,7 |
| Symptômes | | |
| Anaphylaxie | 4 | 7,6 |
| Dyspnée | 5 | 9,4 |
| Exanthème maculo-papuleux | 24 | 45,3 |
| Urticaire/angioedème | 20 | 37,7 |
| Décès | | |
| Non | 53 | 100,0 |
| Délai après la première prise | | |
| Tous les cas | 53 | 100,0 |
| <1 h | 8 | 15,1 |
| 1-6 h | 7 | 13,2 |
| 6-24 h | 4 | 7,5 |
| > 24 h | 26 | 49,1 |
| Inconnu | 8 | 15,1 |
| Délai après la dernière prise (prise répétée) | | |
| Tous les cas | 35 | 100,0 |
| < 1 h | 1 | 2,9 |
| 1-6 h | 5 | 14,3 |
| 6-24 h | 1 | 2,9 |
| Inconnu | 28 | 80,0 |
| Suite du traitement | | |
| Arrêt | 47 | 88,7 |
| Reprise | 6 | 11,3 |
| Consultation des urgences | | |
| Non | 46 | 86,8 |
| Oui | 7 | 13,2 |

Suite tableau XVIII

| | | |
|---|----|------|
| Visite chez un médecin | | |
| Non | 11 | 5,7 |
| Oui | 3 | 20,8 |
| Inconnu | 39 | 73,6 |
| Traitement de la réaction | | |
| Non | 32 | 60,4 |
| Oui | 21 | 39,6 |
| Traitement symptomatique n = 32 | | |
| Antihistaminiques | 13 | 40,6 |
| Corticoïdes | 10 | 31,3 |
| Adrénaline | 1 | 3,1 |
| Autres | 4 | 12,5 |
| Durée de la réaction | | |
| < 1 h | 1 | 1,9 |
| 1-6 h | 4 | 7,6 |
| 6-24 h | 8 | 15,1 |
| 24-72 h | 5 | 9,4 |
| < 7 j | 5 | 9,4 |
| 7-15 j | 4 | 7,6 |
| Inconnue | 26 | 49,1 |
| Guérison | | |
| Non | 4 | 7,6 |
| Oui | 48 | 90,6 |
| Inconnue | 1 | 1,9 |
| Tests cutanés au Maxilase® | | |
| Positif | 1 | 1,9 |
| Négatif | 2 | 3,8 |
| Non réalisé | 50 | 94,3 |
| Suspicion d'autres allergies médicamenteuses | | |
| Non | 45 | 84,9 |
| Oui | 8 | 15,1 |
| Allergies alimentaires | | |
| Non | 50 | 94,3 |
| Oui | 3 | 5,7 |
| Allergies respiratoires | | |
| Non | 51 | 96,2 |
| Oui | 2 | 3,8 |

4.3 Discussion

A la différence des publications disponibles qui étudient l'hypersensibilité à l' α -amylase (substance active du Maxilase®) dans un contexte de sensibilisation professionnelle (cf. Annexe XII), notre analyse a été menée sur des personnes issues de la population générale, ayant pris du Maxilase® par voie orale, dans un contexte inflammatoire (probablement infectieux).

L'étude a constitué à détailler les caractéristiques des hypersensibilités supposées au Maxilase® qui ont fait l'objet de notifications.

Cette description de cas a résulté de la complémentarité des bases de données de pharmacovigilance, d'une part mondiale avec Vigibase, et d'autre part française avec la BNPV. Cette dernière bénéficie d'un recueil de données plus exhaustif, mais est structurée différemment avec des dossiers sous format PDF, rendant l'analyse laborieuse.

Comme pratiquement toujours en termes d'hypersensibilité médicamenteuse, les sujets étaient majoritairement des femmes, bien que le sexe ne soit pas reconnu comme facteur de risque d'hypersensibilité. (37,69)

Quel que soit le groupe analysé (la totalité des notifications dans Vigibase, les 75 cas français ayant pris du Maxilase® seul ou les 53 ayant des fiches complètes), les notificateurs étaient majoritairement des professionnels de santé (médecins, pharmaciens).

Dans les 53 cas français les mieux documentés, environ un tiers des notifications provenaient de la part de patients. Dans les analyses visant les tests diagnostiques d'allergie médicamenteuse, il est reconnu que l'histoire clinique pose beaucoup de problèmes en termes de fiabilité, étant donné que les patients peuvent se présenter pour réaliser ces tests en moyenne 10 ans après leur réaction supposée allergique. (70)

Dans le cas de la déclaration à la pharmacovigilance, s'agissant d'une déclaration active, le délai entre la réaction et la déclaration est plus court.

Il s'avère que plus la réaction est sévère, plus le risque d'être une hypersensibilité vraie est élevé (70). Ici, les réactions associées à la prise du Maxilase® étaient principalement de nature cutanée, avec un délai inférieur à 6 heures après la prise, chez pratiquement la totalité des cas.

Peu de cas de réactions anaphylactiques ont été décrites : 12,1 % dont 9,3 % dans un contexte de prise exclusive de Maxilase®.

Au sein des 355 cas retenus, 2 cas fatals ont été retrouvés dont 1 à la suite de la prise unique du Maxilase®, qui aurait causé un angioedème. Malheureusement n'ayant pas accès à ces dossiers, les circonstances de décès et le lien avec le médicament demeurent discutables.

Concernant le traitement réactionnel 1 seul patient sur les 5 ayant développé une anaphylaxie parmi les 53 dossiers documentés a reçu le traitement adapté, par une administration d'adrénaline. L'adrénaline est sous-utilisée, tant par les patients que par le personnel médical. Le pharmacien doit avoir un rôle de conseil et de renforcement positif quant à son utilisation dans le traitement de l'urgence. (62)

L'étude a été limitée par des dossiers incomplets, et a pu être erronée par des données inexactes ou dont la validité peut être incertaine.

Par ailleurs, l'analyse porte uniquement sur des cas notifiés à la pharmacovigilance, les autres individus ayant développés des symptômes d'hypersensibilités mais qui n'ont pas été déclarés sont absents de l'étude.

Afin d'éviter les biais de mesure, l'étude a été faite en ôtant les cas pour lesquels des médicaments co-suspects ont été renseignés. Cependant il est probable que les signes cliniques présentés par ces derniers soient dus à l'administration du Maxilase® ou bien que des traitements pris en même temps ont été omis. Inversement, les sujets ayant présenté des symptômes après la prise exclusive de ce médicament peuvent avoir une origine autre que celle iatrogène.

Le seul moyen d'attribuer la responsabilité du Maxilase® dans l'apparition de ces signes est l'exploration allergologique. Peu pratiqués dans les dossiers récupérés, 3 tests cutanés ont été effectués dont 1 s'est révélé positif. Le cas positif était une petite fille de 10 ans qui avait présenté une urticaire des membres inférieurs quelques heures après la prise unique et exclusive de Maxilase®. Afin de certifier la valeur du test et sa spécificité, la réalisation de ce même test chez des témoins devrait être effectuée.

Comme pour tout autre médicament, la possible réaction d'hypersensibilité au Maxilase® peut être induite d'une part, par l'alpha-amylase (la substance active) mais aussi d'autre part, par l'un des excipients de la spécialité.

En comparant le résumé des caractéristiques du produit du Maxilase® sirop d'une part, et Maxilase® comprimés d'autre part, on constate la présence d'excipients différents dans les deux formes.

Cette différence est inévitable car les contraintes en termes de goût, d'aspect, ou encore de conservation changent selon la forme souhaitée.

Ainsi, concernant les excipients susceptibles d'engendrer des hypersensibilités, on retrouve dans la forme:

- Sirop : le parahydroxybenzoate de méthyle sodé (E219), parahydroxybenzoate de propyle sodé (E217) et l'huile essentielle soluble de mandarine (S 164)
- Comprimé enrobé : le colorant jaune orangé S (E110), le lactose, la cire d'abeille blanche, la povidone, le dioxyde de titane (E171) et la carmellose calcique

Il est vrai que l'on ne peut identifier l'élément responsable des signes d'hypersensibilités (la substance active ou l'un des excipients) manifestés à la suite de la prise exclusive du Maxilase® à la simple lecture de ces dossiers. Néanmoins, la fréquence des hypersensibilités à ces excipients est rare lorsqu'ils sont pris per os.

L'alpha-amylase est une enzyme qui peut être d'origine fongique ou bactérienne. L'alpha-amylase d'origine fongique, retrouvée dans la farine, est reconnue pour être un allergène respiratoire professionnel. Malgré de nombreuses recherches sur l'origine de l'alpha-amylase contenue dans le Maxilase® et la sollicitation du service des affaires réglementaires de Sanofi®, laboratoire commercialisant la spécialité, cette question demeure sans réponse.

CONCLUSION

Notre étude avait pour objectif principal de décrire les cas français d'hypersensibilités soupçonnées au Maxilase®. Malgré la présence de dossiers incomplets, nous pouvons dire que les réactions d'hypersensibilités au Maxilase® étaient majoritairement immédiates (avec un délai d'apparition inférieur à 6 heures après la prise), de nature cutanée et concernaient principalement des femmes.

Le Maxilase® étant un médicament disponible sans ordonnance et indiqué lors d'état inflammatoire (voir infectieux), il est souvent pris en association avec d'autres médicaments. Lors d'un contexte de polymédication, la simple lecture des cas ne nous a pas permis d'établir un lien de causalité entre le Maxilase® et les signes d'hypersensibilités.

En revanche, parmi les 75 notifications dont la prise exclusive du Maxilase® était exclusive, il a été constaté qu'un cas sur dix avait manifesté des signes d'anaphylaxie et un cas fatal a été enregistré.

L'étude a montré que la prise en charge des cas d'hypersensibilités peut être améliorée. D'une part sur le plan thérapeutique, les traitements symptomatiques ont été sous-utilisés incluant l'injection d'adrénaline en cas d'anaphylaxie. D'autre part au niveau de l'enquête allergologique, peu de tests cutanés ont été renseignés ou programmés.

