



ANNEE 2001

N°63

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'ALLERGIE MEDICAMENTEUSE

à propos d'une enquête sur 51 cas menée au
Centre de Pharmacovigilance de Casablanca au Maroc

THESE

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(DIPLÔME D'ETAT)

Présentée et soutenue publiquement
le 16 Juillet 2001

par

EL-AIDI Badiâ

Né le 7 Mai 1976 à Casablanca (MAROC)

M 42666

MEMBRES DU JURY

Président du Jury	: M. José-Marie	AFOUTOU	Professeur
Membres	: M. Babacar	FAYE	Professeur
	M. Mamadou	BADIANE	Maître de Conférences Agrégé
	M. Claude	MOREIRA	Maître de Conférences Agrégé
Directeur de Thèse	: M. Babacar	FAYE	Professeur

NOTE AUX LECTEURS

Ce document a été numérisé et mis en ligne par la Bibliothèque Centrale de l'Université Cheikh Anta DIOP de DAKAR



Bibliothèque Centrale UCAD

Site Web: www.bu.ucad.sn

Mail: bu@ucad.edu.sn

Tél: +221 33 824 69 81

BP 2006, Dakar Fann - Sénégal

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR

ΚΚΚΚΚΚΚΚΚΚΚΚΚΚΚΚ

FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE
ET D'ODONTOLOGIE

ΚΚΚΚΚΚΚΚΚΚΚΚΚΚΚΚ

DECANAT & DIRECTION

ΚΚΚΚΚΚΚΚΚΚΚΚ

DOYEN

M. Doudou THIAM

PREMIER ASSESSEUR

M. Cheikh Saad Bouh BOYE

DEUXIEME ASSESSEUR

M. Malick SEMBENE

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

M. Assane CISSE

Fait, le 17 Avril 2001

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR GRADE POUR L'ANNE UNIVERSITAIRE 2000 - 2001

K K K K K K K K K K K K K K K

I. MEDECINE

PROFESSEURS TITULAIRES

M. José Marie	AFOUTOU	Histologie-Embryologie
M. Mamadou	BA	Pédiatrie
M. Mamadou	BA	Urologie
M. Serigne Abdou	BA	Cardiologie
M. Salif	BADIANE	Maladies Infectieuses
M. Fallou	CISSE	Physiologie
M. Moussa Fafa	CISSE	Bactériologie-Virologie
M. Fadel	DIADHIOU	Gynécologie-Obstétrique
M. Baye Assane	DIAGNE	Urologie
M. Lamine	DIAKHATE	Hématologie
*M. El Hadj Malick	DIOP	O.R.L.
Mme Thérèse MOREIRA	DIOP	Clinique Médicale
M. Sémou	DIOUF	Cardiologie
M. Souvasin	DIOUF	Orthopédie-Traumatologie
M Oumar	GAYE	Parasitologie
M. Mamadou	GUEYE	Neuro-Chirurgie
M. Momar	GUEYE	Psychiatrie
M. Serigne Maguèye	GUEYE	Urologie
M. Nicolas	KUAKUVI	Pédiatrie
M. Bassirou	NDIAYE	Dermatologie
M. Ibrahima Pierre	NDIAYE	Neurologie
*M. Madoune Robert	NDIAYE	Ophtalmologie
M. Mouhamadou	NDIAYE	Chirurgie Thoracique & Cardio- Vasculaire
M. Mouhamadou Mansour	NDIAYE	Neurologie
Mme Mbayang NIANG	NDIAYE	Physiologie
Pape Amadou	NDIAYE	Ophtalmologie
*M. Mamadou	NDOYE	Chirurgie Infantile
M. Abibou	SAMB	Bactériologie-Virologie
M. Mamadou	SARR	Pédiatrie
§Mme Awa Marie COLL	SECK	Maladies Infectieuses
M. Seydina Issa Laye	SEYE	Orthopédie-Traumatologie
M. Dédéou	SIMAGA	Chirurgie Générale

* Associé

§ Détachement

M. Abdourahmane	SOW	Maladies-Infectieuses
M. Housseyn dembel	SOW	Pédiatrie
M. Mamadou Lamine	SOW	Médecine Légale
M. Moussa Lamine	SOW	Anatomie-Chirurgie Générale
*M. Cheikh Tidiane	TOURE	Chirurgie Générale
M. Meïssa	TOURE	Biochimie Médicale
M. Pape	TOURE	Cancérologie
M. Alassane	WADE	Ophthalmologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. Moussa	BADIANE	Radiologie
M. Seydou Boubakar	BADIANE	Neuro-Chirurgie
M. Mohamed Diawo	BAH	Gynécologie-Obstétrique
M. Jean Marie	DANGOU	Anatomie et Cytologie Pathologique
M. Abdarahmane	DIA	Anatomie -Chirurgie Générale
*M. Massar	DIAGNE	Neurologie
*M. Issakha	DIALLO	Santé Publique
M. Amadou Gallo	DIOP	Neurologie
M. Bernard Marcel	DIOP	Maladies Infectieuses
M. El Hadj Ibrahima	DIOP	Orthopédie-Traumatologie
M. Ibrahima Bara	DIOP	Cardiologie
M. Saïd Nourou	DIOP	Médecine Interne
M. Alassane	DIOUF	Gynécologie
M. Boucar	DIOUF	Néphrologie
M. Raymond	DIOUF	O.R.L.
M. Babacar	FALL	Chirurgie Générale
M. Ibrahima	FALL	Chirurgie Pédiatrique
Mme Mame Awa	FAYE	Maladies Infectieuses
M. Oumar	FAYE	Parasitologie
Mme Sylvie SECK	GASSAMA	Biophysique
Mme Gisèle WOTO	GAYE	Anatomie Pathologique
M. Lamine	GUEYE	Physiologie
M. Abdoul Almamy	HANE	Pneumophtisiologie
*M. Mamadou Mourtalla	KA	Médecine Interne
M. Abdoul	KANE	Cardiologie
M. Victorino	MENDES	Anatomie Pathologique
M. Jean Charles	MOREAU	Gynécologie-Obstétrique
*M. Claude	MOREIRA	Pédiatrie
M. Abdoulaye	NDIAYE	Anatomie-Orthopédie-Traumatologie
M. Issa	NDIAYE	O.R.L.

* Associé

M. Alain Khassim	NDOYE	Urologie
*M. Youssoupha	SAKHO	Neuro-Chirurgie
M. El Hadji	NIANG	Radiologie
M. Niama DIOP	SALL	Biochimie Médicale
Mme Bineta KA	SALL	Anesthésie-Réanimation
M. Mohamadou Guélaye	SALL	Pédiatrie
M. Moustapha	SARR	Cardiologie
M. Birama	SECK	Pédopsychiatrie
M. El Hassane	SIDIBE	Endocrinologie-Métabolisme
		Nutrition-Diabétologie
M. Ahmad Iyane	SOW	Bactériologie
*M. Papa Salif	SOW	Maladies Infectieuses
Mme Haby SIGNATE	SY	Pédiatrie
M Mouhamadou Habib	SY	Orthopédie-Traumatologie
M. Cheickna	SYLLA	Urologie
M. Omar	SYLLA	Psychiatrie
M. Doudou	THIAM	Hématologie

MAITRES – ASSISTANTS

M. Momar Codé	BA	Neuro-Chirurgie
M. El Hadj Amadou	BA	Ophthalmologie
M. Moussa	BA	Psychiatrie
M. Boubacar	CAMARA	Pédiatrie
M. El Hadj Souleymane	CAMARA	Orthopédie-Traumatologie
M. Cheikh Ahmed T.	CISSE	Gynécologie-Obstétrique
Mme Mariama Safiétou KA	CISSE	Clinique Médicale / Médecine Interne
		Orthopédie-Traumatologie
M. André Vauvert	DANSOKHO	Médecine Préventive
Mme Anta TAL	DIA	Pédiatrie
*M. Ibrahima	DIAGNE	Gynécologie-Obstétrique
M. Djibril	DIALLO	Dermatologie
*M. Mame Thierno	DIENG	Parasitologie
M. Yémou	DIENG	Radiologie
Mme Sokhna BA	DIOP	Anesthésie-Réanimation
Mme Elisabeth	DIOUF	Clinique Médicale/ GastroEntérologie
M. Mamadou Lamine	DIOUF	Pédiatrie
M. Saliou	DIOUF	Gynécologie-Obstétrique
Mme Marième BA	GUEYE	Clinique Médicale / Néphrologie
M. El Hadji Fary	KA	Dermatologie
M. Assane	KANE	Clinique Médicale / Gastro Entérologie
*M. Mouhamadou	MBENGUE	

* Associé

CHEFS DE CLINIQUE – ASSISTANTS DES SERVICES UNIVERSITAIRES DES HOPITAUX

Mme Aïssata LY	BA	Radiologie
M. Maguette	BA	Chirurgie Générale
M. Mamadou Diarra	BEYE	Anesthésie - Réanimation
Mme Elisabeth FELLER	DANSOKHO	Maladies Infectieuses
Melle Marguerite Edith	DE MEDEROS	Ophthalmologie
Melle Ndèye Méry	DIA	Maladies Infectieuses
*M. Babacar	DIAO	Urologie
M. Maboury	DIAO	Cardiologie
Melle Ramatoulaye	DIAGNE	Pédiatrie
M. Bay Karim	DIALLO	O.R.L.
M. Saïdou	DIALLO	Clinique Médicale / Rhumatologie
M. Madieng	DIENG	chirurgie Générale
*M. Mamadou Moustapha	DIENG	Cancérologie
M. Charles Bertin	DIEME	Orthopédie Traumatologie
M. Rudolph	DIOP	Stomatologie
Mme Fatou SENE	DIOUF	Neurologie
M. Amadou Lamine	FALL	Pédiatrie
M. Papa Ahmed	FALL	Urologie
M. Oumar	KANE	Anesthésie -Réanimation
*M. Abdoul Aziz	KASSE	Cancérologie
M. Abdoulaye	LEYE	Médecine Interne
Mme Aminata DIACK	MBAYE	Pédiatrie
M. Philippe Marc	MOREIRA	Gynécologie - Obstétrique
M. Amadou Koura	NDAO	Neurologie
Mme Ndèye Maïmouna	NDOUR	Clinique Médicale / Médecine Interne
M. Moustapha	NDIAYE	Neurologie
Mme Marie DIOP	NDOYE	Anesthésie-Réanimation
*M. Abdou	NIANG	Clinique Médicale / Néphrologie
Mme Suzanne Oumou	NIANG	Dermatologie
Mme Fatou S. Diago NDIAYE	SENE	Médecine Interne I
M. Moussa	SEYDI	Maladies Infectieuses
Mme Aïda	SYLLA	Psychiatrie
M. Mamadou Habib	THIAM	Psychiatrie
Mme Nafissatou Oumar	TOURE	Pneumophtisiologie
M. Silly	TOURE	Stomatologie
Aïssatou Magatte	WANE	Ophthalmologie

* Associé

ATTACHES CHEFS DE CLINIQUE

M. Mamadou		COUME	Clinique Médicale / Gériatrie
M. Ahmadou		DEM	Cancérologie
Mme Dieynaba	DIA	DIOP	Pneumophtisiologie
M. Ansoumana		DIATTA	Pneumophtisiologie

ATTACHES – ASSISTANTS

Melle Agaïcha Tamolette	ALFIDJA	Biophysique
Mme Nafissatou NDIAYE	BA	Anatomie Pathologique
Melle Fatou	DIALLO	Biochimie Médicale
Mlle Marième Hélène	DIAME	Physiologie
M. Abdou Rahmane	NDIAYE	Biophysique
*M. Papa	NDIAYE	Médecine Préventive
M Jean Marc Ndiaga	NDOYE	Anatomie
M. Ndéné Gaston	SARR	Biochimie Médicale
M. Ibrahima	SECK	Médecine Préventive
M. Babacar	FAYE	Parasitologie

* Associé

II. PHARMACIE

PROFESSEURS TITULAIRES

M. Doudou	BA	Chimie Analytique et Toxicologie
M. Emmanuel	BASSENE	Pharmacognosie et Botanique
M. Cheikh Saad Bouh	BOYE	Bactériologie-Virologie
M. Alioune	DIEYE	Immunologie
*M. Babacar	FAYE	Pharmacologie et Pharmacodynamie
M. Issa	LO	Pharmacie Galénique
*M. Souleymane	MBOUP	Bactériologie-Virologie
*M. Omar	NDIR	Parasitologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. Mamadou	BADIANE	Chimie Thérapeutique
M. Mounirou	CISS	Toxicologie
*M. Aynina	CISSE	Biochimie Pharmaceutique
M. Balla Moussa	DAFFE	Pharmacognosie
Mme Aïssatou GAYE	DIALLO	Bactériologie-Virologie
Mme Aminata SALL	DIALLO	Physiologie Pharmaceutique
M. Pape Amadou	DIOP	Biochimie Pharmaceutique
M. Amadou	DIOUF	Toxicologie

MAITRES – ASSISTANTS

Mme Issa Bella	BAH	Parasitologie
M. Yérim Mbagnick	DIOP	Chimie Analytique
*M. Amadou Moctar	DIEYE	Pharmacologie
Mme Rita B.	NONGONIERMA	Pharmacognosie
M. Matar	SECK	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
M. Oumar	THIOUNE	Pharmacie Galénique

ASSISTANTS

M. Mounibé	DIARRA	Physique Pharmaceutique
M. William	DIATTA	Botanique
M. Mohamed Lamine	DIAW	Immunologie
Melle Thérèse	DIENG	Parasitologie

* Associé

M. Ahmédou Bamba K.	FALL	Pharmacie Galénique
M. Djibril	FALL	Pharmacie Chimique Chimie Organique
M. Mamadou	FALL	Toxicologie
Melle Edwige	GOMIS	Pharmacognosie
M. Modou	LO	Botanique
Mme Aïssatou GUEYE	NDIAYE	Bactériologie
*M. Augustin	NDIAYE	Physique Pharmaceutique
M. Bara	NDIAYE	Chimie Analytique
*M. Mamadou	NDIAYE	Pharmacologie
Mme Maguette Dème SYLLA NIANG		Immunologie Biochimie
Mme Philomène LOPEZ	SALL	Biochimie Pharmaceutique
*M. Mamadou	SARR	Physiologie Pharmaceutique
M. Guata Yoro	SY	Pharmacologie
*M. Elimane Amadou	SY	Chimie Générale et Minérale
M. Alassane	WELE	Chimie Physique

ATTACHES

Mme Amy THIAM	FALL	Chimie Analytique
M. Mor	GUEYE	Physiologie Pharmaceutique
M. Pape Madièye	GUEYE	Biochimie Pharmaceutique
M. Sarra	NGOM	Pharmacie Galénique
Mme Oumou BARRY	KANE	Toxicologie
M. Modou Oumy	KANE	Physiologie Pharmaceutique

* Associé

III. CHIRURGIE DENTAIRE

PROFESSEURS TITULAIRES

M. Ibrahima # Mme Ndioro	BA NDIAYE	Pédodontie-Prévention Odontologie Préventive & Sociale
-----------------------------	--------------	---

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

*M. Boubacar M. Papa Demba Mme Charlotte Faty M. Malick	DIALLO DIALLO NDIAYE SEMBENE	Chirurgie Buccale Parodontologie Chirurgie Buccale Parodontologie
--	---------------------------------------	--

MAITRES ASSISTANTS

M. Daouda *M. Falou Mme Fatou Mlle Fatou M. Abdou Wahab *M. Mohamed Talla Mme Soukèye DIA M. Abdoul Aziz	CISSE DIAGNE DIOP GAYE KANE SECK TINE YAM	Odontologie Préventive & Sociale Orthopédie Dento-Faciale Pédodontie-Prévention Odontologie Conser. Endodontie Odontologie Conser. Endodontie Prothèse Dentaire Chirurgie Buccale Pédodontie – Prévention
---	--	--

ASSISTANTS DE FACULTE

M. Abdou Mme Aïssatou TAMBA Mme Khady DIOP M. Henri Michel Mme Adam Awa Marie Seck *M. Khalifa *M. Lambane	BA BA BA BENOIST DIALLO DIENG DIENG	Chirurgie Buccale Pédodontie-Prévention Orthopédie Dento-Faciale Parodontologie Parodontologie Odontologie Légale Prothèse Dentaire
--	---	---

* Associé

Détachement

M. Cheikh Mouhamadou M.	LO	Odontologie Préventive & Social
*M. Malick	MBAYE	Odontologie Conser. Endodontie
M. Edmond	NABHANE	Prothèse Dentaire
M. Cheikh	NDIAYE	Prothèse Dentaire
M. Paul Débé Amadou	NIANG	Chirurgie Buccale
M. Farimata Youga DIENG	SARR	Matières Fondamentales
M. Babacar	TOURE	Odontologie Conser. Endodontie
M. Saïd Nour	TOURE	Prothèse Dentaire

ATTACHES

M. Abdoulaye	DIOUF	Parodontologie
M. Babacar	FAYE	Odontologie Conser. Endodontie
M. Daouda	FAYE	Odontologie Préventive & Social
M. Malick	FAYE	Pédodontie
M. El Hadj Babacar	MBODJ	Prothèse Dentaire
M. Mohamed	SARR	Odontologie Conser. Endodontie
M. Fatoumata DIOP	THIAW	Odontologie Conser. Endodontie
M. Oumar Harouna	SALL	Matières Fondamentales

* Associé

JE DÉDIE CE TRAVAIL ...

*A la mémoire de
mes grands-parents paternels et maternels*

A Zhour, à son mari Adnan et ses enfants Omar, Meryem...

Zhour, tu as été l'amie, la confidente et la sœur, ce travail tu y as participé du début à la fin. Je ne saurais te dire merci à toi et à toute la famille CHOUBASSI qui m'ont accueillie comme une des leurs.

Ce travail est le gage de la grande amitié qui nous lie.

A tous les membres de ma famille paternelle et maternelle.

Trouvez ici le témoignage de ma grande affection.

A tous mes amis que je ne pourrais citer tant je me réjouis aujourd'hui de votre si grand nombre.

Que chacun d'entre vous trouve ici l'expression de mes sentiments les plus sincères.

A mes chers parents

Nulles paroles ne pourraient exprimer ce que je ressens, car ce travail s'il voit le jour aujourd'hui c'est grâce à vous, à votre amour, à vos encouragements et à votre soutien inébranlable tout au long de ces années d'études.

Ce travail c'est ma façon à moi de vous dire combien je vous aime et combien je vous suis reconnaissante, il est avant tout le vôtre.

Merci Papa, merci Mamma.

A mes très chères sœurs Hassna et Ilham.

Ce travail c'est le vôtre, vous y avez collaboré toutes les deux, pour moi, c'est le témoignage de la grande affection que je vous porte.

Alors aux trois mousquetaires, une seule et même devise aujourd'hui et pour toujours "une pour toutes et toutes pour une".

A mon frère Rachid et son épouse Ikram

En témoignage de ma grande affection et de mon profond attachement.

A mon frère Hakim

A mon petit frère adoré pour qui ce travail n'est sûrement pas un exemple à suivre mais à dépasser.

A notre maître et juge

Le Professeur José Marie AFOUTOU président du jury.

Nous vous remercions du très grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury, votre culture immense, votre rigueur dans l'enseignement et vos qualités humaines font de vous un grand maître.

C'est pour nous aujourd'hui un privilège de vous voir siéger à notre thèse. Soyez en remercié.

*A notre maître et juge
Le Professeur Babacar FAYE.*

Vous nous avez inspiré ce sujet et guidé dans sa réalisation. Vos immenses qualités humaines et votre rigueur dans le travail sont la traduction de vos grandes qualités professionnelles. Avec beaucoup de compréhension et de dévouement, vous nous avez consacré tant d'heures précieuses et prodigués tant de conseils pour son élaboration.

Il n'est nul besoin de vous dire notre grande admiration et notre reconnaissance.

À notre maître et juge

Le Professeur Mamadou BADIANE

*Vous avez spontanément et avec beaucoup de courtoisie
accepté de siéger parmi le jury de notre thèse.
Vous êtes un enseignant modèle, de ceux qui suscitent une
vocation.*

*L'honneur que vous nous faites est pour nous l'occasion
de vous témoigner notre respect et notre reconnaissance.*

A notre maître et juge
Le Professeur Claude MOREIRA

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger ce travail. Nous sommes sensible à l'amabilité avec laquelle vous nous avez accueilli.

Nous vous prions d'accepter nos sincères remerciements et notre profond respect.

Au professeur Farid HAKKOU chef du service de pharmacologie et de toxicologie de la faculté de médecine et de pharmacie de Casablanca.

Qui a bien voulu nous accueillir dans son service, nous le remercions pour sa gentillesse et sa disponibilité.

Qu'il reçoit ici l'expression de notre admiration et de notre profond respect.

« Par délibération, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propre à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation ».

PLAN

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	3
I DEFINITION DE L'ALLERGIE MEDICAMENTEUSE	4
II RAPPELS IMMUNOLOGIQUES	8
1- la réaction immunitaire	8
2- Les réactions immuno-allergiques	13
2.1 Définition	13
2.2 la réaction de type I	14
2.2.1 le mécanisme	14
2.2.2 Les médiateurs de l'hypersensibilité de type I	16
2.2.3 Les signes cliniques observés	18
2.2.4 Classes de médicaments mis en cause	18
2.3 la réaction de type II	19
2.3.1 Le mécanisme	19
2.3.2 Les signes cliniques observés	21
2.3.3 Classes de médicaments mis en cause	21
2.4 La réaction du type III	21
2.4.1 Le mécanisme	21
2.4.2 Les signes cliniques observés	22
2.4.3 Classe de médicaments mis en cause	22
2.5 La réaction du type IV	23

2.5.1 Le mécanisme	23
2.5.2 Les signes cliniques observés	23
2.5.3 Les classes de médicaments mis en cause.....	23
3- La formation de l'antigène	24
3.1 Les médicaments de poids moléculaires élevés	24
3.2 Les médicaments de faible poids moléculaire	24
3.3 Mécanisme de la fixation protéique	25
3.4 La sensibilisation du système immunitaire	25
3.5 la captation de l'antigène	26
3.6 La reconnaissance membranaire	26

III BASES PHARMACOLOGIQUES DES ALLERGIES MÉDICAMENTEUSES

29

1- La biotransformation	29
2- L'élimination	30
3- Les facteurs favorisant les allergies médicamenteuses	31
3.1 Facteurs liés aux médicaments	31
3.1.1 la posologie	31
3.1.2 La voie d'administration	31
3.1.3 La durée du traitement	33
3.1.4 Le rythme d'administration du médicament	33
3.1.5 Les associations médicamenteuses	33
3.2 Facteurs liés à l'hôte	33
3.2.1 Le sexe	33
3.2.2 L'âge	34
3.2.3 Les maladies associées	34
3.2.4 Le nombre de médicaments administrés	34
3.2.5 Sévérité de la maladie traitée	35

IV EXPRESSIONS CLINIQUES DE L'ALLERGIE

36

1- Le choc anaphylactique	36
---------------------------------	----

2- Toxidermies allergiques	37
2.1 L'urticaire	37
2.2 Oedème angioneurotique	37
2.3 Erythèmes	37
2.4 Eruptions bulleuses	38
2.5 Les accidents photo-allergiques	39
2.6 Les eczémas	40
2.7 Les vascularites allergiques	40
3- Les maladies sériques	40
4- Les manifestations pulmonaires	41
4.1 L'asthme	41
4.2 Les alvéolites	41
5- Les accidents hépatiques	42
6- Les accidents rénaux	42
7- Les accidents hématologiques	42
8- La fièvre	43

V LES MOYENS DE DIAGNOSTICS

1- L'interrogatoire	44
2- Les tests	45
2.1 Tests mettant en évidence un mécanisme réagénique	45
2.1.1 Tests cutanés	45
2.1.2 Tests directs d'histaminolibération de dégranulation du basophile (TDBH)	45
2.1.3 Technique du radioallergo-sorbent (RAST)	46
2.2 Tests mettant en évidence des anticorps non réagéniques	47
2.3 Test mettant en évidence une réponse cellulaire	47
2.3.1 Tests in vivo.....	47
2.3.2 Test in vitro	48

VI LA PRISE EN CHARGE ET LE PREVENTION	49
1- Les mesures individuelles	49
2- Les mesures générales	49
 VII L'ACCOUTUMANCE RAPIDE MEDICAMENTEUSE	 51
1- Le principe	51
2- Les voies d'administration	52
2.1 La voie orale	52
2.1.1 La voie orale puis nébulisation	52
2.1.2 La voie orale puis injectable	52
2.2 la voie injectable sous-cutanées	53
2.3 La voie intraveineuse	53
2.4 Distribution continue par seringue électrique (voie sous-cutanée).....	53
3- Les indications de l'accoutumance rapide	54
4- L'évolution à long terme	54
 DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL	 55
 I MATERIELS ET METHODES	 56
1- Les objectifs de l'étude	56
1.1 L'objectif général	56
1.2 Les objectifs spécifiques	56
2- Lieu de l'étude	57
3- Echantillon de l'étude	57
4- Les variables de l'étude	57

II RESULTATS	59
1- La fréquence de l'allergie médicamenteuse en fonction de l'âge et du sexe	59
2- Les molécules provoquant des allergies	61
3- Les fréquences de l'allergie médicamenteuse selon les voies d'administration	62
4- la fréquence des allergies dans les associations médicamenteuses	63
5- La fréquence de la mortalité et des séquelles dans les allergies médicamenteuses.....	64
6- Evaluation des charges supplémentaires dues aux allergies médicamenteuses	65
III DISCUSSION ET COMMENTAIRES	66
CONCLUSION	76
BIBLIOGRAPHIE	80
ANNEXE	

INTRODUCTION

L'allergie médicamenteuse représente l'ensemble des manifestations cliniques induites par un mécanisme immunologique survenant après l'introduction d'un médicament dans l'organisme.

Elle se singularise par l'extrême diversité de ses modes d'expressions cliniques et par leurs gravités fréquentes.

A l'heure actuelle, en France l'allergie aux médicaments représente 10% de la pathologie iatrogène et concerne 1 à 3% des patients hospitalisés, aux Etats Unis un malade sur 2 700 est victime d'un choc anaphylactique dû à un médicament avec au moins 500 décès annuels.

En Afrique cette pathologie a été très peu étudiée d'où l'intérêt que nous lui avons porté, sachant que sur les milles médicaments les plus courants 70% sont reconnus comme responsables de réactions allergiques et rien ne permet d'exclure un risque exceptionnel pour les 30% restants.

Notre travail s'articulera en deux parties, la première sera consacrée aux rappels bibliographiques sur la physiopathologie et les facteurs mis en cause dans l'allergie médicamenteuse, dans la seconde partie nous livrerons les résultats d'une enquête rétrospective sur 51 cas d'allergies aux médicaments menée à Casablanca au Maroc.