L'élément responsable des signes d'hypersensibilités au Maxilase® reste sans réponse mais plusieurs hypothèses sont émises avec : la substance active l'alpha-amylase (reconnue comme allergène professionnel), les colorants ou les conservateurs.

Sachant que l'OMS prédit qu'une personne sur deux sera allergique, toutes allergies confondues (alimentaires, médicamenteux, respiratoires...), et que l'on est confronté à une désertification de spécialistes, le pharmacien en tant que professionnel de santé, doit s'impliquer dans la prise en charge de l'allergie.

L'allergie est souvent banalisée ou mal-diagnostiquée (par excès, ou par défaut), or les réexpositions à l'allergène ou son éviction non justifiée peuvent être préjudiciables pour le patient. Grâce à ses connaissances médicales, sa disponibilité et sa proximité relationnelle, le pharmacien a un rôle à jouer dans la prise en charge des allergies.

Aujourd'hui, il ne se limite plus à la simple délivrance de médicaments. Face au vieillissement de la population et à la désertification médicale, le métier a évolué.

Devant la diversité des attentes au comptoir et la mise en place de nouvelles missions, le pharmacien doit perpétuellement actualiser ses connaissances afin d'acquérir les compétences nécessaires pour accompagner au mieux ses patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Légifrance. Décret n° 2004-99 du 29 janvier 2004 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le Code de la santé publique - [Internet]. Code de santé publique janv 29, 2004. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr>
2. Johansson SGO, O'B Hourihane J, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. Révision de la nomenclature de l'allergie (version longue): Prise de position de l'EAACI par le groupe de l'EAACI chargé de la nomenclature. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 1 mars 2004;44(2):218-30.
3. Pr Nicolas Jean-François. Hypersensibilité aux médicaments. *Rev Prat*. sept 2015;65(7):967-89.
4. Ponvert C. Les réactions d'hypersensibilité aux antalgiques non opiacés, antipyrétiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Rev Fr Allergol*. oct 2020;60(6-7):507-17.
5. Hilda Brandstatter, Caroline F.Samer, Camillo Ribbi, Valérie Piguet. Réactions d'hypersensibilité immédiates aux anti-inflammatoires non stéroïdiens : allergie ou pseudo-allergie ? *Rev Med Suisse*. 30 juin 2010;4(255):1345-50.
6. Jerschow E, Ren Z, Hudes G, Sanak M, Morales E, Schuster V, et al. Utility of low-dose oral aspirin challenges for diagnosis of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. avr 2016;116(4):321-328.e1.
7. Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J*. 2004;18(7):790-804.
8. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. Résumé du Consensus international (ICON) sur l'Allergie Médicamenteuse. 2014;11.
9. Eliseeva TI, Balabolkin II. Drug Allergic Reactions: Current Views (Review). *Sovrem Tehnol V Med*. mars 2016;8(1):159-72.
10. L. Garnier RP. Biologie de l'allergie [Internet]. Séminaire présenté à; 2021 janv 7 [cité 31 juill 2022]; Lyon. Disponible sur: <https://allergolyon.fr/>
11. Savoye B, Berger AE, Le Mauff B, Lambert C, le groupe AllergoBioNet pour. Apport de la biologie dans le diagnostic d'allergie immédiate. *Rev Francoph Lab*. avr 2020;2020(521):38-45.
12. Association des collèges des enseignants d'immunologie des universités de langue française, éditeur. *Immunologie fondamentale et immunopathologie: enseignements thématique et intégré tissu lymphoïde et sanguin, immunopathologie et immuno-intervention*. 2e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2018. 83-86, 171-180 p. (DFGSM 2-3 médecine).
13. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med*. 21 oct 2003;139(8):683-93.

14. Meddour Y. L'hypersensibilité médicamenteuse : mécanismes et diagnostic immunologique. *Rev Algér Allergol*. 15 déc 2017;2(1):51-6.
15. Jamet A, Botturi K, Diquet B, Mollimard M. Histamine : le rôle du médiateur. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. sept 2006;46(5):474-9.
16. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau A, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy*. oct 2009;64(10):1417-26.
17. Brockow K, Ardern-Jones MR, Mockenhaupt M, Aberer W, Barbaud A, Caubet JC, et al. EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2019;74(1):14-27.
18. Aurich S, Dölle-Bierke S, Francuzik W, Bilo MB, Christoff G, Fernandez-Rivas M, et al. Anaphylaxis in Elderly Patients—Data From the European Anaphylaxis Registry. *Front Immunol*. 24 avr 2019;10:750.
19. Simons FER, Arduzzo LR, Bilò MB, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. 2014;7(1):9.
20. Tanno LK, Pouessel G, Beaudouin E, Demoly P. Définition de l'anaphylaxie. *Rev Fr Allergol*. déc 2021;61(8):8S6-11.
21. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. févr 2006;117(2):391-7.
22. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. août 2000;30(8):1144-50.
23. Fölster-Holst R, Kreth HW. Viral exanthems in childhood – infectious (direct) exanthems. Part 2: Other viral exanthems. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges*. 2009;7(5):414-8.
24. Nobile L, Nicolas JF, Olivier S, Coster A, Herman A, Baeck M. Hypersensibilité aux médicaments. *Louvain Med*. 2018;137(Spécial):66-75.
25. Mockenhaupt M. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: clinical patterns, diagnostic considerations, etiology, and therapeutic management. *Semin Cutan Med Surg*. mars 2014;33(1):10-6.
26. Bodtger U, Poulsen LK, Malling HJ. Asymptomatic skin sensitization to birch predicts later development of birch pollen allergy in adults: a 3-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol*. janv 2003;111(1):149-54.
27. Barnig C, Baron-Thurotte A, Barbaud A, Beaudouin E, de Blay F, Bonniaud P, et al. Recommandations de la Société Française d'Allergologie. Indications des actes allergologiques en Hôpital de Jour. *Rev Fr Allergol*. 1 oct 2017;57(6):442-63.

28. Minh HBC, Demoly P. Méthodologie et préparation des tests cutanés : prick-tests et intradermoréactions à lecture immédiate. In: Diagnostic de l'allergie aux médicaments: tests cutanés. John Libbey Eurotext. 2005. p. 43-54.
29. Anca Mirela Chiriac, Pascal Demoly, Jean Bousquet. Principes du diagnostic en allergologie. In: Allergologie : le Middleton. Elsevier Health Sciences; 2018. p. 99-115.
30. Bourrain JL. Méthodologie des tests à lecture immédiate. Ann Dermatol Vénérologie. août 2009;136(8-9):661-7.
31. Labbé A. Le diagnostic allergologique est-il en train de changer ? Rev Fr Allergol. 1 oct 2020;60(6):529-35.
32. Dr Bellange Laure. Les tests cutanés en pratique [Internet]. Cours présenté à; 2021 janv 13 [cité 24 juill 2021]. Disponible sur: <https://allergolyon.fr/>
33. Bousquet PJ, Rance F, Deschildre A, de Blay F, Lefrant JY, Demoly P. Les conditions de sécurité pour la réalisation des tests de provocation en allergologie. Rev Fr Allergol Immunol Clin. 1 juin 2007;47(4):323-32.
34. Co Minh HB, Bousquet PJ, Fontaine C, Kvedariene V, Demoly P. Systemic reactions during skin tests with beta-lactams: a risk factor analysis. J Allergy Clin Immunol. févr 2006;117(2):466-8.
35. Deschildre A. Test de provocation orale : indications. Rev Fr Allergol. 1 mai 2021;61(4):213-5.
36. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. Allergy. août 2014;69(8):1008-25.
37. Demoly P, Hillaire-Buys D, Raison-Peyron N, Godard P, Michel FB, Bousquet J. Identifier et comprendre les allergies médicamenteuses. médecine/sciences. mars 2003;19(3):327-36.
38. Haute Autorité de Santé. Indications du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques [Internet]. 2005 [cité 31 juill 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_464884/fr/indications-du-dosage-des-ige-specifiques-dans-le-diagnostic-et-le-suivi-des-maladies-allergiques
39. Chabane H, Dalampira G, Klingebiel C, Lefevre S, Palussière C, Nicaise-Roland P, et al. Recommandations pour la prescription et l'interprétation des examens biologiques utilisables dans le cadre du diagnostic ou du suivi des allergies, disponibles en France. Partie 3 : allergie alimentaire. Rev Fr Allergol. nov 2021;61(7):495-524.
40. Chabane H, Lefevre S, Dalampira G, Dzviga C, Vitte J, Sarrat A, et al. Nouvelles recommandations françaises en biologie de l'allergie, synthèse. Rev Fr Allergol. juin 2020;60(4):263-5.
41. Chabane H, Lefevre S, Dzviga C, Lambert C, Seve E, Garnier L, et al. Recommandations pour la prescription et l'interprétation des examens biologiques utilisables dans le cadre