PREMIERE PARTIE

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

I DEFINITION DE L'ALLERGIE MEDICAMENTEUSE

L'allergie médicamenteuse rentre dans la définition de la pathologie iatrogène qui regroupe l'ensemble des accidents liés à l'utilisation des médicaments ou du matériel médical. (97)

Elle peut être définie comme l'ensemble des manifestations cliniques indésirables liées à une réponse immunitaire spécifique au médicament ou à ses métabolites résultant de la capacité des molécules à stimuler le système immunitaire dans sa fonction de reconnaissance du non soi et de l'activer, cette activité pouvant s'exprimer sur un mode clinique plus ou moins grave. (4)

L'allergie médicamenteuse implique un mécanisme immunitaire c'est à dire une phase préliminaire de sensibilisation lors d'un premier contact avec l'allergène, puis une étape ultérieure de réaction, en général pathogène lors d'une seconde rencontre. (66) (86)

Dans un sens plus large, l'allergie médicamenteuse est définie comme toute manifestation pathologique liée à l'administration d'un médicament avec comme support physiopathologique un mécanisme immunologique. (6)

Il existe en outre des réactions revêtant les symptômes d'une allergie mais sans mécanisme allergique, elles sont nombreuses et de causes polymorphes, or seul un diagnostic formel de l'allergie permet de mettre en place les mesures adaptées de prévention et de traitement. (32) (8)

Il est important donc de replacer l'allergie médicamenteuse par rapport aux autres pathologies iatrogènes telles que :

- Les réactions toxiques

Consécutives à des surdosages, elles représentent la principale cause d'accidents médicamenteux d'où l'expertise toxique obligatoire pour toute introduction d'un nouveau médicament.(50) (32)

Les réactions toxiques sont en principe liées à l'absorption d'une dose excessive de médicament, il existe en outre une toxicité relative qui doit être rapportée au terrain particulier de telle ou telle personne. (6)

- L'intolérance ou l'hyperergie

C'est une réaction anormale par son intensité, secondaire à la prise d'une dose minime, souvent infra-thérapeutique de médicaments. (6)

L'intolérance affecte un nombre limité d'individus et chaque nouvelle réintroduction du médicament dans l'organisme reproduit l'effet pharmacodynamique de ce dernier. L'intolérance représente une réaction quantitativement anormale par rapport à la dose utilisée alors que l'allergie est qualitativement différente. (6) (72)

- L'idiosyncrasie

Elle désigne une susceptibilité particulière d'un sujet donné vis à vis d'un médicament, elle découle d'une particularité acquise ou constitutionnelle, c'est un phénomène de sensibilité anormale à une substance définie, génétiquement contrôlée. (6) (102)

L'exemple du déficit enzymatique globulaires en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) ou en glutathion réductase s'exprime par une hémolyse lors de l'absorption entre autres de primaquine, glafénine et chloramphénicol. (37) (88)

- Les effets secondaires

L'organisation mondiale de la santé (OMS) définit les effets secondaires comme "toute réaction nocive et non recherchée survenant de façon fortuite chez certains sujets soumis à des fins thérapeutiques, prophylactiques ou diagnostiques à un traitement par un ou plusieurs médicaments". Ces effets peuvent se manifester chez la plupart des sujets traités mais ne deviennent gênant ou dangereux que chez certaines personnes". (102)

- Le phénomène de Jarish-Herxheimer

Dû à la libération d'endotoxines ou d'exotoxines bactériennes ou parasitaires, survenant de la lyse brutale d'un grand nombre d'agents

infectieux. Il survient lorsque la dose d'attaque de médicament anti-infectieux administrée est trop importante. (6) (19)

- Les phénomènes anaphylactoïdes

Ils se rapprochent des phénomènes d'allergie médicamenteuse en raison de leur mécanisme, dus à la libération de l'histamine contenue dans les cellules cibles, par l'action directe non immunologique de substances dites histaminolibératrice. (6)

La distinction entre la libération immunologique et non immunologique des médiateurs n'est cependant pas toujours évidente. (37)

- Le syndrome de Hoigne

Ou choc colloïdal provoqué par l'administration intraveineuse involontaire de produits retard en suspension en règle générale de structure cristalline et devant normalement être injectée par voie sous-cutanée ou intramusculaire, il se caractérise par sa survenue immédiate et par l'intensité des troubles neurologiques qu'il comporte ainsi que l'absence de troubles respiratoires et d'urticaire qui sont communs au choc anaphylactique. (65) (6)

II RAPPELS IMMUNOLOGIQUES

1- la réaction immunitaire

Lors de l'introduction d'un antigène dans l'organisme, celui-ci réagit en faisant intervenir des cellules capables d'une part de reconnaître cet antigène et d'autre part de fabriquer des anticorps spécifiques. (46)

On en distingue deux types :

- **Les lymphocytes T** : en quittant la moelle, ils gagnent le thymus pour y recevoir une information avant de rejoindre la circulation et les organes lymphoïde. Ils sont à l'origine des réactions immunitaires du type cellulaires. (102) (80) (62)

- **Les lymphocytes B** : ils gagnent directement les organes lymphoïdes, ils ne sont pas sous l'influence du thymus, chez les oiseaux ils subissent l'influence de la bourse de Fabricius dont l'équivalent chez les mammifères est constitué par la moelle osseuse. Les lymphocytes B sont à l'origine de réactions immunitaires du type humorale. (62) (102)

Il existe par ailleurs une coopération entre les lymphocytes T et B dans de nombreuses réactions immunitaires. (62)

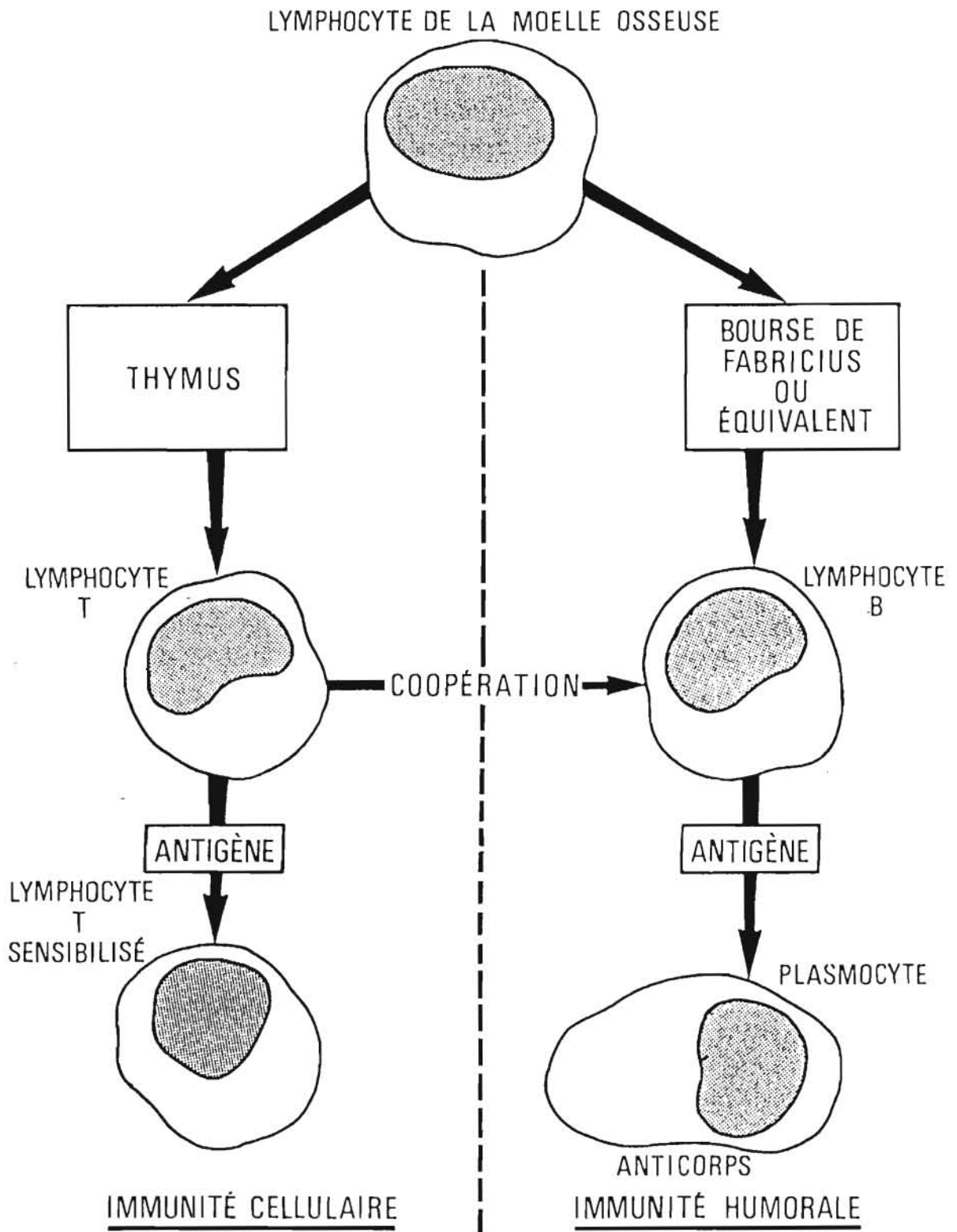


Schéma explicatif de l'origine des lymphocytes T et B. (24)

Lorsqu'un lymphocyte T rencontre un antigène, il subit une transformation blastique, se multiplie en donnant naissance à un clone lymphocytaire capable de reconnaître l'antigène et secrète de nombreuses substances qu'on appelle les lymphokines douées de propriétés inflammatoires cytotoxiques, chimiotactiques et mitogéniques entre autre. (62)

Lorsqu'un lymphocyte B rencontre un antigène, il se transforme également en cellule jeune et se multiplie. Cette évolution se fait vers la formation d'un clone plasmocytaire capable de fabriquer en grandes quantités des anticorps dirigés contre cet antigène, ces réactions aboutissent à l'élimination de l'antigène.

On comprend donc que la persistance ou la réintroduction de l'antigène entraîne l'amplification de ces phénomènes qui peuvent alors se manifester sous la forme d'une réaction d'hypersensibilité. (62) (15)

Les anticorps synthétisés par les plasmocytes appartiennent à un groupe particulier de protéines plasmatiques qu'on appelle les immunoglobulines (Ig), on les distingue selon leur nature fixe ou circulante avec deux variétés :

- Les immunoglobulines de membrane : récepteurs membranaires des lymphocytes B pour l'antigène. (62)

- Les immunoglobulines secrétées : ils correspondent aux anticorps proprement dits. (15)

Les immunoglobulines sont constituées par des chaînes polypeptidiques reliées entre elles par des ponts disulfures et de liaisons plus faibles:

- 2 chaînes légères d'un poids moléculaire de 22.500 daltons
- 2 chaînes lourdes dont le poids moléculaire varie entre 40.000 et 70.000 daltons. (37)

Les chaînes légères sont constituées de deux chaînes légères appelées chaînes Kappa (K) et chaîne lambda (λ), marquées par des différences dans leurs structures primaires, elles sont toujours identiques. (37)

Les chaînes lourdes, il en existe 5 classes, chacune d'entre elles permet de définir une classe d'immunoglobuline, on trouve les chaînes alpha, gamma, mu, delta et epsilon (α , γ , μ , δ , ϵ), correspondent respectivement aux immunoglobulines A, G, M, D et E. (102)

Chaque classe d'immunoglobuline correspond schématiquement à certaines variétés d'anticorps, mais des anticorps d'activité identique peuvent appartenir à plusieurs classes d'immunoglobuline. Lors d'une stimulation antigénique les premiers anticorps apparus sont les immunoglobulines M qui persistent ensuite durant toute l'immunisation et sont remplacés par une autre variété d'immunoglobuline. (62)

Chaque classe d'immunoglobuline a ses propriétés particulières :

- Les immunoglobulines G : Ils représentent environ 75% de l'ensemble d'Ig du sérum humain normal, ils traversent la barrière placentaire. La plupart des anticorps antibactériens et antiviraux sont des IgG. (15)

- Les immunoglobulines A : Ils représentent 15% de l'ensemble des immunoglobulines du sérum humain normal, ne traversent pas la barrière placentaire. Le rôle des IgA circulantes reste assez imprécis (anticorps antibactériens, antiviraux et antihormonaux). L'action des IgA sécrétoires opposent une barrière extrêmement efficace à la pénétration des agents infectieux dans l'organisme par l'intermédiaire des muqueuses. (62) (15)

- Les immunoglobulines M : Ils représentent 6% de l'ensemble des immunoglobulines, ne traversent pas la barrière placentaire, les IgM sont des anticorps agglutinants et cytolytiques et représentent la principale immunoglobuline présente à la surface des lymphocytes B. (102) (15)

- Les immunoglobulines D : Ils représentent 0,2% du total des immunoglobulines et jouent un rôle dans l'induction par l'antigène de la différenciation du lymphocyte. (15)

- Les immunoglobulines E : Ils ne constituent que 0,01% de l'ensemble des Ig, riches en glucides et thermolabiles. Elles ne traversent pas la barrière placentaire, le contact entre l'antigène et les immunoglobulines E ainsi fixées provoque la dégranulation de ces cellules et la libération d'amines vaso-actives. (15) (119) (29)

2- Les réactions immuno-allergiques

2.1 Définition

Les réactions immuno-allergiques sont des réactions anormales résultant d'une réponse exagérée du système immunitaire. (37)

Trois étapes sont à considérer :

- Une sensibilisation avec induction d'une réponse immunitaire lors d'un premier traitement;
- Une réaction entre la molécule et le système immunitaire lors de la réintroduction du médicament;
- L'apparition des signes cliniques suite à la réaction.

Il s'agit en effet de réactions immunes spécifiques sans rapport avec les propriétés pharmacologiques de la substance ou les substances en cause, on en distingue 4 types selon la classification de Gell et de Coumbs. (32)

2.2 La réaction de type I

Elle regroupe l'anaphylaxie et l'allergie humorale atopique, la réaction allergique est déclenchée par activation mastocytaire. (15)

2.2.1 Le mécanisme

La dégranulation du mastocyte se fait à la pénétration de l'antigène dans l'organisme. Il se fixe sur deux immunoglobulines E contiguës ayant la même spécificité anticorps, les immunoglobulines E à la surface du mastocyte sont mobiles, lors de la pénétration de l'antigène les immunoglobulines E se rassemblent à un pôle de la cellule augmentant ainsi les chances d'avoir deux immunoglobulines E à même spécificité anticorps côte à côte. (9) (76) (95)

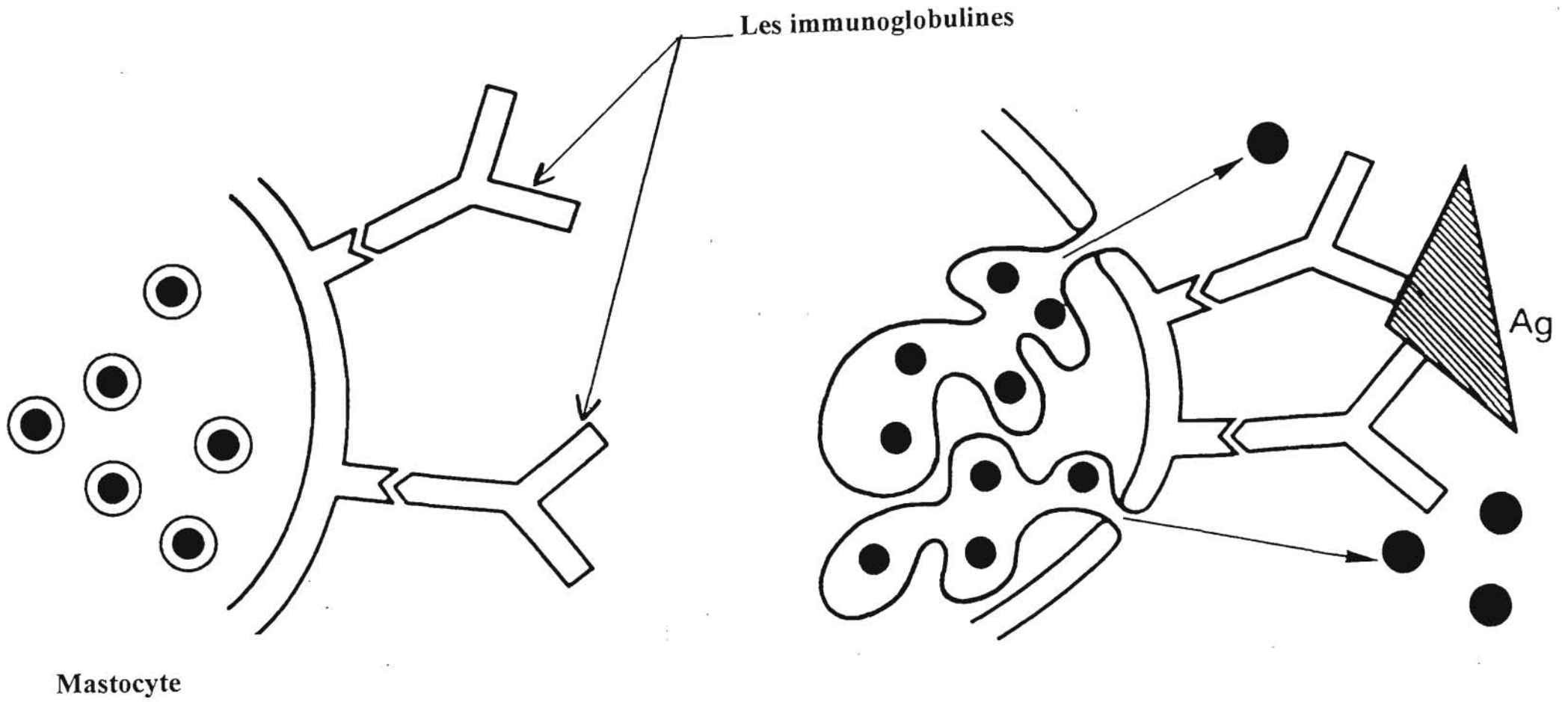


Schéma de dégranulation du mastocyte. (20)