- du diagnostic ou du suivi des allergies, disponibles en France. Partie 4 : allergie aux médicaments. *Rev Fr Allergol.* nov 2021;61(7):525-40.
42. Chabane H, Metz-Favre C, Klingebiel C, Mailhol C, Le Pabic F, Castelain C, et al. Recommandations pour la prescription et l'interprétation des examens biologiques utilisables dans le cadre du diagnostic ou du suivi des allergies, disponibles en France. Partie 2 : allergie respiratoire. *Rev Fr Allergol.* nov 2021;61(7):479-94.
 43. Andersen MBS, Hall S, Dragsted LO. Identification of european allergy patterns to the allergen families PR-10, LTP, and profilin from Rosaceae fruits. *Clin Rev Allergy Immunol.* août 2011;41(1):4-19.
 44. Dubost J. Médicaments et trousse d'urgence chez le patient allergique. *Rev Fr Allergol.* 1 avr 2014;54(3):199-202.
 45. European Medicines Agency. RCP de Wakix [Internet]. 2016 [cité 10 août 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en>
 46. Simons FER, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: Celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol.* 1 déc 2011;128(6):1139-1150.e4.
 47. Dr Pralong Pauline. Les antihistaminiques [Internet]. Cours maladies allergiques présenté à; 2022 janv 14 [cité 9 août 2022]; Grenoble. Disponible sur: <https://allergolyon.fr>
 48. Badini Paolo, pharmacien responsable. Lettre aux professionnels de santé Periacetine 4 mg (cyproheptadine) : risques liés à l'utilisation non conforme comme orexigène à des fins esthétiques [Internet]. 2022 [cité 14 août 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/periactine-4-mg-cyproheptadine-risques-lies-a-lutilisation-non-conforme-comme-orexigene-a-des-fins-esthetiques>
 49. Hu Y, Sieck DE, Hsu WH. Why are second-generation H1-antihistamines minimally sedating? *Eur J Pharmacol.* 15 oct 2015;765:100-6.
 50. Zuberbier T. A Summary of the New International EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guidelines in Urticaria. *World Allergy Organ J.* 1 janv 2012;5:S1-5.
 51. Campbell DE. Anaphylaxis Management: Time to Re-Evaluate the Role of Corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 1 sept 2019;7(7):2239-40.
 52. Roumestan C, Gougat C, Jaffuel D, Mathieu M. Les glucocorticoïdes et leur récepteur : mécanismes d'action et conséquences cliniques. *Rev Médecine Interne.* 1 sept 2004;25(9):636-47.
 53. Sibilía J. Les corticoïdes : mécanismes d'action. *Lett Rhumatol.* févr 2003;(289):23-31.
 54. Dejean C, Richard D. Mécanismes d'action des glucocorticoïdes. *Rev Médecine Interne.* mai 2013;34(5):264-8.
 55. Guichard A. La puissance des dermocorticoïdes: Vers une nouvelle approche de la classification [Internet]. Université de Franche-Comté; 2014. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/>

56. Faure S. Dermocorticoïdes. *Actual Pharm.* juin 2014;53(537):53-6.
57. Dammak A, Guillet G. Dermatite atopique de l'enfant. *J Pédiatrie Puériculture.* 1 avr 2011;24(2):84-102.
58. Vidal. Adrénaline : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. 2013 [cité 6 août 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/adrenaline-1356.html>
59. Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, Lang R, Fernandez-Rivas M, Cardona V, et al. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy.* oct 2014;69(10):1397-404.
60. Simons FER, Arduzzo LR, Bilò MB, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2014;7(1):9.
61. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* août 2014;69(8):1026-45.
62. Gloaguen A, Cesareo E, Vaux J, Valdenaire G, Ganansia O, Renolleau S, et al. Prise en charge de l'anaphylaxie en médecine d'urgence. Recommandations de la Société française de médecine d'urgence (SFMU) en partenariat avec la Société française d'allergologie (SFA) et le Groupe francophone de réanimation et d'urgences pédiatriques (GFRUP), et le soutien de la Société pédiatrique de pneumologie et d'allergologie (SP2A). *Ann Fr Médecine Urgence.* sept 2016;6(5):342-64.
63. Kraft M, Dölle-Bierke S, Turner PJ, Muraro A, Fernández-Rivas M, Grabenhenrich L, et al. EAACI Task force Clinical epidemiology of anaphylaxis: experts' perspective on the use of adrenaline autoinjectors in Europe. *Clin Transl Allergy.* 11 mai 2020;10(1):12.
64. Patel N, Chong KW, Yip AYG, Ierodiakonou D, Bartra J, Boyle RJ, et al. Use of multiple epinephrine doses in anaphylaxis: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 1 nov 2021;148(5):1307-15.
65. Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G, et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy.* août 2007;62(8):857-71.
66. Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, DunnGalvin A, Garvey LH, et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy.* févr 2022;77(2):357-77.
67. Pouessel G, Beaudouin E, Deschildre A. Dispositifs auto-injectables d'adrénaline : lequel choisir ? *Rev Fr Allergol.* juin 2016;56(4):378-88.
68. Simons FE, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol.* nov 2001;108(5):871-3.
69. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy.* avr 2014;69(4):420-37.

70. Chiriac AM, Wang Y, Schrijvers R, Bousquet PJ, Mura T, Molinari N, et al. Designing Predictive Models for Beta-Lactam Allergy Using the Drug Allergy and Hypersensitivity Database. *J Allergy Clin Immunol Pract.* févr 2018;6(1):139-148.e2.
71. Brisman J, Nieuwenhuijsen M, Venables K, Putcha V, Gordon S, Taylor A. Exposure-response relations for work related respiratory symptoms and sensitisation in a cohort exposed to α -amylase. *Occup Environ Med.* juin 2004;61(6):551-3.
72. Losada E, Hinojosa M, Quirce S, Sanchez-Cano M, Moneo I. Occupational asthma caused by a-amylase inhalation: Clinical and immunologic findings and bronchial response patterns. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL.* 1992;89:8.
73. Walusiak J, Hanke W, Górski P, Pałczyński C. Respiratory allergy in apprentice bakers: do occupational allergies follow the allergic march? *Allergy.* 2004;59(4):442-50.
74. Hur GY, Shin SY, Ye YM, Nahm DH, Park HS. Two cases of occupational rhinitis caused by biodiastase in hospital and pharmaceutical workers. *Allergy.* 2007;62(9):1096-7.

ANNEXES

| | |
|---|--|
|  | <p>A- Enlever le bouchon noir protecteur de l'aiguille en tirant fortement. Son retrait permet de retirer une gaine grise protégeant l'aiguille.</p> |
|  | <p>B- Enlever le bouchon gris de sécurité du bouton rouge déclencheur en tirant.</p> |
|  | <p>C- Appuyer fermement le dispositif sur la face externe de la cuisse, puis appuyer sur le déclencheur de façon à entendre un « clic ». L'injection peut être pratiquée à travers des vêtements légers ou un jean.</p> |
|  | <p>D- Maintenir en position pendant 10 secondes. Retirer lentement l'auto-injecteur puis masser doucement le site d'injection.</p> |
|  | <p>E- Vérifier que l'auto-injecteur est passé au rouge : cela signifie que l'injection est terminée. Si l'indicateur n'est pas rouge, recommencer avec un autre injecteur.</p> |
|  | <p>F- Après l'injection, l'aiguille dépasse du dispositif. Pour la recouvrir, replacer la partie large du bouchon noir protecteur de l'aiguille en l'enclenchant sur l'extrémité ouverte (contenant l'aiguille).</p> |

Annexe I : Mode d'emploi de la seringue Anapen®



- ▶ Retirez le capuchon.



- ▶ Appliquez Emerade® contre la face externe de la cuisse avec un angle de 90° puis appuyez fermement jusqu'à ce que le manchon de protection de l'aiguille soit rétracté. On entend un bruit sec au moment où le dispositif s'active et l'aiguille pénètre dans la cuisse.
- ▶ Puis maintenez Emerade® fermement contre la cuisse pendant 5 secondes. Massez légèrement autour du site d'injection.



- ▶ **Emerade® 150 microgrammes**
Après activation de l'auto-injecteur et injection d'adrénaline, la fenêtre de contrôle apparaît **jaune**.



- ▶ **Emerade® 300 microgrammes**
Après activation de l'auto-injecteur et injection d'adrénaline, la fenêtre de contrôle apparaît **verte**.



- ▶ **Emerade® 500 microgrammes**
Après activation de l'auto-injecteur et injection d'adrénaline, la fenêtre de contrôle apparaît **bleue**.

- ▶ Avant l'injection, le manchon de protection de l'aiguille est en position normale.



- ▶ Après l'injection, le manchon de protection de l'aiguille est déployé.



Annexe II : Mode d'emploi du stylo Emerade®



Prenez EpiPen dans votre main dominante (celle que vous utilisez pour écrire). De l'autre main, retirez le capuchon de sécurité bleu.

« Le bleu vers le ciel, l'orange vers la cuisse »



Tenez EpiPen® à environ 10 cm de la cuisse.

L'extrémité orange est dirigé vers l'extérieur de la cuisse.



Enfoncez fermement EpiPen® dans la face extérieure de la cuisse à angle droit (90°). Vous entendez un « clic ». Maintenez fermement l'auto-injecteur contre la cuisse pendant 5 secondes.

AVANT



APRÈS



AVANT

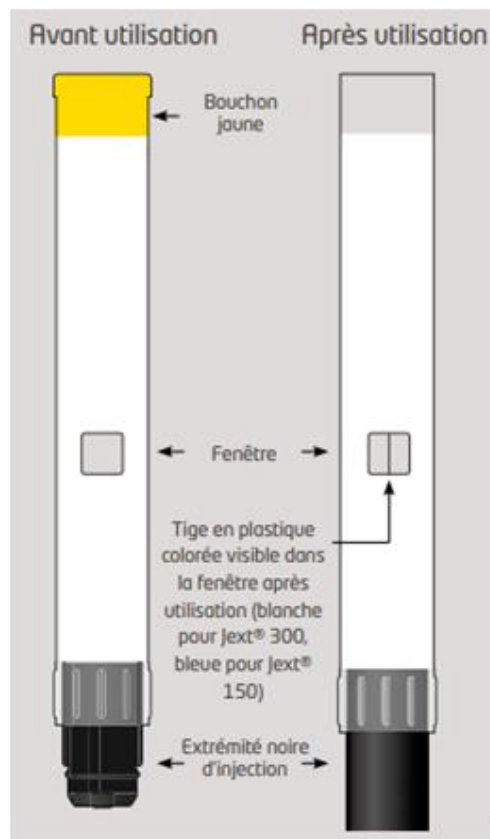







APRÈS



Annexe III : Mode d'emploi du stylo EpiPen®

Avant/après injection : l'aiguille est recouverte et la fenêtre devient opaque



- 1,**  Prendre l'injecteur Jext® dans sa main dominante (celle utilisée pour écrire), le pouce au plus près du bouchon jaune.
- 2,**  Retirer le bouchon jaune avec votre autre main.
- 3,**  Placer l'extrémité noire de l'injecteur contre l'extérieur de la cuisse, en maintenant l'injecteur à angle droit (environ 90°) par rapport à la cuisse.
- 4,**  Pousser fermement l'extrémité noire dans la partie externe de votre cuisse, jusqu'à entendre un « clic » qui confirme le début de l'injection, puis la maintenir enfoncée. Garder fermement l'injecteur en place contre la cuisse pendant 10 secondes (compter lentement jusqu'à 10) puis le retirer. L'extrémité noire se relâche automatiquement et vient cacher l'aiguille.
- 5,**  Masser la zone d'injection pendant 10 secondes. Rechercher immédiatement une prise en charge médicale.

Annexe IV : Mode d'emploi du stylo Jext®

Annexe V : Termes utilisés en fonction des indications notifiées

| Indications finales | Indications notifiées |
|----------------------------|--|
| Voies respiratoires hautes | Douleur à la gorge Mal de gorge Dysphagie Angine Pharyngite Rhinopharyngite Rhino-sinusite Sinusite chronique Otite Rhinite allergique Rhinite infectieuse Congestion des voies aériennes supérieures Laryngite virale Grippe |
| Voies respiratoires basses | Bronchite Infection respiratoire Toux |
| Non spécifié | Non spécifié |

Annexe VI : Termes employés en fonction des symptômes notifiés

| Symptômes finaux | Symptômes notifiés |
|---------------------------|---|
| Exanthème maculo-papuleux | Ulcère aphteux Erythème multiforme Erythème pigmenté fixe Photosensibilité Rash maculo-papuleux Rash érythémateux Maladie sérique Eczéma Pustulose Dermite |
| Urticaire Angioœdème | Glossite Œdème laryngé Œdème pharyngé Urticaire Angioœdème |
| Toxidermie sévère | Syndrome de Stevens-Johnson DRESS Dermite bulleuse Vascularite Syndrome de Lyell |
| Anaphylaxie | Dyspnée + signes cutanés et/ou cardiaques |
| Dyspnée | Dyspnée Suffocation Asthme |
| Psoriasis | Psoriasis |

Annexe VII : Liste des molécules notifiées appartenant à des classes thérapeutiques connues pour provoquer une hypersensibilité médicamenteuse

| Classes thérapeutiques | Dénomination commune internationale |
|------------------------|--|
| ANTIBIOTIQUES | |
| Bêta-lactamines | Amoxicilline Amoxicilline/ acide clavulanique Bacampicilline Ampicilline Céfaclor Céfadroxil Céfatorizine Céfixime Cefpodoxime Céfuroxime Ciprofloxacine Levofloxacine Oxacilline Phénoxy-méthylpenicilline |
| Autres | Acide fusidique Azithromycine Bacitracine Clarithromycine Clindamycine Colistine Doxycycline Erythromycine Framycétine Fusafungine Isoniazide Josamycine Métronidazole Minocycline Néomycine Polymixine Pristinamycine Rifampicine Roxithromycine Spiramycine Sulfafurazole Troléandromycine Sulfaméthoxazole/ triméthoprime Télithromycine |

AINS

Ibuprofène
Acide acétylsalicylique (à forte dose)
Kétoprofène
Naproxène
Diclofénac
Flurbiprofène
Acide niflumique
Acide tiaprofénique
Piroxicam
Acide méfénamique
Enoxolone

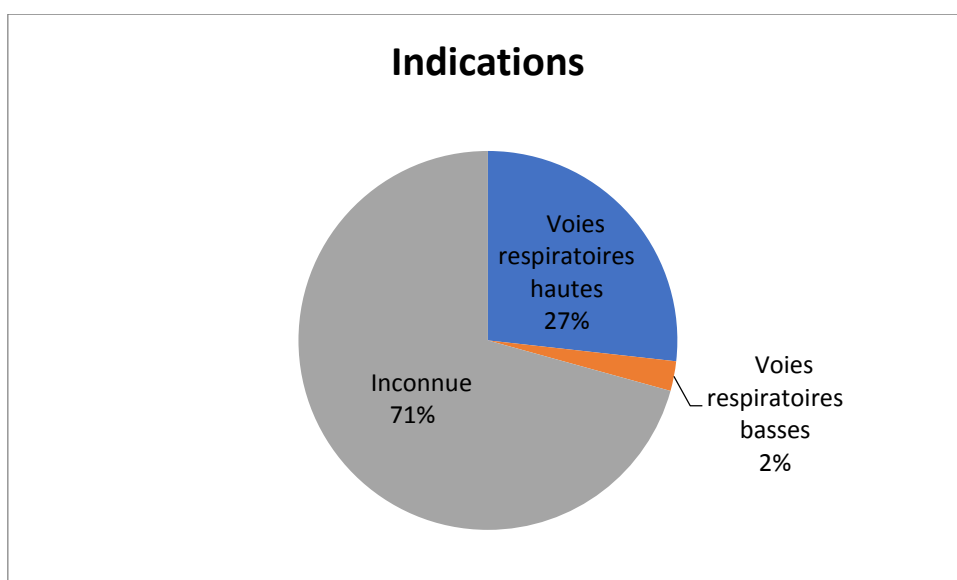
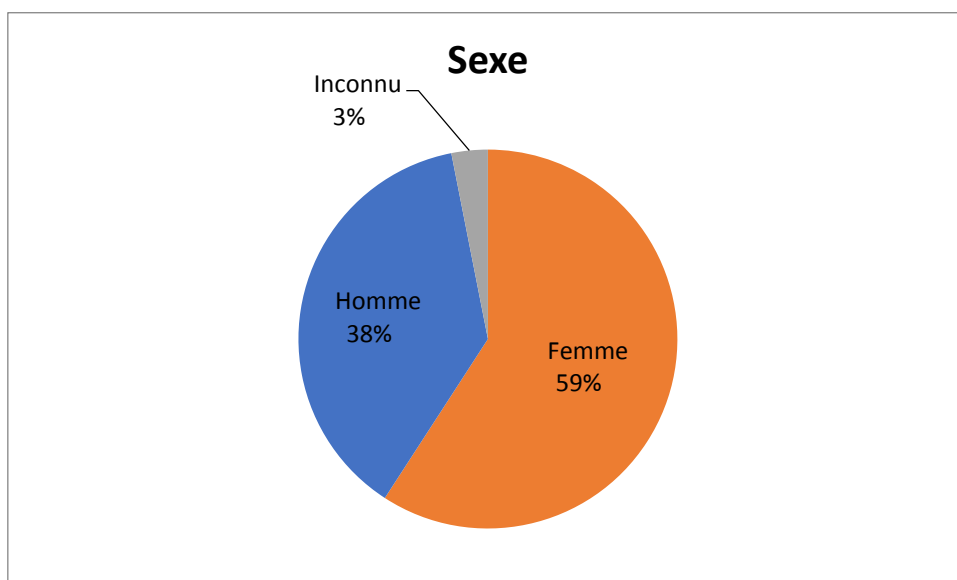
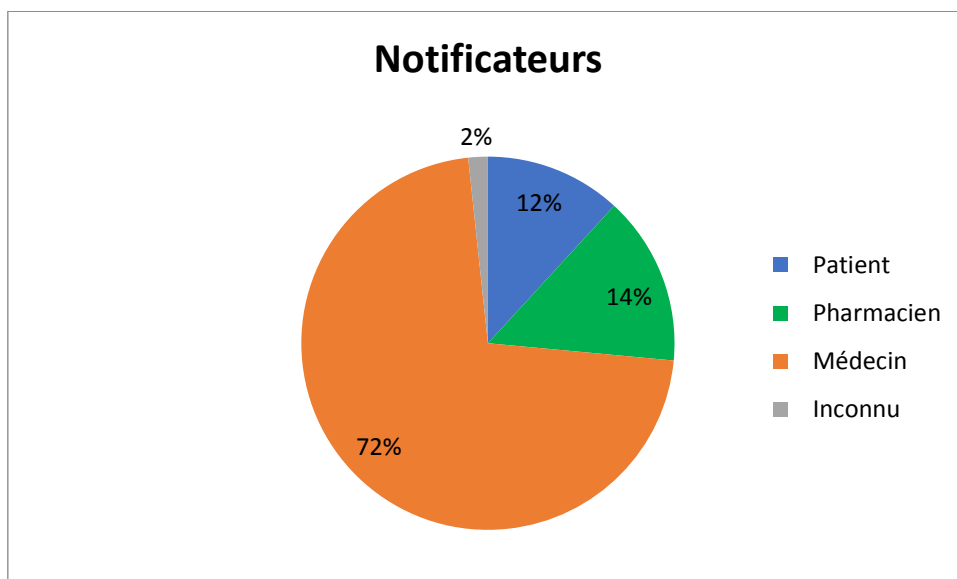
CORTICOÏDES