Les pontages des immunoglobulines E deux à deux par l'antigène entraîne la dégranulation par modification des lipides membranaires, cette dégranulation peut également être obtenue par une substance dite "histaminolibératrice " ou par un sérum anti-immunoglobulines E. (15)

2.2.2 Les médiateurs de l'hypersensibilité de type I

- L'histamine et la sérotonine

L'histamine se fixe au niveau de récepteurs cellulaires de deux types H1 et H2. (15)

- La S.R.S-A : (Slow Reactive Substance of anaphylaxis)

La S.R.S-A n'est pas préformée dans les granules, elle n'est synthétisée qu'au moment de la stimulation antigénique, elle est libérée 3 à 5 mn plus tard, elle est formée essentiellement de deux produits du métabolisme de l'acide arachidonique par la voie de la lipo-oxygénase : les leucotriènes C et D. (102)

- E.C.F-A : (Eosinophil chemotatic Factor of anaphylaxis)

L'E.C.F-A est préformé dans les granules, il attire et immobilise les éosinophiles, c'est la plus puissante des substances éosinotactiques, les

polynucléaires éosinophiles ont un double rôle: la phagocytose et la libération d'enzymes dont l'aryl sulfatase qui va dégrader la S.R.S-A et limiter ainsi les réactions inflammatoires. (9) (15)

- **Le N.C.F.-A : (Neutrophil Chemotactic Factor of Anaphilaxis)**

Le N.C.F.-A est préformé dans les granules et attire les polynucléaires neutrophiles riches en enzymes lysosomiaux qui augmentent ainsi les phénomènes inflammatoires et nécrotiques, ils activent aussi le système des kinines et favorisent la bronchoconstriction et l'augmentation de la perméabilité capillaire. (9) (15) (62)

- **Le P.A.F : (Platelet Activating factor)**

Appelé aussi P.A.F-Acether, c'est un médiateur de l'hypersensibilité immédiate et de la réaction inflammatoire, il est synthétisé par les polynucléaires neutrophiles, les monocytes, les macrophages et les plaquettes. (9) (15)

- **Les prostaglandines**

Les prostaglandines dérivent de l'acide arachidonique par la voie de la cyclo-oxygénase (formation d'endoperoxydes de tromboxanes et de prostaglandines). (9) (62)

Il existe une libération primaire de P.G.F 2 α et une libération secondaire histamino-dépendante de P.G.F 2 α et de P.G.E . Les P.G.E sont bronchodilatatrices et les P.G.F 2 α sont bronchoconstrictrices

- L'héparine

Outre son rôle inflammatoire, elle joue un rôle dans le catabolisme de l'histamine par son action libératrice d'histaminase. (15)

2.2.3 Les signes cliniques observés :

- Choc anaphylactique
- Œdème de Quincke
- Urticaire
- Bronchospasme

2.2.4 Classes de médicaments mis en cause :

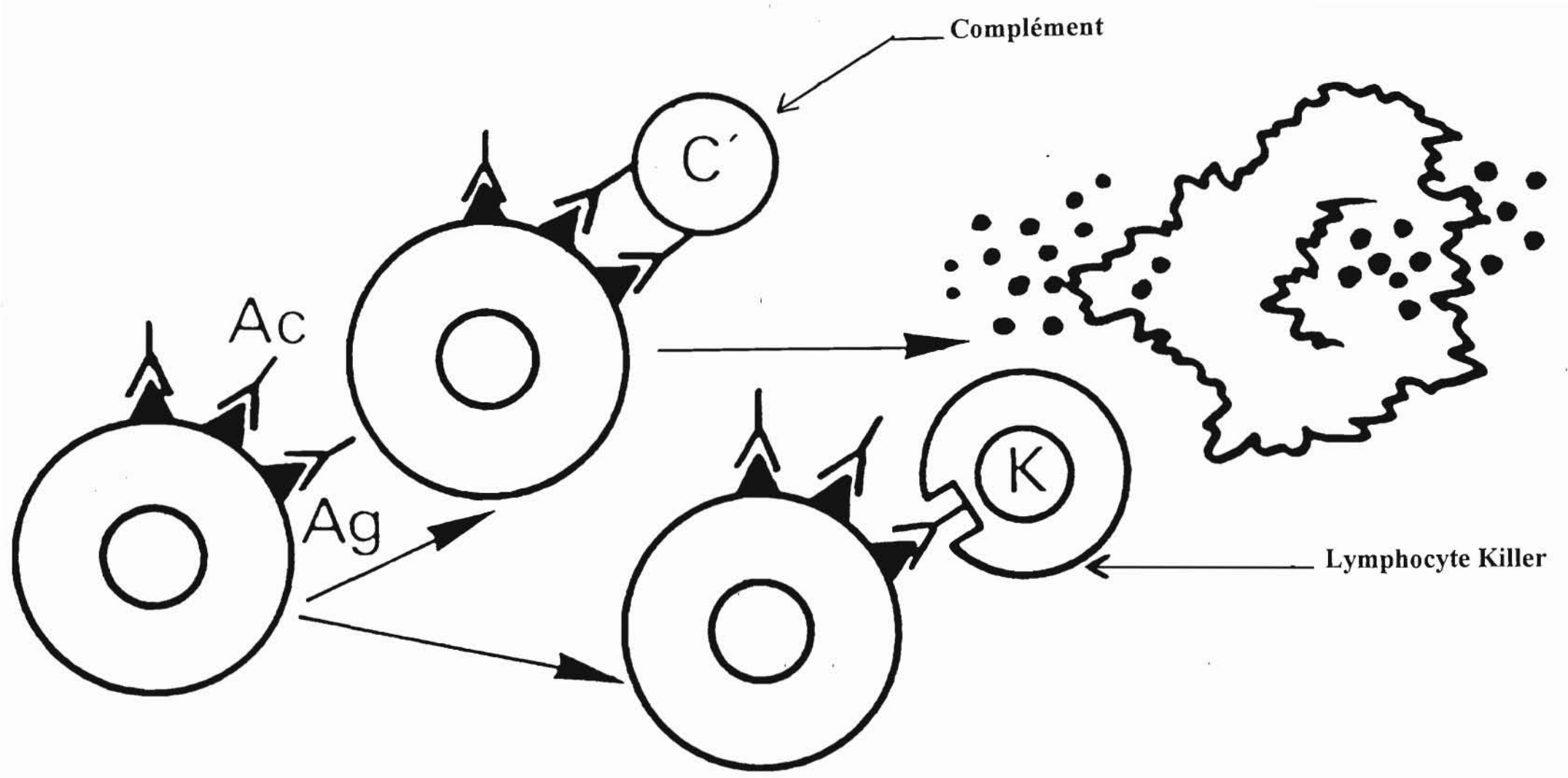
- Les pénicillines
- Les anesthésiques locaux (procaïniques)
- Les curarisants
- La vitamine B12 (Hydroxocobalamine)
- Les polypeptides
- Les sérums hétérologues
- Les enzymes

2.3 La réaction de type II : Hypersensibilité cytotoxique

2.3.1 Le mécanisme

Quand un déterminant antigénique d'une cellule ou un antigène, ou un haptène lié à une cellule rencontre un anticorps circulant spécifique de type immunoglobuline G ou immunoglobuline M, avec l'action du complément et d'un lymphocyte K (Lymphocyte Killer) intervient pour détruire la cellule, on obtient la lyse de la cellule. (15) (37) (93)

Cette hypersensibilité englobe tous les mécanismes immunologiques aboutissant à une cytolyse. (15) (88)



Mécanisme immunologique de la cytolyse. (20)

2.3.2 Les signes cliniques observés

En pathologie ce phénomène est impliqué dans : les atteintes hématologiques comme les anémies hémolytiques, les neutropénies, thrombopénie, la maladie hémolytique du nouveau-né, certains rejets de greffes accélérés et certaines néphropathies. (6)

2.3.3 Classes de médicaments mis en cause :

- Les pénicillines (anémies hémolytiques et les néphrites)
- Les phenylbutazones (granulopenies)
- L'amidopyrine (granulopenies)
- Les quinines (thrombopénies)
- Les céphalosporines (néphrites)
- Le chlorpromazine (ictères)

2.4 La réaction du type III : Hypersensibilité à complexes immuns circulants

2.4.1 Le mécanisme

Le complexe immunitaire est une combinaison d'un ou de plusieurs antigènes avec un ou plusieurs anticorps, formant un complexe antigène-anticorps soluble et donc circulant. (15)

Cette réaction est caractérisée par le délai d'apparition de quelques heures à quelques jours et les anticorps impliqués sont les immunoglobulines G et immunoglobulines M précipitantes et aussi par l'intervention du complément. (37) (88)

C'est la précipitation de ces complexes immuns au niveau des parois vasculaires qui est responsable des manifestations cliniques. (72)

2.4.2 Les signes cliniques observés :

- Les vascularites allergiques;
- Les symptômes de maladies sériques;
- Les urticaires;
- Les cytopénies.

2.4.3 Classes de médicaments mis en cause

- Les bêtalactamines
- L'allopurinol
- L'isoniazide
- Les sels d'or
- Les sulfamides
- Les tétracyclines
- La quinidine
- La phénylbutazone
- Les iodures

2.5 La réaction du type IV

C'est l'hypersensibilité retardée ou hypersensibilité à médiation cellulaire, elle est caractérisée par un délai d'apparition supérieur ou égal à quarante-huit heures. (6)

2.5.1 Le mécanisme

L'information antigénique est transmise aux lymphocytes par l'intermédiaire du macrophage, les médiateurs libérés sont les lymphokines. (9) (88)

2.5.2 Les signes cliniques observés

- Les dermites;
- Les eczémas de contact;
- Les photo-allergies.

2.5.3 Les classes de médicaments mis en cause

Les médicaments concernés sont ceux d'usages locaux ou fréquemment manipulés. (37)

3- La formation de l'antigène

Les médicaments se différencient fondamentalement des autres antigènes de l'environnement par leurs structures chimiques, ils se divisent en 2 groupes. (4)

3.1 Les médicaments de poids moléculaires élevés

Les polypeptides ou les protéines (enzymes, hormones, protéines animales...) sont des antigènes complets, reconnus par les cellules présentatrices d'antigènes qui transforment cette information antigénique et la présentent aux lymphocytes T, la réponse immunologique qui en découle peut être purement lymphocytaire ou impliquer la production d'immunoglobulines G et immunoglobulines M et/ou les immunoglobulines E par les lymphocytes B. (4) (66)

3.2 Les médicaments de faible poids moléculaire

Les haptènes de faibles masses moléculaires (< 3000 Daltons) qui englobent la majorité des médicaments ne sont pas immunogènes si bien que la sensibilisation impose une fixation par covalence ou par liaison électrostatique de l'haptène à une protéine appelée protéine porteuse pour former un antigène complet sensibilisant, la liaison fréquente à l'albumine ou à une autre protéine endogène s'avérant trop faible pour cela. (65) (66)

3.3 Mécanisme de la fixation protéique

La structure des médicaments n'offrant aucun site chimique de fixation forte, on admet la nécessité d'une biotransformation au niveau du réticulum endoplasmique des cellules pour qu'apparaissent des métabolites dont certains seront instables et réactifs. (65) (100)

Après insertion d'un atome d'oxygène, la molécule devient électrophile (aldéhyde, quinone, sulfoxyde...), ce qui lui permet de se lier à la fonction NH₂ d'acides aminés constitutifs des protéines conduisant soit :

- A une toxicité directe dépendante de la dose lorsque les protéines sont ainsi lésées;
- A l'apparition d'un antigène complet sensibilisant (haptène+protéine).