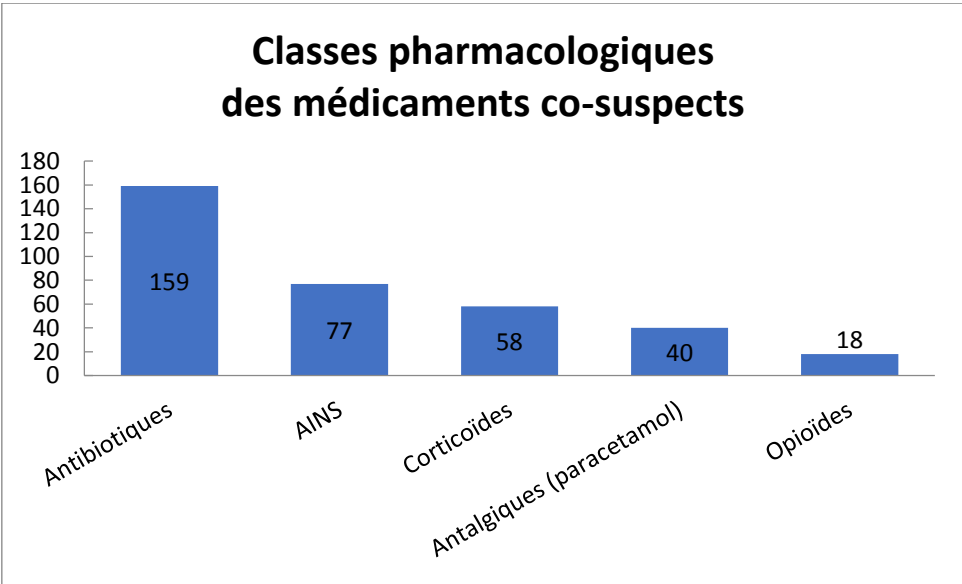
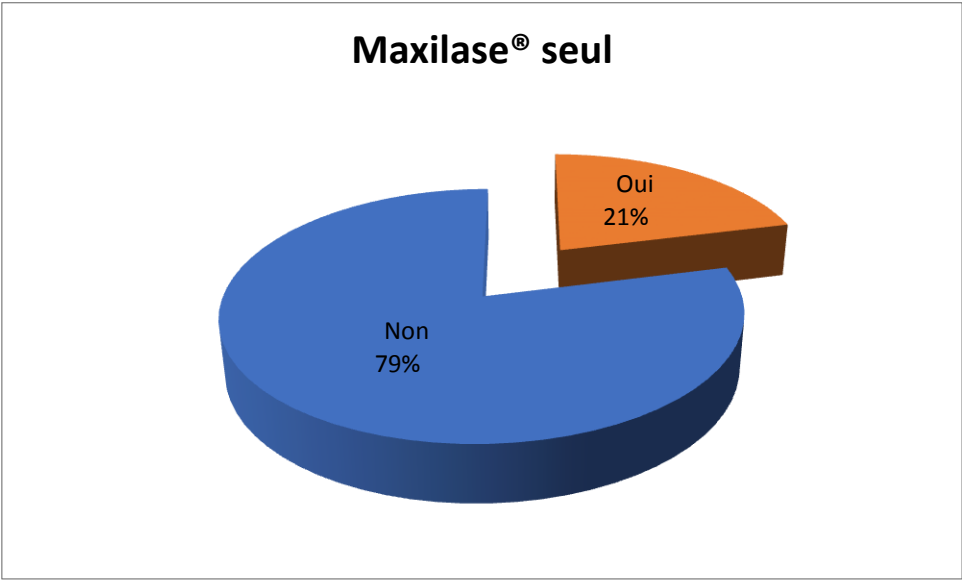
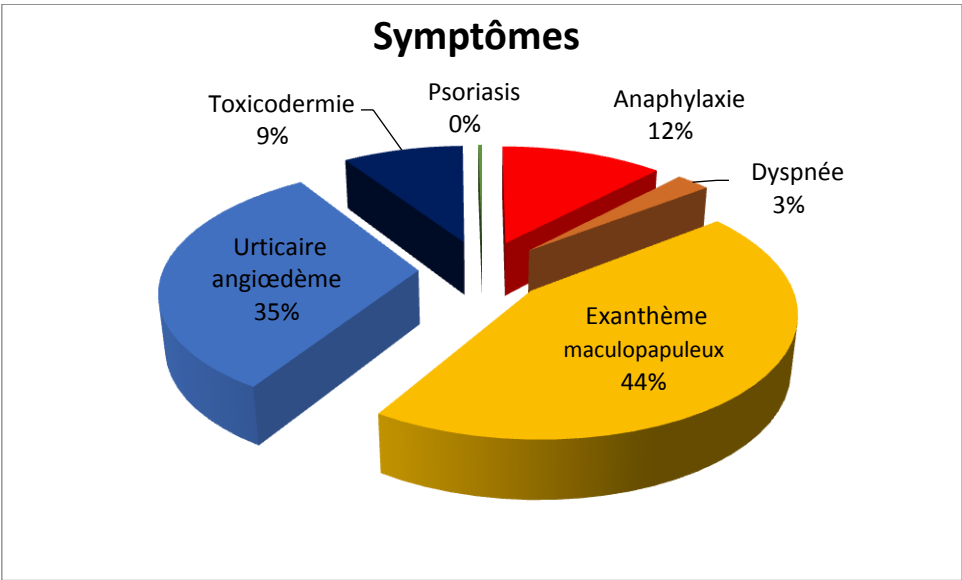
Prednisolone
Prednisone
Méthylprednisone
Béclométasone
Dexaméthasone
Bétaméthasone
Budésonide
Fluticasone
Mométasone
Tixocortol

OPIOÏDES

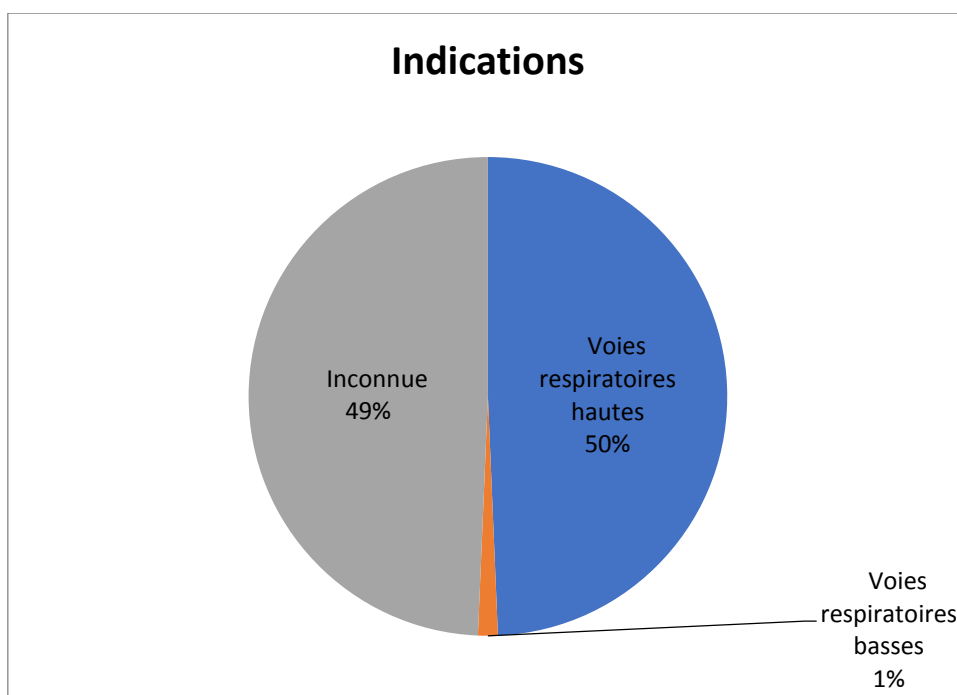
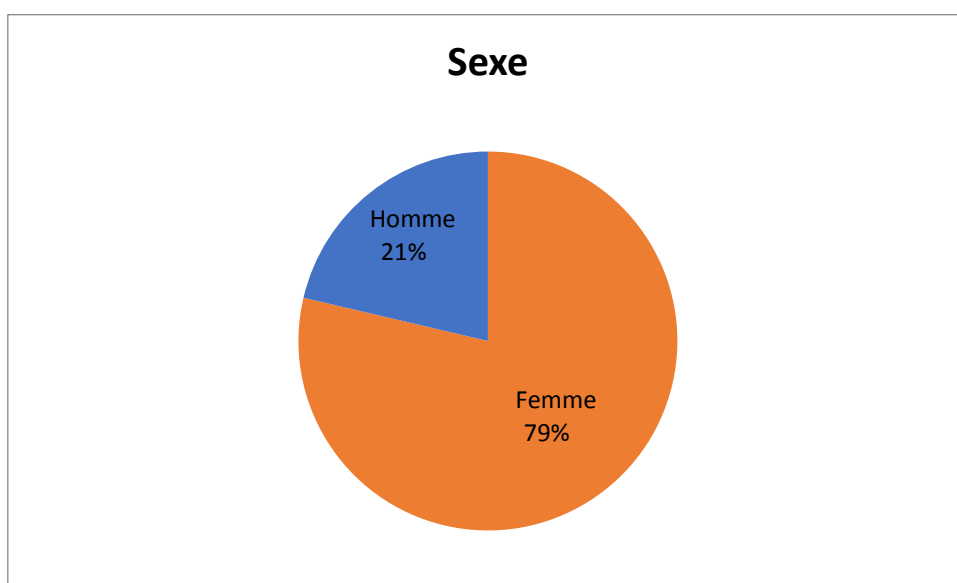
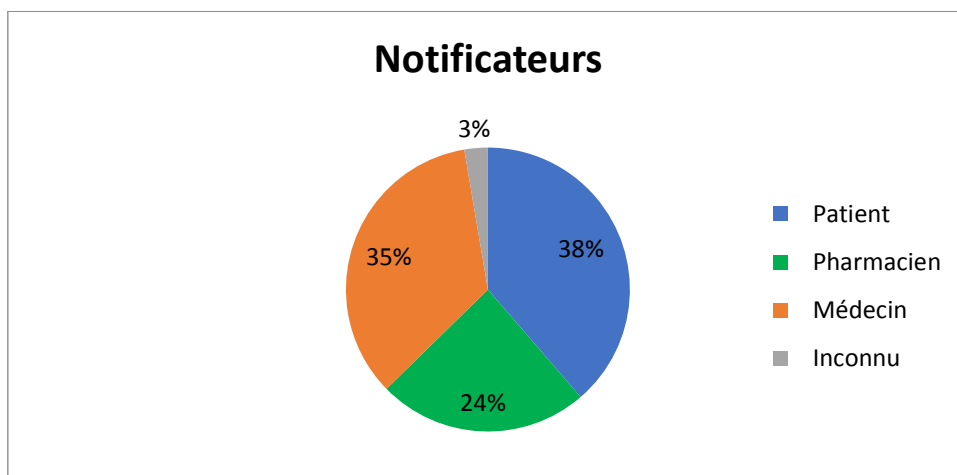
Pholcodine
Codéine
Ethylmorphine
Dextrométhorphan