Ces deux événements peuvent d'ailleurs s'associer. (66) (73)

3.4 La sensibilisation du système immunitaire

Le plus souvent, le médicament subit un métabolisme avec apparition de métabolites réactifs, c'est à dire de nouvelles substances chimiques capables de se fixer essentiellement par covalence sur des protéines sériques ou membranaires. Ce néo-antigène avec plusieurs métabolites fixés sur une protéine, peut induire une immunisation, l'apparition de ces déterminants réactifs s'observe aussi in vitro par exemple avec de la pénicilline G. (65)

L'antigène complet en solution (exemple dans le plasma) représentent un signal suffisant, même à concentration infinitésimale (jusqu'à 10⁻¹²M), pour

activer le système immunitaire, cependant une concentration plus importante semble nécessaire pour que la réaction pathologique apparaisse après la phase de sensibilisation, ainsi la sensibilisation n'est pas synonyme d'allergie. (61) (66)

3.5 La captation de l'antigène

La captation de l'antigène par des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) spécifiques, comme le précurseurs des lymphocytes B ou non spécifiques comme les macrophages y compris les cellules de langerhans de la peau, conduit à sa transformation dans des vacuoles intra-cytoplasmiques en peptides de 13 à 17 acides aminés, ces peptides représentent l'information antigéniques, ils se fixent sur des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II) puis l'ensemble migre par l'appareil de Golgi à la surface de la cellule. (10) (65) (66)

3.6 La reconnaissance membranaire

Le reconnaissance de ce complexe (peptide-CMH II) par le récepteur membranaire d'antigènes (TCR), associé à la molécule CD4 des lymphocytes T et la sécrétion d'interleukine 1 (IL1) par la CPA, conduisent à l'activation du T4. Il en résulte une sécrétion d'interleukine 2(IL2), facteur autocrine et paracrine de croissance des lymphocytes T4, qui agit sur la différenciation des lymphocytes B. D'autres lymphocytes sont aussi libérées. (65)

Par l'intermédiaire de son TCR associé au CD4, le lymphocyte T4 entre en contact avec le lymphocyte B porteur de molécule du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II). D'autres liaisons s'effectuent entre ces 2 cellules par l'intermédiaire de molécule d'adhésion intercellulaire (ICAM) et "d'antigènes de fonction lymphocytaire (LFA)". La maturation des lymphocytes B sous l'effet des lymphocytes T4 a lieu dans les centres régionaux des follicules secondaires des organes lymphoïdes (les lymphocytes B spécifiques de l'antigène) avec synthèse d'anticorps, un phénomène de switching isotypique a lieu au cours duquel les lymphocytes B porteurs d'immunoglobulines M membranaire sont remplacées par les lymphocytes B ayant des immunoglobulines G, A ou E membranaires et synthétisant donc les immunoglobulines correspondantes. (66)

Une partie des lymphocytes B migre vers la moelle osseuse et les muqueuses où ils sont transformés en plasmocytes, une autre partie demeure dans le ganglion sous forme de lymphocytes B à mémoire. (62)

En effet, l'information antigénique demeure conservée sous forme de complexes immuns par les cellules dendritiques folliculaires. (62) (65)

Il a été démontré que les lymphocytes T reconnaissent également des antigènes non peptidique parmi lesquels les médicaments via les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), ce qui a conduit à proposer un nouveau modèle de reconnaissance par les lymphocytes T. Ce modèle explique que le médicament se fixe à la cellule présentatrice de l'antigène et au lymphocyte T via le complexe majeur d'histocompatibilité de la façon dont il se fixerait sur n'importe quel récepteur, cela signifie que les étapes de fixation

à une protéine porteuse et de processus d'internalisation et de dégradation métabolique par les cellules présentatrice de l'antigène ne sont plus des préalables à la reconnaissance des molécules de médicaments par les lymphocytes T. (52) (119)

Ce modèle permet d'expliquer le fait que d'authentiques sensibilisations médicamenteuses peuvent se produire en l'absence de liaison protéique covalente, il n'exclut évidemment pas le modèle hapténique avec fixation covalente qui représente le mode de sensibilisation le plus puissant et qui donne toujours lieu à des accidents sévères.

III BASES PHARMACOLOGIQUES DES ALLERGIES

MEDICAMENTEUSES

Les médicaments se différencient fondamentalement des autres antigènes de l'environnement par leur structure chimique (haptène) et aussi par leur double originalité de diffuser et de se fixer aux protéines. (65) (108)

1- La biotransformation

La biotransformation est assurée par un système enzymatique de type mono-oxygénase, tel que le cytochrome P450 qu'on retrouve dans les cellules hépatiques mais aussi rénales et cutanées. (58) (66)

Au cours de l'évolution, les gènes contrôlant les iso-enzymes constitutives du P450 varient ce qui explique les différences inter-individuelles et le caractère familial de certaines allergies médicamenteuses, les iso-enzymes sont spécifiques pour la synthèse de substances endogènes par oxydation (stéroïdes, acides gras, prostaglandines), par contre elles agissent sur les substances exogènes de façon moins sélective.(32) (65)

La biotransformation fait intervenir aussi d'autres systèmes enzymatiques comme l'hydrolyse ou la conjugaison, la méthylation ou l'acétylation, elles conduisent en règle générale à des métabolites non toxiques facilement éliminés par le foie ou les reins, c'est une particularité de l'haptène médicamenteux de voir son pouvoir immunogène modulé par les mécanismes de biotransformation.

Ainsi les enzymes du métabolisme seront un support privilégié pour la formation d'un complexe (médicament-protéine) susceptible de transformer en cibles à détruire les structures où sont localisées ces enzymes. (4) (58)

Les allergies médicamenteuses dépendent beaucoup du métabolisme propre à chacun. Ceci dit, la biotransformation de principe actif non allergisant peut conduire à des métabolites fortement sensibilisants. (4)

2- L'élimination

Les métabolites toxiques sont éliminés par un système de détoxification, principalement le glutathion et les tri-peptides comportant de la cystéine, ce qui les rend inoffensifs avant même qu'ils ne se fixent sur des protéines endogènes.

Cette réaction a lieu grâce à des enzymes telles que le glutathionS-transferase avec 4 classes dont chacune a une spécificité pour des substrats différents, tout comme le cytochrome P450. Le polymorphisme génétique de ces enzymes explique entre autres que pour un médicament donné la tolérance puisse être différente d'un sujet à un autre. (4)

3- Les facteurs favorisant les allergies médicamenteuses

3.1 Facteurs liés aux médicaments

3.1.1 La posologie

Pour le rôle de la posologie dans les allergies médicamenteuses, les avis sont partagés, pour certains le risque croît avec l'importance des doses, pour d'autres de faibles doses peuvent être immunogènes. (6) (62)

3.1.2 La voie d'administration

Toutes les voies d'administration sont capables d'induire des réactions allergiques et leur importance est considérable sur la gravité des manifestations cliniques. (97)

- **Le voie parentérale**

Elle provoque les accidents allergiques les plus graves tels que les chocs anaphylactiques. La raison en est la résorption rapide du médicament de façon massive et brutale dans le système circulatoire. (62)

- **La voie orale**

Elle est moins sensibilisante que la voie parentérale, elle induirait une tolérance par :

- ◆ La dégradation intraluminale des antigènes;
- ◆ L'intervention des immunoglobulines A sécrétoires protecteurs situés sur la muqueuse intestinale;
- ◆ L'intervention des immunoglobulines A dimériques du circuit de la réintroduction entéro-hépatique;
- ◆ Les cellules épithéliales de la muqueuse intestinale qui pourraient à la fois rendre les allergènes tolérogènes et les faire passer dans la circulation sanguine, ceux-ci provoquant la stimulation des lymphocytes T suppresseurs.

- La voie locale (cutanée ou muqueuse)

La voie locale regroupant les pommades, crèmes, collyres, lotion, gouttes nasales ou auriculaires sont les plus sensibilisantes en raison de leur fixation sur les macromolécules. Les lésions cutanées et l'inflammation locale favorisent la pénétration et le drainage vers les ganglions.

Pour la voie cutanée, les dermites de contact sont les manifestations les plus courantes, tandis que pour la voie auriculaire, nasale et ophtalmique, ce sont les inflammations locales. (97) (107)

Toutefois après une sensibilisation au niveau locale, le passage à la voie orale ou parentérale de ce même médicament peut induire une allergie généralisée. (75) (97)

3.1.3 La durée du traitement

Les sensibilisations à une molécule croissent avec la durée de traitement, mais l'apparition des symptômes apparaît généralement rapidement dès les premières semaines de traitement. (37) (97)

3.1.4 Le rythme d'administration

Les traitements discontinus par cures répétées sont très sensibilisants suite à l'interruption un certain temps du traitement, les risques d'anaphylaxie sont très importants lors de la reprise de celui-ci. (8) (37)

3.1.5 Les associations médicamenteuses

Il a été démontré que le risque de complications médicamenteuses est proportionnel au nombre de médicaments prescrits. Il existe en effet un accroissement exponentiel du risque d'accidents.(4)

3.2 Facteurs liés à l'hôte

3.2.1 Le sexe

Le sexe ne semblerait pas intervenir dans la fréquence d'apparition des allergies médicamenteuses, mais il a été démontré que l'allergie médicamenteuse était deux fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes. (6) (97)

3.2.2 L'âge

Les réactions allergiques peuvent se manifester à tout âge, elles sont en général beaucoup moins fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte ceci peut être dû à l'exposition moins fréquente aux médicaments et aussi aux doses administrées plus faibles.(6) (34)

3.2.3 Les maladies associées

Les individus présentant des urticaires ou de l'eczéma de façon périodique, les asthmatiques et les personnes ayant des problèmes d'élimination et de métabolisme semblent être atteints préférentiellement par les allergies médicamenteuses. L'exemple des patients porteurs du virus du VIH qui souffrent plus que d'autres de réactions allergiques aux médicaments est expliqué par un profil d'acétylation lent et un déficit en glutathion. Les insuffisances rénales ou insuffisances hépatiques constituent des facteurs de risque. (6) (58) (97)

3.2.4 Le Nombre de médicaments administrés

Il existe un accroissement exponentiel du risque d'accident iatrogénique à partir de l'administration simultanée de 4 molécules. Le risque de décès est également croissant. Cependant, il faudrait également tenir compte du nombre et de la gravité des maladies traitées. (77) (97)

3.2.5 Sévérité de la maladie traitée et multiplicité des pathologies coexistantes

Elles accroissent le risque d'accidents iatrogénique pour un médicament, cependant cette relation à l'heure actuelle n'est pas encore chiffrée. (37) (76)

IV EXPRESSIONS CLINIQUES DE L'ALLERGIE

1- Le choc anaphylactique

Le choc anaphylactique est un trouble grave de l'homéostasie circulatoire induit par des facteurs immunologiques, due à la libération de médiateurs chimiques endogène lors de la réaction d'antigènes avec des anticorps spécifiques situés à la surface des cellules sensibilisées.(6) (44) (72)

Les troubles apparaissent avec une grande soudaineté et se traduisent par :

- La sensation de malaise général pouvant conduire à une mort imminente;
- Des frissonnements plus ou moins intenses;
- Un prurit palmaire et plantaire très caractéristique;
- Le patient pâle se couvre de sueur puis prend un teint grisâtre particulièrement net au niveau des extrémités;
- Une perte de connaissance avec hypothermie.

D'autres signes peuvent apparaître tels que :

- Vomissements;
- Diarrhée;
- Respiration rapide;

- Tachycardie avec pouls imperceptibles avec une tension artérielle effondrée.

L'évolution du choc anaphylactique est variable et la mort survient dans un nombre non négligeable de cas.

2- Toxidermies allergiques

Les toxidermies allergiques regroupent l'ensemble des lésions cutanées secondaires à la prise de médicaments est de nature immuno-allergique, elles se manifestent par :

2.1 L'urticaire

Une des manifestations cutanées les plus fréquentes.

2.2 Œdème angioneurotique

D'apparition non prurigineuse, siégeant au niveau de la face dans les régions péri-orbitaires ou péribabiales ou au niveau des membres.(102)

2.3 Erythèmes

Avec plusieurs aspects dont : (66) (102)

- Erythèmes scarlatiniformes, diffus, érythémateux et très prurigineux respectant les muqueuses;

- Erythèmes morbiliformes de type maculo-papuleux, leurs intensités est variable;
- Erythèmes pigmentés fixes.

2.4 Eruptions bulleuses

- Erythèmes polymorphes, caractérisé par des lésions en cocarde.(95)
- Le syndrome de LYELL caractérisé par une nécrolyse épidermique avec éruption erythémateuse diffuse d'apparition brutale avec décollements cutanés on a aussi une nécrolyse toxique de l'épiderme très souvent mortelle (20 à 30% des cas).
- Le syndrome de STEVENS-JOHNSON, c'est une éruption maculopapuleuse étendues avec des lésions des muqueuses ulcéranes très douloureuses. Dans les formes les plus graves, il peut aboutir au syndrome de LYELL caractérisé par des décollements épidermiques en nappe touchant plus de 10% de la surface cutanées (51) (94) (95)
- Les médicaments mis en cause sont :
 - Les pénicillines;
 - Les sulfamides;
 - Les barbituriques;
 - La streptomycine;
 - Le phénylbutazone;
 - La phénytoïne.

2.5 Les accidents photo-allergiques

Retrouvés au niveau des zones cutanées exposées à la lumière au point d'application des médicaments à usage externe ou éventuellement plus étendus si elles résultent de la prise par voie générale du médicament. (6) (9)

La photo-allergie cutanée est le résultat de l'interaction entre une substance photoréactive (chromoforme) dans la peau et une radiation solaire de longueur d'onde déterminée. L'action de la lumière transformera le médicament en un haptène réactif. (9) (37)

- Les médicaments les plus incriminés sont :
 - Les tétracyclines;
 - Les sulfamides;
 - La phénothiazine;
 - Les AINS (piroxicam, Kétoprofène),
 - L'amiodarone;
 - La quinine ;
 - Les antidépresseurs tricycliques.

2.6 Les eczémas

Résultent essentiellement de l'application d'un médicament allergisant sur la peau ou plus rarement de la prise d'un médicament par voie générale.(66)

2.7 Les vascularites allergiques

Ce sont des nécroses fibrinoïdes des parois vasculaires étendues parfois au tissu conjonctif avoisinant et comportant un infiltrat cellulaire périvasculaire fait de polynucléaires au noyau fragmenté, l'étendue en immunofluorescence de ces lésions révèle souvent la présence en leur sein d'immunoglobuline et de complément.

3- Les maladies sériques

La maladie sérique est définie par l'ensemble des manifestations allergiques dues à la pénétration dans l'organisme de sérum hétérologue (sérum antitétanique, antidiphtérique) ou homologue (ACTH, insuline). (66)

Dans les cas les plus graves, la peau et les reins sont les premiers organes touchés, on peut aussi avoir de la fièvre, des hémorragies intestinales des arthralgies, des polynévrites et des atteintes coronariennes.

Les principaux médicaments incriminés sont : les bêtalactamines, l'allopurinol, l'isoniazide, les sels d'or, les sulfamides, les tétracyclines, la quinidine, les iodures. (9) (88)

4- Les manifestations pulmonaires

Les troubles respiratoires secondaires à la prise de médicament, de nature immuno-allergique, sont rares et peuvent revêtir plusieurs aspects :

4.1 L'asthme

Peu fréquent, à moins que le médicament responsable ne soit administré sous forme d'aérosol. (6)

4.2 Les alvéolites

Dont les formes aiguës sont celles que l'on peut rattacher le plus facilement à un phénomène immuno-allergique avec comme signes généraux: fièvre, malaise, asthénie, douleurs thoraciques et dyspnée intense. (6)

Les formes chroniques sont plus rares et peuvent être dues soit à la répétition d'épisodes aigus d'alvéolites, soit à bas bruit à l'occasion de l'absorption prolongée de médicaments, caractérisées par une atteinte plus marquée de l'état général de troubles fonctionnels respiratoires dominés par des dyspnées. (6) (66)

5- Les accidents hépatiques

Les accidents hépatiques sont assez fréquents, mais leur nature immuno-allergiques paraît difficile à établir dans la plupart des cas, ils se manifestent soit par :

- Des hépatites allergiques cytolytiques;
- Des hépatites allergiques cholestatiques.