Annexe VIII : Diagrammes décrivant les 355 notifications à la Vigibase compatibles avec une hypersensibilité au Maxilase®

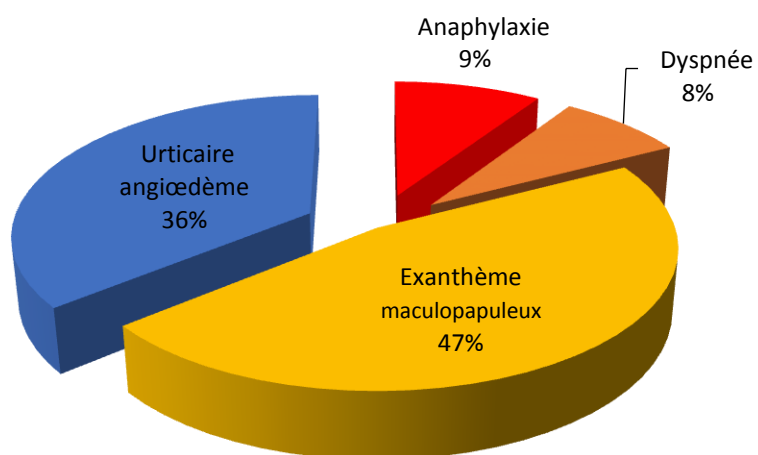




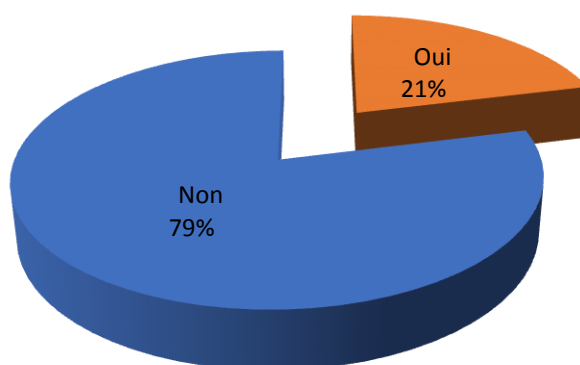
Annexe IX : Diagrammes représentant les 75 notifications à la Vigibase lors de la prise exclusive de Maxilase®



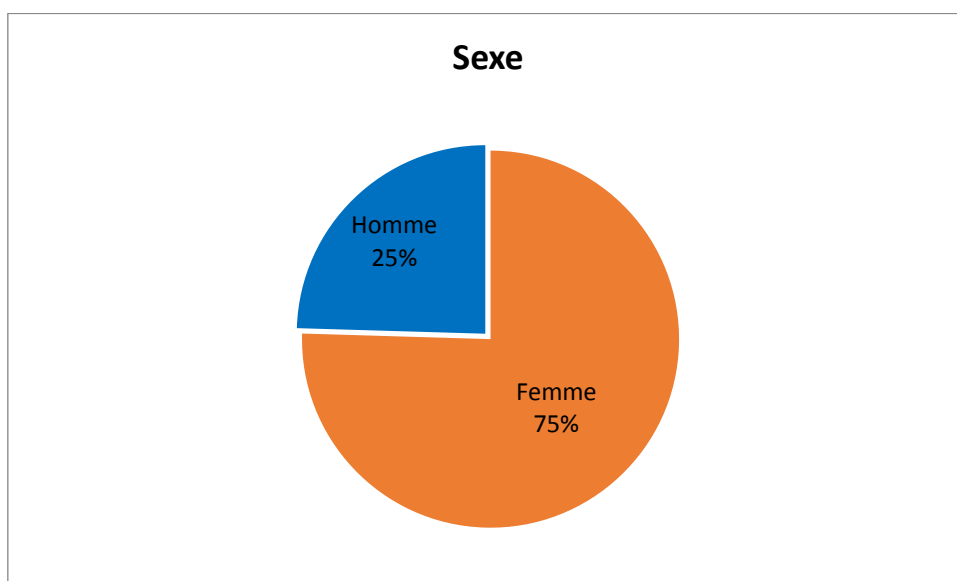
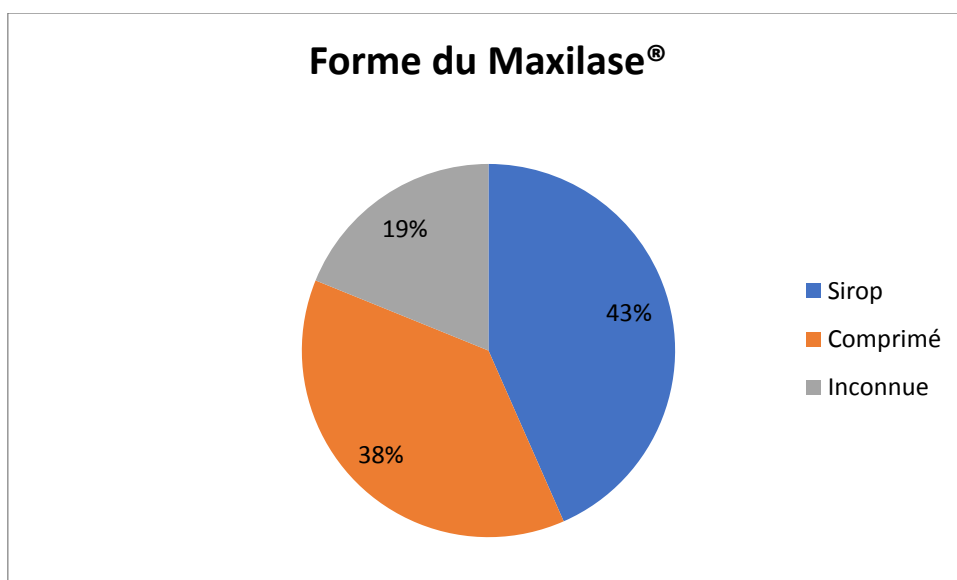
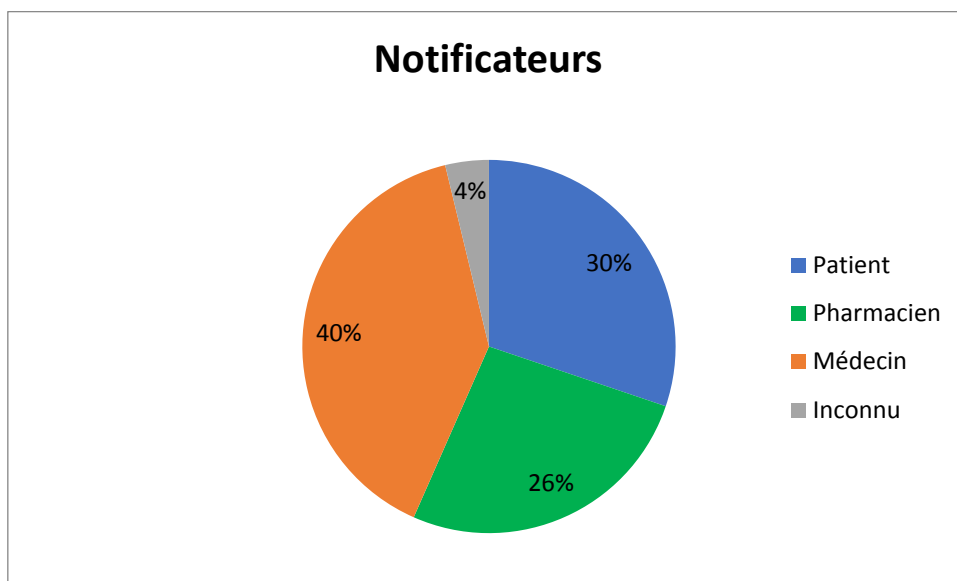
Symptômes



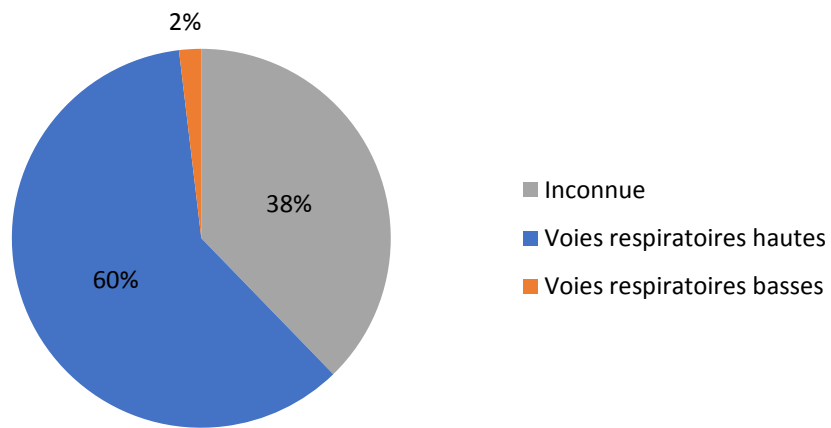
Maxilase® seul



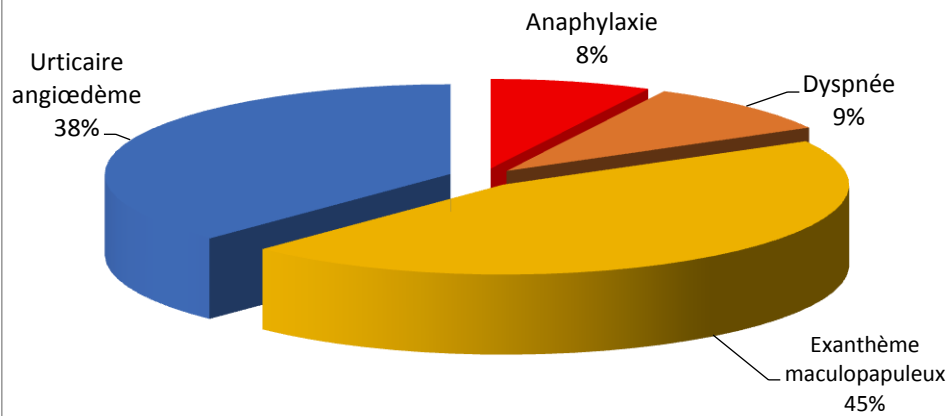
Annexe X : Diagrammes décrivant les 53 notifications à la BNPV lors de la prise exclusive de Maxilase®



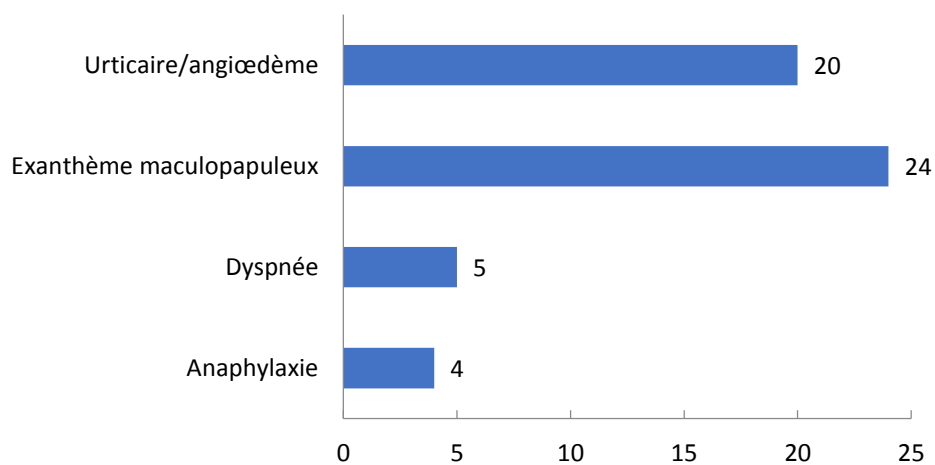
Indications

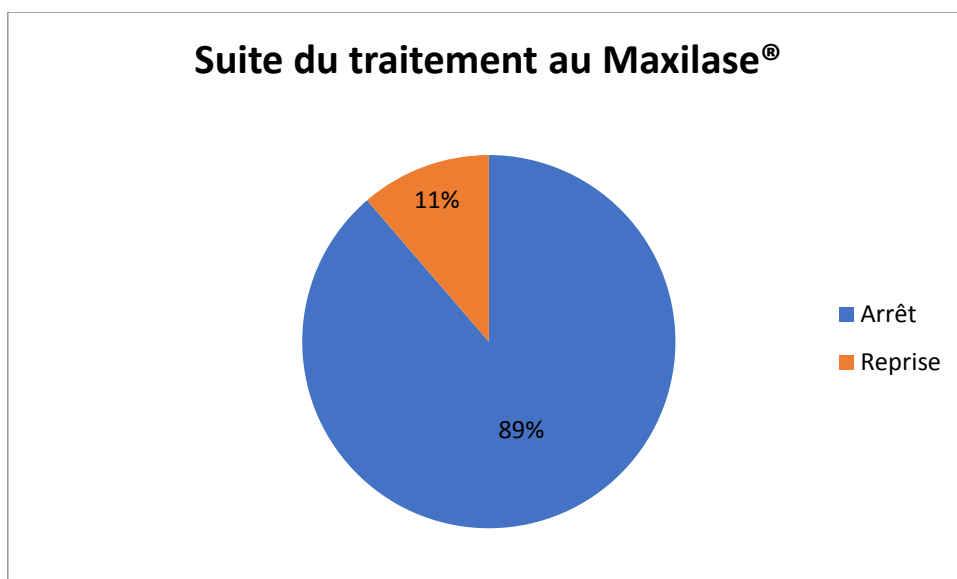
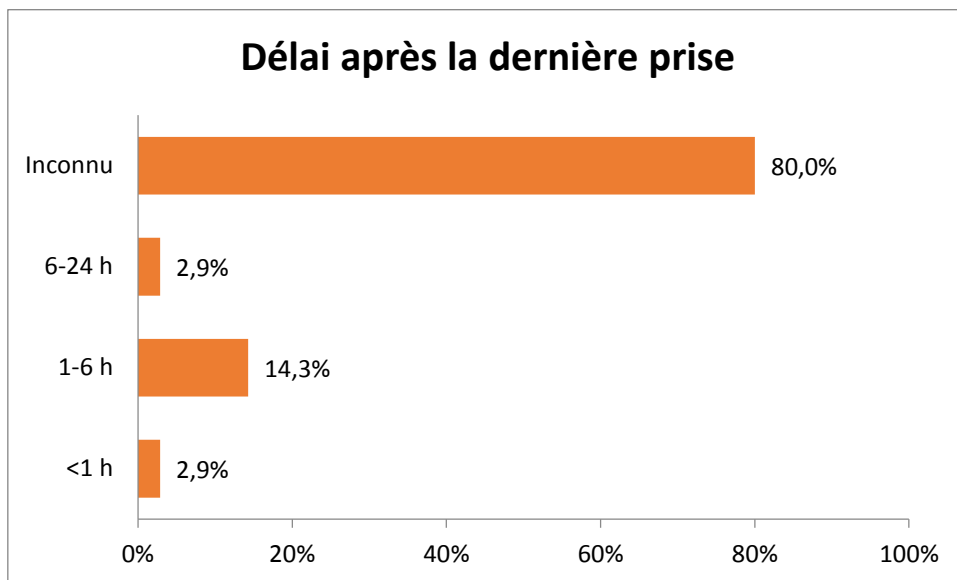
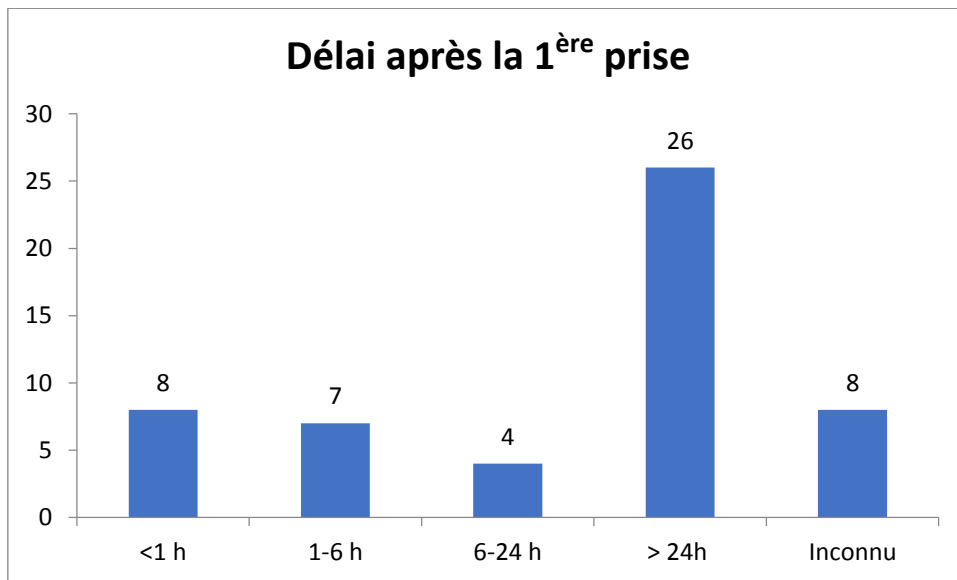