6- Les accidents rénaux

Les troubles fonctionnels sont fréquents au cours des différentes formes générales d'allergie. L'atteinte directe, immuno-allergique du rein est cependant exceptionnelle. (6)

7- Les accidents hématologiques

Très difficile à interpréter à cause du fait qu'un même médicament peut provoquer à la fois des accidents toxiques et des accidents allergiques. (6)

Ces accidents ont pour caractéristique d'affecter électivement une seule des lignées sanguines et d'être provoqués par un médicament bien toléré par le passé et de guérir le plus souvent après arrêt du traitement.

8- La fièvre

La fièvre peut accompagner différents phénomènes relevant d'un mécanisme immunologique. Toutefois les fièvres médicamenteuses ne sont pas une fois éliminée, l'éventualité d'une maladie infectieuse ou inflammatoire occulte de nature allergique. (6)

La fièvre allergique est caractérisée par sa disparition rapide après arrêt du traitement, la réintroduction du médicament responsable est en principe suivie d'une remontée thermique. (62)

V LES MOYENS DE DIAGNOSTICS

L'allergie médicamenteuse se singularise par l'extrême diversité de ses modes d'expressions cliniques et par leur gravité fréquente d'où l'intérêt d'un bon diagnostic rapide et fiable, car seul un diagnostic formel d'allergies médicamenteuses permet de mettre en place les mesures adaptées de prévention et de traitement. (4)

1- L'interrogatoire

L'interrogatoire représente un élément majeur de diagnostic des allergies médicamenteuses et pour faciliter l'établissement d'une histoire appropriée et de façon à harmoniser cette procédure en Europe les membres de l'ENDA (European Net Work of Drug Allergy), le groupe d'intérêt sur les allergies médicamenteuses de l'académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique ont développé un questionnaire standard pour servir de guide dans le diagnostic des allergies médicamenteuses. (4) (32) (62)

En effet, l'interrogatoire permet de recueillir et d'établir une anamnèse rigoureuse précisant les diverses prises médicamenteuses et la chronologie des événements. (102)

L'interrogatoire est un élément important pour connaître quand a eu lieu le premier contact avec le médicament car il n'existe pas de réactions au premier contact connu avec le médicament mais celui-ci peut avoir lieu incognito (quinines des boissons amères), ou bien le déterminant antigénique

peut être présent dans une molécule proche sur laquelle l'interrogatoire ne porte pas. (4) (32)

2- Les tests

2.1 Tests mettant en évidence un mécanisme réagénique

2.1.1 Tests cutanés

Une réaction immédiate caractérisée par la présence d'un prurit, d'une papule urticarienne et d'un érythème présente une très grande valeur lorsqu'elle survient après injection intradermique soupçonnée chez un sujet alors que chez les témoins aux mêmes concentrations, il n'existe pas de réaction ou que la fréquence de celle-ci est très faible, l'exemple type est celui de la pénicilline et ses dérivés. (32) (66)

2.1.2 Tests directs d'histamino-libérations et de dégranulation du basophile (TDBH)

Les basophiles d'un sujet présentent des immunoglobulines E spécifiques vis à vis d'un antigène, ils dégranulent et libèrent de l'histamine en présence de cet antigène. (54)

Ces tests de dégranulation devraient être totalement abandonnés du fait que leurs résultats prétendent à confusion avec de faux positifs et de faux négatifs. (4) (32)

2.1.3 Technique du radio-allergo-Sorbent Test (RAST)

Ce test met en évidence les anticorps immunoglobulines E circulants vis à vis de tel ou tel allergène, cette technique garde son intérêt en particulier si le mécanisme est immunoglobuline E dépendant et s'il est possible de coupler le médicament à un support. Nous pouvons citer comme exemple : l'insuline et le sulfate de protamine. (30) (38) (106)

Toutefois, la présence d'immunoglobuline E spécifique à elle seule n'est pas suffisante pour affirmer que le malade a eu ou aura un accident, ainsi de nombreux malades peuvent avoir des immunoglobulines E anti-insuline sans pour autant faire d'accidents immunologiques ou allergiques à cette hormone.(106)

Par ailleurs, il est possible d'avoir des immunoglobulines E anti-pancuronium (myorelaxant) à molécule rigide sans pour autant que les tests cutanés soient positifs. (32)

Il faut donc toujours essayer d'intégrer le test biologique dans le contexte clinique.

2.2 Tests mettant en évidence des anticorps non réaginaires

En pratique, la recherche d'anticorps immunoglobuline G ou immunoglobuline M anti-médicaments est rarement demandée car la présence de ces anticorps ne signe pas de façon formelle la relation de cause à effet avec la prise d'un médicament ou les signes cliniques observés. (4) (38)

Plusieurs tests sont cependant possibles :

- Test de Coumbs direct ou indirect;
- Test de radio-immunoprécipitation;
- Test d'immunoélectrophorèse.

2.3 Tests mettant en évidence une réponse cellulaire

2.3.1 Tests in vivo

Les tests cutanés en patch sont d'une très grande valeur pour le diagnostic d'une dermatite de contact d'origine médicamenteuse. (4) (37) (88)

Exemple : streptomycine, pénicilline, anesthésiques locaux.

Ils peuvent avoir également une certaine valeur lorsqu'ils sont positifs et que le médicament administré par voie générale a provoqué une réaction systémique associée à des réactions cutanées.

Les tests intradermiques retardés de type tuberculinique sont beaucoup plus difficiles à interpréter, en effet comme pour les anticorps non immunoglobulines E, ils ne sont pas toujours en corrélation avec les signes cliniques.

2.3.2 Tests in vitro

Les tests in vitro ou test d'inhibition du macrophage ou test de migration des leucocytes n'ont pas grand intérêt, témoignant d'une immunisation du sujet, ce qui ne veut pas pour autant dire qu'il y a sensibilisation clinique à un antigène. (35) (90) (96)

VI LA PRISE EN CHARGE ET LA PREVENTION

Si l'éviction du médicament incriminé est la première mesure à instaurer devant une allergie médicamenteuse, la prévention reste – le moyen – pour pouvoir la concrétiser et ceci en adoptant certaines mesures aussi bien individuelles que générales. (59)

1- Les mesures individuelles

Les mesures individuelles commencent par l'éducation des patients qui sont invités à annoncer leurs allergies avant toutes prescriptions médicales ou actes opératoires et si possible remettre une carte à l'allergique spécifiant le ou les médicaments en cause, qu'on pourrait en effet mentionner sur les carnets de santé. (32) (66)

Les listes remises ne peuvent jamais être exhaustives et ne sont qu'indicatives, elles doivent être mises à jour fréquemment.

2- Les mesures générales

Les mesures générales nécessitent l'existence de structures appropriées telles qu'un centre de pharmacovigilance qui s'occuperait entre autres de recevoir les déclarations émanant de praticiens ayant constaté des effets inattendus, après la prescription de tel ou tel médicament.

En France l'article R5144-19 du décret n° 95-278 du 13 mars 1995 rend obligatoire la déclaration de tous les effets indésirables, graves ou inattendus aux centres régionaux de pharmacovigilance par les pharmaciens qui assurent la délivrance des médicaments. (106)

VII L'ACCOUTUMANCE RAPIDE MEDICAMENTEUSE

Le diagnostic d'une allergie ou d'une intolérance médicamenteuse conduit usuellement à l'éviction ultérieure du médicament, mais la similarité des structures chimiques des molécules d'une même famille fait craindre des réactions croisées et induit le conseil d'éviction étendu en cas de réaction allergique sévère, ceci n'est pas toujours possible. La nécessité de certains traitements sans alternative possible amène à utiliser l'accoutumance rapide comme méthode d'administration des médicaments pour palier à ce problème. (76)

1- Le principe

Le principe de l'accoutumance rapide est d'administrer à intervalles rapprochés, tous les quart d'heure ou toutes les heures des doses progressivement croissantes (d'un facteur 2 à un facteur 10) jusqu'à obtention de la dose thérapeutique, dans un délai moyen de quelques heures à 24 heures (il existe d'importantes variations). Les voies utilisées sont: orale, sous-cutanée, intraveineuse et même par nébulisation nasale ou bronchique, une couverture par antihistaminique H1 et glucocorticoïdes et assez souvent utilisée. (76)

2- Les voies d'administration

2.1 La voie orale

Pour l'exemple des dérivés imidazolés qui donnent assez fréquemment des réactions allergiques, l'accoutumance rapide est réalisée en 8 doses, progressivement de 10 en 10 par voie orale. (55)

En ce qui concerne les très fréquentes réactions au thriméthoprime-sulfométhoxazole chez les patients porteurs du virus HIV, la complexité des mécanismes en cause ne milite pas en faveur d'une accoutumance rapide qui a toutefois été tentée avec des résultats variables.(77)

2.1.1 La voie orale puis nébulisation

Chez les patients atteints de mucoviscidose, une accoutumance rapide par voie orale à permis un traitement par Tobramycine (par voie intraveineuse) relayé par nébulisation, mais à l'arrêt par manque de compliance, une réaction anaphylactique suivait le nouveau traitement. (76)

2.1.2 La voie orale puis injectable

Un échec d'accoutumance rapide par voie orale à l'allopurinol a bénéficié du même principe par voie intraveineuse avec succès.

2.2 La voie injectable : (sous cutanées)

Pour un enfant thalassémique présentant des réactions allergiques à la desferrioxamine (100mg/j), on a utilisé l'accoutumance progressive par voie intradermique puis sous-cutanée de 1µg à 10mg, en trois semaines. (78)

De nombreux cas d'allergie à l'insuline ont été traités par accoutumance rapide, la plupart sont traités en dix heures, certains patients ont nécessité des temps plus considérables (jusqu'à 237 injections en 9 jours). (109)

2.3 La voie intraveineuse

L'anaphylaxie au cis-dichloro-diaminoplatine a bénéficié d'une accoutumance rapide en quatre heures de 1mg à 80mg sans prémédication.(76)

Pour la céfotaxime, une injection intraveineuse par jour, pendant 13 jours, jusqu'à la dose thérapeutique souhaitée de (4g/j) a été réalisée avec succès. (76) (83)

2.4 Distribution continue par seringue électrique (voie sous-cutanée)

En cas d'anaphylaxie à la desferrioxamine, la distribution continue de 48ml sur 48 heures (assurant 4g) est effectuée sans incident pendant 12 semaines. (26)

3- Les indications de l'accoutumance rapide

Elle obéit à un certain nombre de règles dont la première est la nécessité pour le patient d'un traitement quotidien au long cours, traitement qui suivra immédiatement la période d'accoutumance rapide. (76)

Elle repose également sur le fait qu'il n'y ait pas d'alternative possible de traitement, c'est le cas de l'insuline de la vitamine B12 et de la desferrioxamine.(76) (118)

L'accoutumance rapide est contre-indiquée en cas d'atteinte d'organes (foie-reins-poumons). Elle est effectuée sous la surveillance de la couleur de la peau et des muqueuses, du contrôle du pouls, de la tension artérielle, de l'auscultation pulmonaire et du débit expiratoire de pointe.(76)

4- L'évolution à long terme

L'évolution à long terme après une accoutumance rapide est peu connue, cette dernière crée un état de tolérance parfois instable ne mettant pas à l'abri de récurrences de l'allergie antérieure. (76) (101)

DEUXIEME PARTIE

TRAVAIL PERSONNEL

I MATERIELS ET METHODES

1. LES OBJECTIFS DE L'ETUDE

1.1 L'objectif général

L'objectif général de notre étude est d'analyser les différents facteurs mis en cause et/ou influençant l'allergie médicamenteuse.

1.2 Les objectifs spécifiques

Les objectifs spécifiques recherchés par notre étude sont :

- Evaluer la fréquence de l'allergie aux médicaments en fonction de l'âge et du sexe;
- Identifier les molécules provoquant des allergies médicamenteuses;
- Déterminer les voies d'administrations provoquant des allergies médicamenteuses;
- Déterminer la fréquence des allergies dans les associations médicamenteuses;
- Evaluer la mortalité et la fréquence des séquelles suite aux allergies médicamenteuses;
- Evaluer les charges supplémentaires dues aux allergies médicamenteuses.

2. LIEU DE L'ETUDE

Notre enquête a été effectuée au service de pharmacovigilance de la faculté de médecine et de pharmacie de Casablanca au Maroc. Le service est dirigé par le professeur Farid HAKKOU.

3. ECHANTILLON DE L'ETUDE

Il s'agit d'une enquête rétrospective qui porte sur une période d'une année allant de 1999 à l'année 2000.

Elle a permis d'étudier 51 dossiers de patients chez qui l'allergie médicamenteuse a été diagnostiquée par les médecins des différents services du CHU Ibn Rochd de Casablanca au Maroc, une fois le diagnostic établi les dossiers sont acheminés au service de pharmacovigilance où nous avons pu les consulter.

4. LES VARIABLES DE L'ETUDE

Pour l'étude des dossiers on a adopté une méthodologie qui consiste à remplir une fiche d'enquête (voir annexe) pour chaque patient, ces fiches ont été établies à partir du questionnaire standard élaboré par le groupe européen de recherche sur les allergies médicamenteuses ENDA (European Net Work of Drug Allergy).

Le questionnaire comporte les renseignements suivants :

- L'identité du patient ;
- Les antécédents médico-chirurgicaux et familiaux
- Les médicaments administrés mis en cause dans l'allergie médicamenteuse ;
- Les symptômes observés ;
- Les traitements correcteurs reçus ;
- L'évaluation du coût.

Les renseignements recueillis ont été saisis et analysés en utilisant le logiciel Excel version 2000 sur un PC.

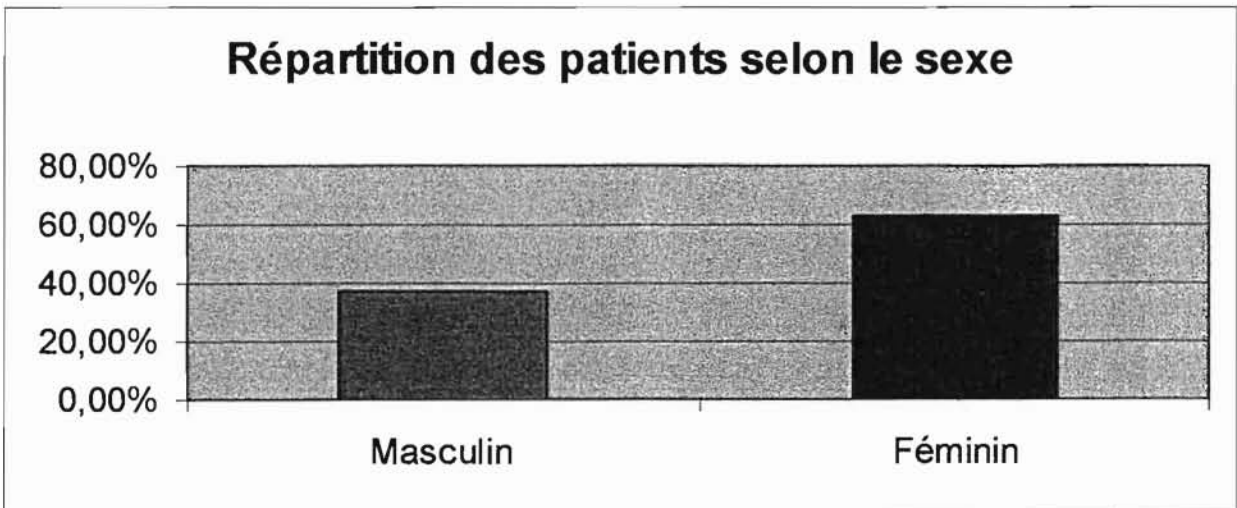
II RESULTATS

1. La fréquence de l'allergie médicamenteuse en fonction de l'âge et du sexe

L'évaluation de la fréquence de l'allergie médicamenteuse en fonction de l'âge et du sexe nous permet de constater que les adultes de sexe féminin sont les plus prédisposés à faire une allergie aux médicaments.

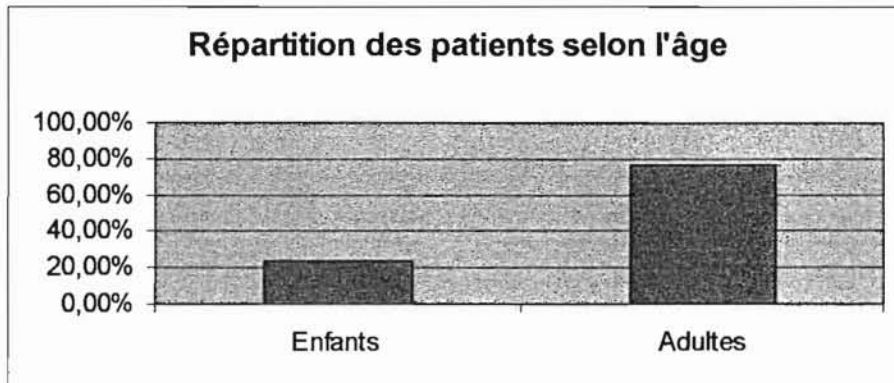
- **Répartition des patients selon le sexe**

	Masculin	Féminin
Effectifs	19	32
Pourcentage	37,25%	62,75%

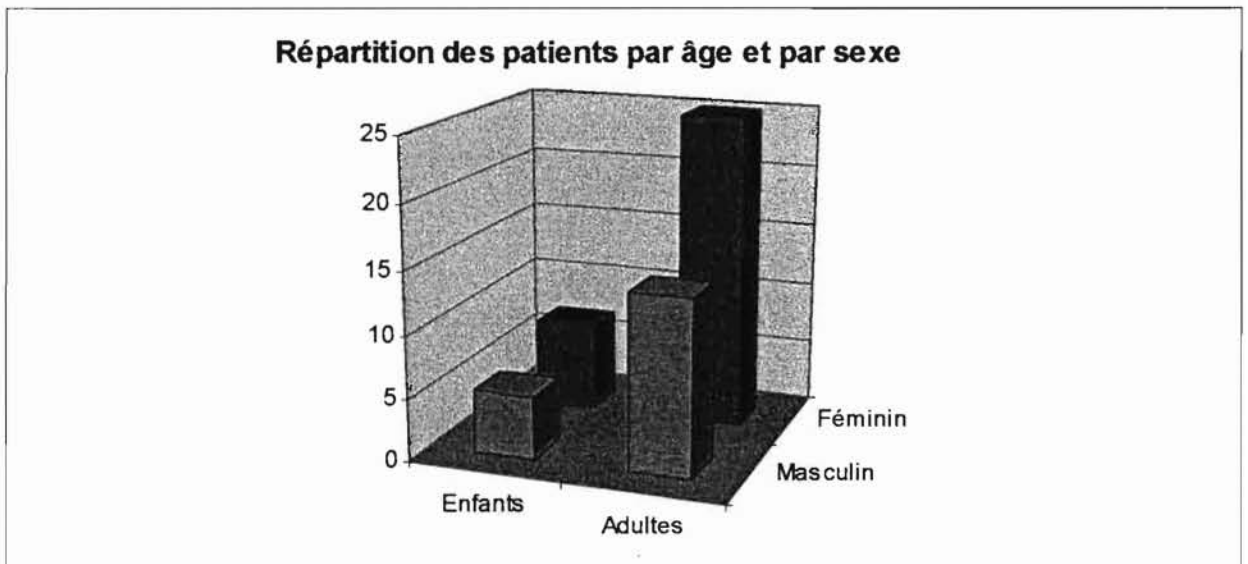


Répartition des patients selon l'âge

	Effectifs	Pourcentage
Enfants	12	23,53%
Adultes	39	76,47%



- Répartition des patients selon l'âge et le sexe :

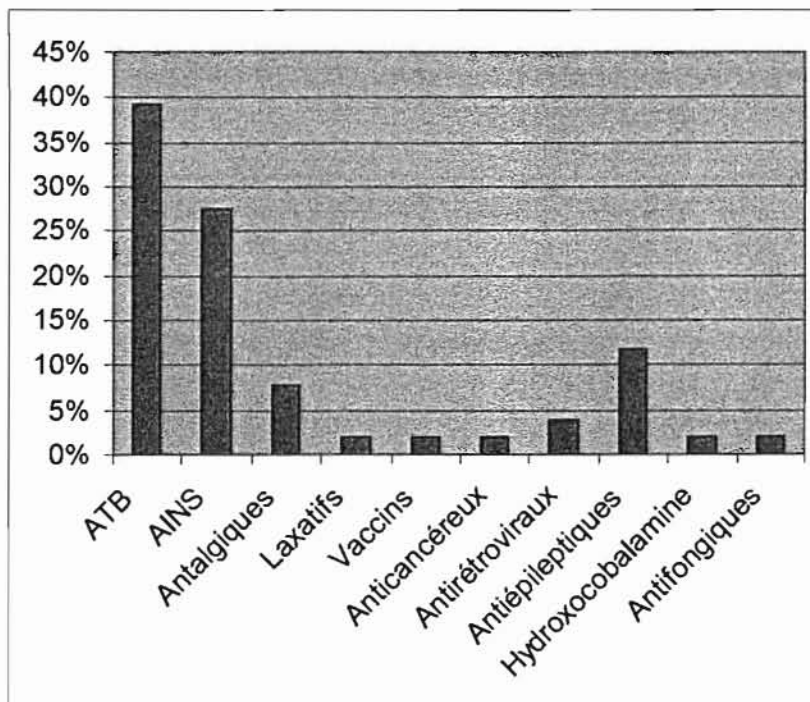


2 - Les molécules provoquant des allergies

D'après les résultats obtenus nous constatons que les antibiotiques sont les médicaments qui provoquent le plus d'allergie médicamenteuse avec 39,2% des cas, suivi des anti-inflammatoires non stéroïdiens avec 27,5% et des antiépileptiques avec 11,8%.

- Les résultats obtenus sont les suivants :

	Pourcentage
Antibiotiques	39,2%
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	27,5%
Antalgiques	7,8%
Laxatifs	2,0%
Vaccins	2,0%
Anticancéreux	2,0%
Antirétroviraux	3,9%
Antiépileptiques	11,8%
Hydroxocobalamine	2,0%
Antifongiques	2,0%



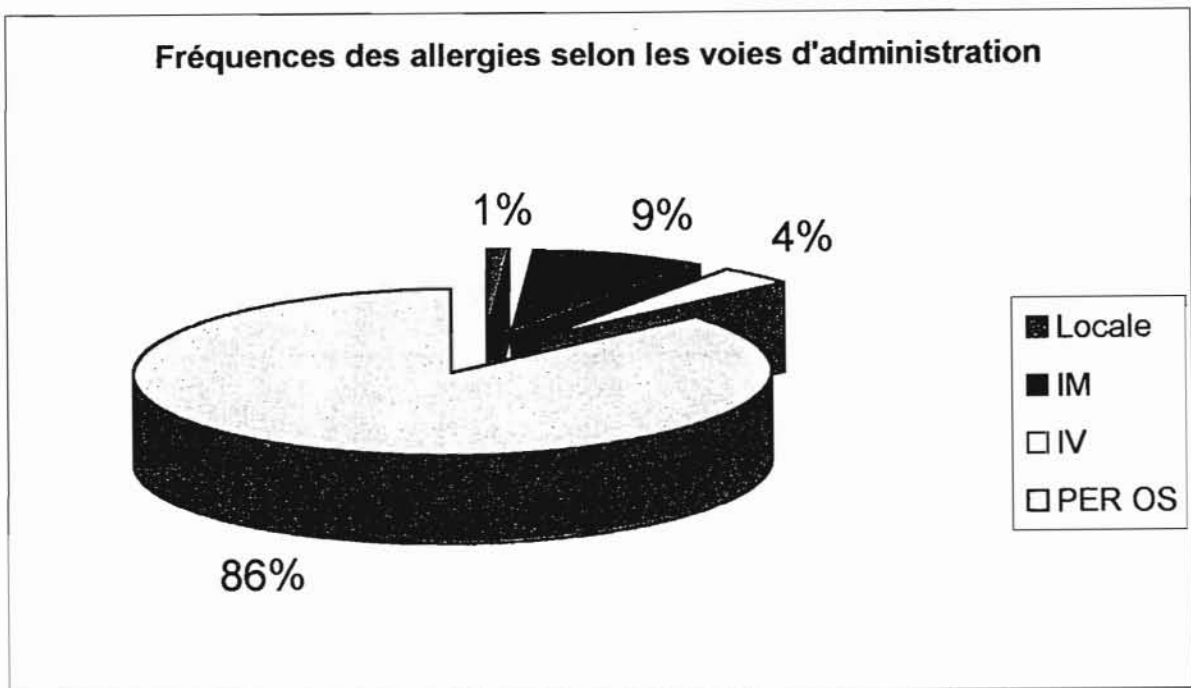
3. Les fréquences de l'allergie médicamenteuse selon les voies d'administration

L'évaluation de la fréquence de l'allergie médicamenteuse selon les voies d'administrations montre que la voie d'administration la plus incriminée dans les allergies médicamenteuses est la voie orale avec 86% des cas répertoriés et la moins incriminée est la voie locale avec seulement 1%.

	Pourcentage
Locale	1%
IM	9%
IV	4%
PER OS	86%

IM : Intramusculaire

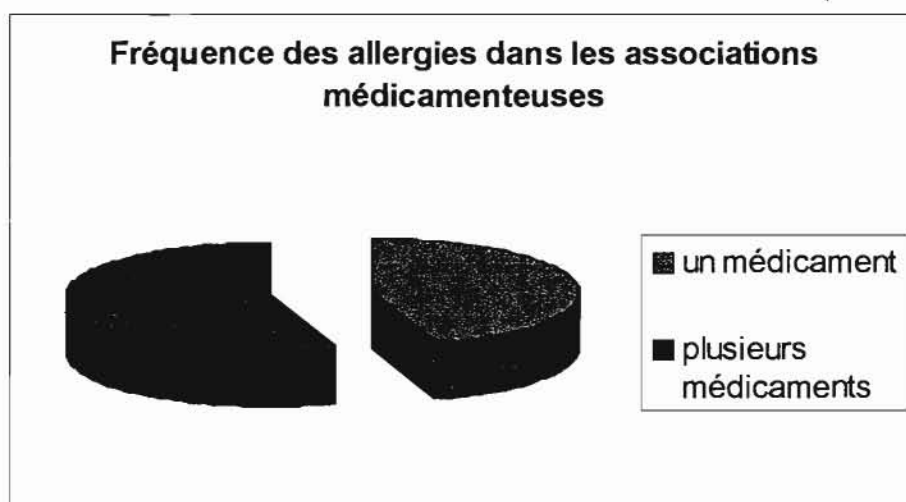
IV : Intraveineuse



4. La fréquence des allergies dans les associations médicamenteuses

D'après les résultats obtenus, nous constatons que l'allergie médicamenteuse a été observée dans 55% des cas en multithérapie contre 45% en monothérapie.

	Effectifs	Pourcentage
Monothérapie	23	45%
Multithérapie	28	55%



5. La fréquence de la mortalité et des séquelles dans les allergies médicamenteuses

Nous constatons dans l'étude de la fréquence de la mortalité et des séquelles dans les allergies médicamenteuses que 4% des patients ayant eu une allergie médicamenteuse décèdent suite à celle-ci et 12% des patients souffrent de séquelles.