Symptômes

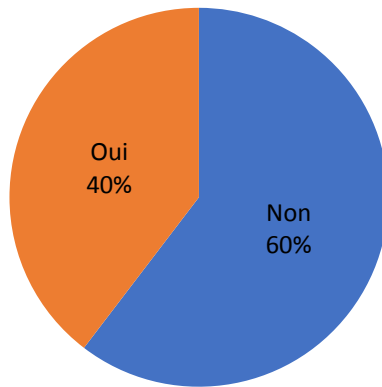


Symptômes

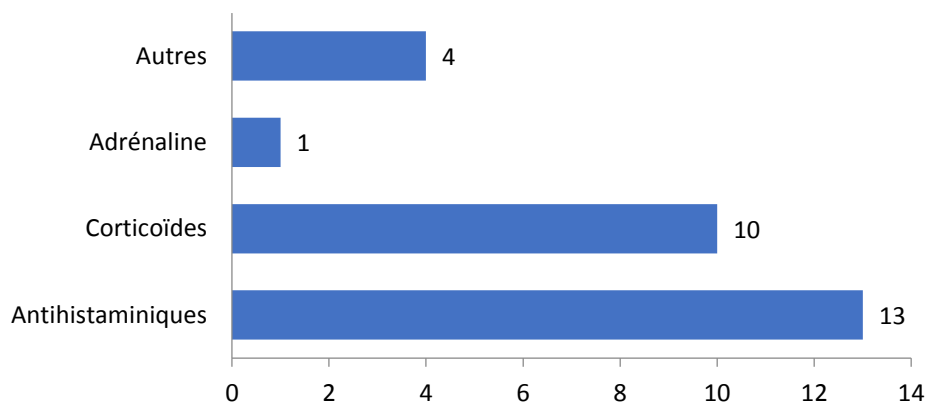




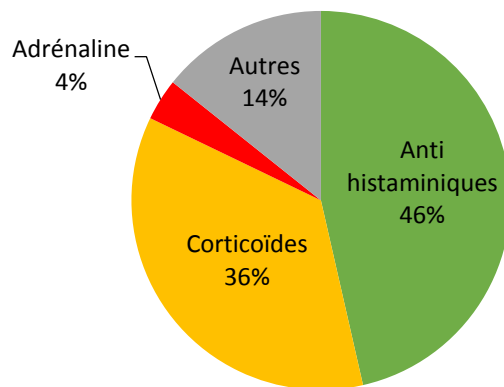
Traitement réactionnel



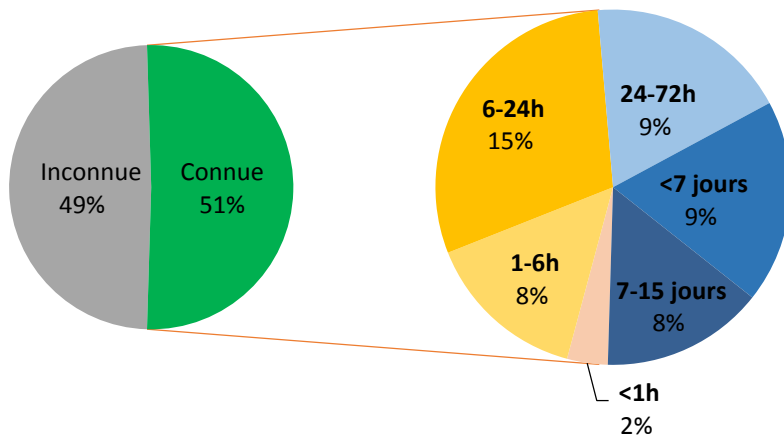
Traitements de la réaction



Traitements de la réaction



Durée de la réaction



Cas n° 1 : femme, 77 ans

La notification a été faite en 2006, par un pharmacien.

La patiente a senti sa gorge gonfler et a présenté une tachycardie 3 heures après la prise d'un comprimé de Maxilase®.

En présence d'une fièvre (température à 39°C), la patiente a pris 2 gélules de Dafalgan®. 24 heures après, sa gorge avait dégonflée.

Le contexte de prise (prescription médicale, indication) est inconnu.

Cas n° 2 : femme, 50 ans

La notification a été faite en 2008, par un médecin.

La patiente a présenté un érythème, un prurit et une dyspnée suite à la prise de Maxilase®.

Le dossier est incomplet : indication, délai, durée de la réaction et le nombre de prises sont non renseignés.

Néanmoins, il est mentionné que les symptômes ont été résolus après un traitement correcteur (non précisé).

Des tests cutanés négatifs ont été rapportés.

Cas n°3 : fille, 9ans

La notification a été faite en 2012, par un médecin.

Dans le cadre d'un mal de gorge, une prise unique de Maxilase® en sirop a été ingérée.

Dix minutes après cette prise, l'enfant a présenté une dyspnée respiratoire sifflante, sans réaction cutanée.

Le lendemain matin au réveil, la fillette a développé une urticaire diffuse et un malaise.

Devant cette aggravation, les parents ont consulté le pédiatre, qui a adressé l'enfant aux urgences pédiatriques pour une suspicion de réaction anaphylactique.

Aux urgences, un traitement réactionnel a résolu les symptômes avec un délai non précisé.

Le traitement était composé d'antihistaminiques et de corticoïdes.

Il est à noter que cet enfant présentait un terrain atopique familial, un asthme allergique ainsi qu'une suspicion d'allergie médicamenteuse à l'ibuprofène.

Cas n°4 : garçon, 9 ans

Le cas a été notifié en 2012, par un médecin.

Dans un contexte de laryngite virale, un médecin généraliste a prescrit du Maxilase® en sirop. 2 heures 30 après, l'enfant a présenté un œdème palpébral et de la luvette, accompagnés d'une dyspnée.

Suite à cette réaction sévère, le garçon a été hospitalisé aux urgences. Suite à l'administration de corticoïdes, d'adrénaline en IM, de Ventoline® et de paracétamol, la réaction a duré moins de 1 jour, sans séquelle.

Un rendez-vous allergologique a été programmé afin de tester une éventuelle allergie aux colorants et aux parabènes présents dans la spécialité. Les résultats de ces tests sont inconnus.

Annexe XII : 4 études sur l'hypersensibilité à l' α -amylase issues de PubMed®

| Auteur, année | Design | Objectif de l'étude | Population étudiée | Méthode utilisée | Résultats | D'autres observations |
|--------------------------|------------------|--|---|--|---|--|
| Brisman et al, 2004 (71) | Etude de cohorte | Explorer les relations entre : <ul style="list-style-type: none"> - Les expositions à l'α-amylase fongique et - Le risque de sensibilisation ou de nouveaux symptômes respiratoires | 300 boulangers et meuniers au Royaume-Uni travaillant minimum depuis 1 mois | L'exposition à l' α -amylase a été classée en 3 groupes suite à des mesures de l'air et des questionnaires. Les symptômes ont été recueillis par un auto-questionnaire et la sensibilisation cutanée a été évaluée par un test cutané. | <ul style="list-style-type: none"> - 36 symptômes thoraciques - 86 symptômes oculaires/nasaux - 24 tests cutanés positifs à l'α-amylase Le rapport de prévalence est augmenté de 3 pour les symptômes thoraciques dans le groupe des fortes expositions à l' α -amylase. Lorsque l'exposition est augmentée, les rapports de prévalence pour les symptômes oculaires, nasaux et la positivité des tests cutanés à l' α -amylase augmentent eux aussi. | Seuls les nouveaux symptômes liés au travail ont été utilisés dans les analyses. |

| | | | | | | |
|-------------------------|------------------|---|--|---|--|---|
| Losada et al, 1992 (72) | Etude de cohorte | Etudier d'un point de vue clinique et immunologique les symptômes respiratoires causés par l'inhalation d' α -amylase dans l'environnement professionnel | 83 travailleurs de l'industrie pharmaceutique exposés à l' α -amylase | Classement en 3 catégories d'exposition et selon des questionnaires ° Test cutané avec α -amylase (<i>A. oryzae</i>) ° Test de provocation par inhalation et ingestion ° Détermination d'IgE et d'IgG spécifiques | <ul style="list-style-type: none"> - 47 (58,7 %) symptômes nasaux - 26 (31,3 %) tests cutanés positifs à l'α-amylase dont 6 cas étaient asymptomatiques - Pas de test cutané positif à <i>A. oryzae</i> - 6/14 tests de provocation bronchique positifs Dosage Ig : <ul style="list-style-type: none"> - IgE plus élevée lors de tests cutanés positifs | 31,3 % des travailleurs avaient des antécédents d'allergie. |
|-------------------------|------------------|---|--|---|--|---|

| | | | | | | |
|---------------------------|------------------|--|---|---|--|---|
| Walusiak et al, 2004 (73) | Etude de cohorte | Décrire l'incidence, les facteurs de risque et l'histoire naturelle de l'allergie respiratoire professionnelle chez les apprentis boulangers | 287 apprentis boulangers | <ul style="list-style-type: none"> ° Questionnaire ° Prick-tests ° Test de provocation par inhalation ° Dosages d'IgE spécifiques anti-farine et anti-α-amylase, à l'entrée, à 1 an et à 2 ans après le début de la formation | Au cours des 2 années : 31 (11 %) des apprentis étaient sensibilisés à l' α -amylase (présence d'IgE spécifiques) | Aucun des apprentis travailleurs n'a déclaré avoir eu besoin de prendre de médicaments antihistaminiques ou antiasthmatiques. |
| Hur et al, 2007 (74) | Etude de cas | Enquêter sur les composants spécifiques de liaison aux IgE et IgG4 anti-biodiastase (poudre digestive à base d' α -amylase) | 2 cas de rhinite professionnelle : <ul style="list-style-type: none"> ° Une infirmière qui dispensait de la biodiastase ° Un employé d'une société pharmaceutique qui préparait de la biodiastase | <ul style="list-style-type: none"> ° Test cutané à la biodiastase ° Détection d'IgE et d'IgG4 spécifiques par ELISA et Immunoblot | Un taux élevé d'IgE spécifiques à l' α -amylase fongique a été mesurée mais 1 seul des 2 cas avait un taux sérique élevé d'IgG4 spécifique. | 4 composants de liaison aux IgE ont été révélés par Immunoblot. |

Serment de Galien

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ***D'**honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;*

- ***D'**exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

- ***D'** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

Le 15 janvier 2020, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament a retiré le Maxilase® et ses génériques de la liste des médicaments en libre accès dans les officines. Cette restriction fait suite au constat d'un risque non négligeable de réactions allergiques dont certaines sévères, de type anaphylactique. Dorénavant, dans un souci de prudence, la délivrance de ces médicaments nécessite une demande au comptoir, renforçant le rôle du pharmacien dans le bon usage des médicaments en posant les questions nécessaires lors de la dispensation.

Cette thèse a fait l'objet d'une étude descriptive des cas français d'hypersensibilités au Maxilase® notifiés à la pharmacovigilance, depuis sa commercialisation sur le marché à nos jours. L'extraction de 545 déclarations (dont 355 français) se rapportant à la prise de Maxilase® dans la Vigibase a été effectuée et la description documentée des 53 cas déclarés à la BNPV a permis une deuxième analyse plus approfondie. Dans cette population, trois quarts des utilisateurs étaient des femmes. Les symptômes rapportés étaient particulièrement présents au niveau cutané (83 %). Aucun cas fatal n'a été enregistré. Le traitement ainsi que l'indication du bilan allergologique étaient sous-optimaux

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS :

Hypersensitivity : mechanisms and management
Descriptive study on Maxilase® based on French cases notified to pharmacovigilance

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS : (facultatif)

PROPOSITION DE MOTS-CLES :

Allergies, hypersensibilités, Maxilase®, alpha-amylase, pharmacovigilance, choc anaphylactique, exploration allergologique, traitements antiallergiques, adrénaline auto-injectable