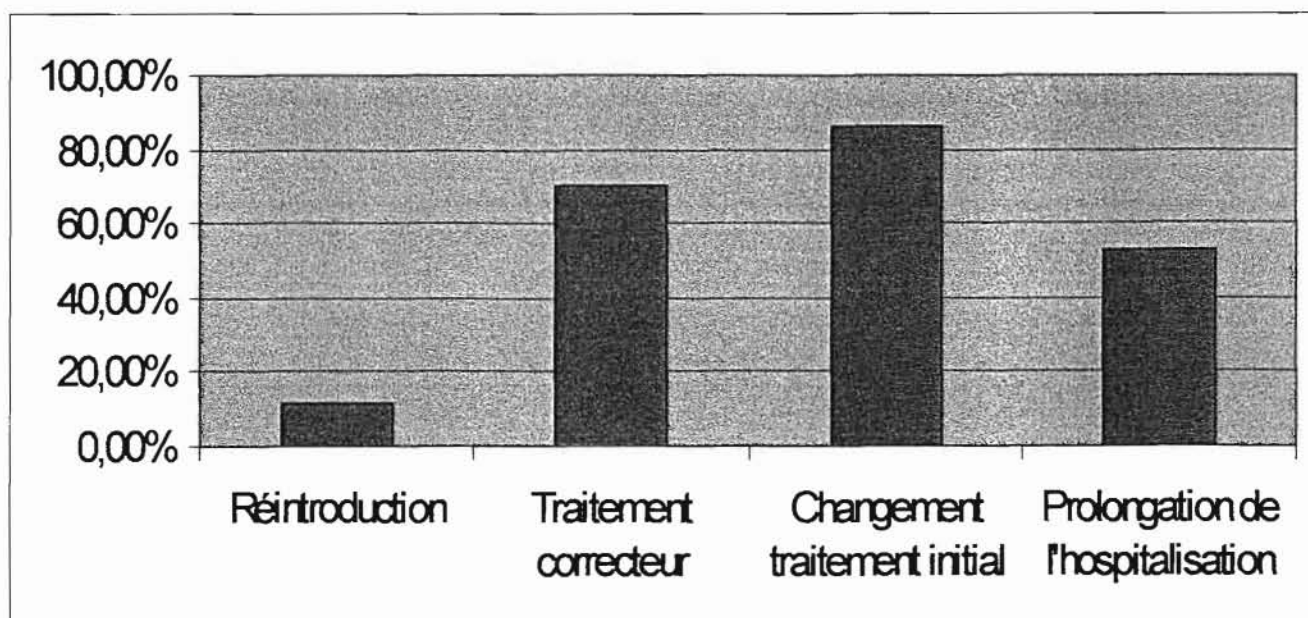
	Effectifs	Pourcentage
Séquelles	6	12%
Décès	2	4%

6. Evaluation des charges supplémentaires dues aux allergies médicamenteuses

Dans notre étude, l'évaluation des charges supplémentaires dues aux allergies médicamenteuses sera faite en fonction des fréquences des ré-introductions des médicaments, de la fréquence des traitements correcteurs, du changement du traitement initial et de la prolongation de l'hospitalisation.

Les résultats obtenus sont les suivants :

	Réintroduction	Traitement correcteur	Changement traitement initial	Prolongation de l'hospitalisation
Effectifs	6	36	44	27
Pourcentage	11,76%	70,59%	86,27%	52,94%



III DISCUSSIONS ET COMMENTAIRES

Dans notre enquête, l'évaluation de la fréquence des allergies médicamenteuses en fonction du sexe a permis de constater que les femmes représentent 62,75% des patients et les hommes 37,52%. La population de sexe féminin est donc plus touchée par les allergies aux médicaments.

Ces résultats rejoignent ceux rapportés par d'autres études:

Celle de FAYET effectuée à l'hôpital Auban Moël d'Eprenay de Reims en France dans laquelle les femmes représentaient 65,75 % des cas d'allergies et les hommes 35,25%. (37)

HADDI a décrit que les femmes seraient plus souvent atteintes d'allergies médicamenteuses et ceci 2 fois plus que les hommes. (42)

SAUVAGET rapporte que le risque individuel moyen par médicament serait de 7% pour les patients de sexe masculin et de 14% pour le sexe féminin. (97)

Cette plus grande prédisposition des femmes par rapport aux hommes s'expliquerait selon DESCOTES par les propriétés immunostimulantes des œstrogènes, pour BIRCHER la raison serait liée à la consommation médicamenteuse plus élevée à l'excès pondéral et à un volume de distribution plus faible associé à des facteurs métaboliques et pharmacocinétiques. (13) (37)

La répartition des patients selon l'âge a permis de trouver que les adultes représentent 76,45% des cas et les enfants 23,53%. Dans l'étude

effectuée par FAYET, les enfants représentaient 6,47% et les adultes 94,53%. (37)

D'après SAUVAGET le risque individuel moyen est de 6% avant 60 ans et il atteint 15% par médicament au-delà de 60 ans. (97)

Cependant ARNAUD explique la fréquence moins importante chez l'enfant par la faible exposition aux médicaments ainsi qu'aux doses qui sont moins élevées que chez l'adulte. (12)

Toutefois, les réactions allergiques peuvent se manifester à tout âge mais il semblerait que les adultes jeunes et d'âge intermédiaire seraient plus fréquemment touchés par ces manifestations. La raison invoquée est l'accumulation des contacts sensibilisants.(97)

De manière générale et grâce à une répartition par âge et par sexe, nous constatons que les adultes de sexe féminin sont plus prédisposés à faire des allergies aux médicaments mais il faudra tenir compte de la proportion des femmes âgées qui est plus importante que celle des hommes. (56)

Nous avons également cherché à identifier les différentes molécules mises en cause dans les allergies aux médicaments.

Nous avons constaté que les antibiotiques sont incriminées dans 39,2% des allergies dont 22,6% sont représentées par les bêtalactamines, 15,1% par les macrolides et 1,5% d'antituberculeux.

Pour expliquer ce pourcentage élevé des antibiotiques, plusieurs raisons peuvent être évoquées :

- Les antibiotiques sont parmi les médicaments les plus utilisés en raison de leur grande efficacité qui a transformé le pronostic d'un grand nombre de maladies.
- L'automédication par les antibiotiques qui est de plus en plus fréquente.

Les résultats trouvés rejoignent ceux rapportés par d'autres auteurs, FAYET suite à son enquête effectuée à Reims en France trouve que les antibiotiques étaient incriminés dans 50,36% des cas avec 38,85% de bêtalactamines et 6,47% de macrolides. (37)

A Vancouver, dans une enquête effectuée à l'Hôpital Saint Paul en 1990 les antibiotiques représentaient 54% des médicaments provoquant des allergies, de même une étude canadienne effectuée à l'hôpital d'Iowa City en 1994 le pourcentage des antibiotiques était de 27,95%. (37)

Actuellement, tous âges confondus, 15 à 20% des sujets traités par les anti-infectieux font des réactions allergiques avec comme principales molécules incriminées les bêtalactamines. (1)

D'après LEVINE, le poids moléculaire des bêtalactamines (<500 daltons) seraient en partie responsable de ses réponses immuno-allergique. (63)

Par ailleurs, le groupement pénicilloyl qui est le produit métabolique majeur (représentant 95% des métabolites) est responsable de 75% des réactions dépendantes des immunoglobulines E et les 5% des déterminants antigéniques mineurs sont responsables du plus grand nombre de choc anaphylactique. (68)

Ainsi les réactions allergiques aux bêtalactamines constituent la cause la plus fréquente des réactions allergiques dépendantes des immunoglobulines E. (42)

Il faut noter que les nouveau-nés peuvent faire une réaction allergique à la pénicilline dans les premiers jours après leur naissance si la mère a été traitée par cette même molécule en fin de grossesse. (25)

Parmi les autres molécules retrouvées dans notre enquête, nous avons les anti-inflammatoires non stéroïdiens qui représentent 27,5% des cas avec comme principale molécule incriminée le Diclofenac, c'est un anti-inflammatoire dérivé de l'acide phénylacétique du groupe des acides aryl carboxyliques.

Dans l'étude effectuée à Reims en France, les anti-inflammatoires non stéroïdiens étaient responsables de 13,67% des cas d'allergies médicamenteuses.(37)

BOUSQUET explique, que plus l'anti-inflammatoire non stéroïdien est puissant plus le risque est important puisque l'intolérance est liée à l'inhibition des cyclo-oxygénases ainsi l'indométacine représente l'AINS induisant le plus d'intolérance croisée, suivie des fénamates et du phenylbutazone. (19) (43)

Les antalgiques représentent 7,8% des cas d'allergie médicamenteuse retrouvés dans notre enquête dont 2,3% sont représentés par le paracétamol et 5,5% par l'acide acetyl salicylique.

BOUSQUET et LEYNADIER expliquent le mécanisme de l'allergénicité de l'acide acétyl salicylique par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines E (PGE) et par l'inhibition de la liaison des prostaglandines F (PGF 2a). (19) (67)

Parmi les autres molécules retrouvées dans notre enquête nous avons les antiépileptiques, ils représentent 11,8% des cas d'allergies avec comme molécules incriminées la carbamazépine et le phenobarbital..

D'après SCHLIENGER, l'incidence en pédiatrie est de 1 sur 3000 patients traités avec les antiépileptiques. (99)

LEEDER explique le mécanisme de l'allergénicité des antiépileptiques par un dysfonctionnement lié au mécanisme de biotransformation. (60)

En effet, la thérapie génique représente un réel espoir pour accommoder les variations individuelles dans les allergies aux antiépileptiques. (116)

Dans notre étude, on a aussi retrouvé les antiretroviraux, ils représentent 3,9% des cas d'allergies.

Selon REIDER, les réactions allergiques aux nucléosides inhibiteurs de la transcriptase reverse du VIH et aux inhibiteurs spécifiques des protéases du VIH sont plus rares mais elles ont été décrites même avec les molécules les plus récemment introduites telles que (Zidovudine, Lamivudine), de même l'intolérance au cotrimoxazole est beaucoup plus fréquente chez les patients VIH positifs avec 50 à 80% d'intolérances au cours des traitements. (36) (92)

COOPMAN rapporte que les patients porteurs du virus du VIH souffrent plus que d'autres de réactions allergiques aux médicaments qui leur sont habituellement prescrits. (28)

Les anticancéreux ont aussi été retrouvés dans notre enquête, ils représentent 2% des allergies médicamenteuses avec comme principale molécule : le Methotrexate.

VEGA a décrit des chocs anaphylactiques qui ont été observés chez des patients à qui on administrait du Methotrexate pour la première fois, sans qu'il ait d'étape de sensibilisation indispensable dans la réaction immuno-allergique. (113)

Plusieurs explications ont été données :

D'après KLIMO, l'injection du vaccin antituberculeux (BCG) quelques jours avant l'administration du Methotrexate expliquerait cette réaction allergique. (53)

Selon GOLDBERG, des traitements antérieurs par des anticancéreux autres que le Methotrexate provoqueraient des réactions allergiques contre celui-ci. (39)

Une autre explication a été rapportée par LOBELLE qui a constaté que les patients qui faisaient des réactions allergiques au methotrexate souffraient en grande majorité de cancer avec des métastases. (70)

Dans notre étude, les antifongiques ont aussi été mis en cause dans les allergies médicamenteuses avec un pourcentage de 2% avec comme molécule incriminée le Kétoconazole.

DELGADO a décrit des réactions anaphylactiques aux dérivés imidazolés et aux substances voisines.(40)

Ces produits sont d'ailleurs très largement utilisés et l'impression d'innocuité de ces antifongiques les rend facilement utilisable par les patients sans même une prescription médicale. (79) (112)

Les vitamines font partie des médicaments qu'on a aussi identifiées, la seule vitamine mise en cause est l'hydroxocobalamine (vitamine B₁₂) avec 2% des cas d'allergie.

BLANCA rapporte que des réactions allergiques sévères ont souvent été observés après un traitement par l'hydroxocobalamine. (112)

D'après WOODLIFF et JAMIE, de l'urticaire chronique a été observée chez des personnes ayant été traitées par la vitamine B₁₂. (49) (117)

Nous avons aussi retrouvé d'autres molécules dans notre enquête comme les laxatifs et le vaccin contre l'hépatite B.

Nous nous sommes également intéressées dans notre étude à l'influence des voies d'administrations sur la fréquence des allergies médicamenteuses

Nous avons constaté que la voie orale est mise en cause dans 86% des cas, la voie intramusculaire dans 9% des cas et la voie locale dans 1% des cas, ces pourcentages rejoignent ceux décrits dans d'autres études.

Les résultats obtenus dans l'étude de FAYET effectuée en France, montre que la voie orale représente 51% des cas d'allergie, la voie parentérale 28% des cas et l'application locale 8,6% des cas. (37)

KREIMER explique que la gravité du choc anaphylactique dépend surtout de la voie d'administration du médicament, les décès survenant presque exclusivement par voie parentérale qui serait plus immunogène, devant les voies locales (pommades, crèmes, collyres...), probablement du fait de l'inflammation locale. (31) (54)

L'évaluation de la fréquence des allergies médicamenteuses dans les monothérapies et les multithérapies dans notre étude nous permet de faire les observations suivantes :

Dans 55% des cas, ce sont les multithérapies qui sont mises en cause et dans 45% des cas c'est la monothérapie.

Selon LEYNADIER, les associations médicamenteuses peuvent engendrer des interactions qui pourraient potentialiser l'action de tel ou tel médicament augmentant ainsi le risque d'allergies. (66)

BIRCHER explique qu'à partir de 4 molécules le risque de complication augmente de façon exponentielle en fonction des médicaments introduits ainsi

le risque de survenue d'effets indésirables est de 5% pour une ordonnance de 6 médicaments et proche de 40% pour une ordonnance comportant 15 médicaments. (13) (107)

La fréquence de la mortalité et des séquelles suite aux allergies médicamenteuses dans notre étude donne les résultats suivants : 4% des patients ayant eu une allergie médicamenteuse décèdent suite à celle-ci et 12% souffrent des séquelles, les molécules responsables de ces décès sont la carbamazépine et le vaccin contre l'hépatite B.

Une étude américaine a montré que le nombre de décès par chocs anaphylactiques aux pénicillines et aux produits de contraste iodés est proche de 500 par an. (56)

LEYNADIER rapporte que la mortalité n'est pas négligeable dans les cas d'allergie, sachant que dans la plupart des cas, elle peut être évitée grâce à une meilleure prise en charge des malades et une instauration immédiate d'un traitement correcteur, l'incidence des anaphylaxies est de 1 sur 5000 au cours des anesthésies générales et la mortalité globale est chiffrée à 0,1%. (17) (66)

SAUVAGET rapporte que 30% des patients hospitalisés présentent une affection iatrogénique et la mortalité n'est pas nulle. (97)

Nous avons aussi évalué les charges supplémentaires dues aux allergies médicamenteuses et nous avons trouvé les résultats suivants :

Dans 11,76% des cas d'allergie on a eu recours à une réintroduction du médicament. Cette réintroduction implique une prolongation de l'hospitalisation

des patients car nécessitant des moyens de réanimations proches et adéquats.

D'après notre enquête, le traitement initialement donné est changé suite aux allergies médicamenteuses dans 86,27% des cas et dans 70,59% on a eu recours à un traitement correcteur car la seule éviction du médicament mis en cause n'a pas suffi à faire disparaître les symptômes observés suite à l'allergie et dans 52,94 % des cas on a prolongé l'hospitalisation des patients.

Aux Etats Unis la mortalité et la morbidité liées aux médicaments sont estimées à 76,6 milliards de dollars par an. (97)

En France les allergies médicamenteuses conduisent dans 6,5% des cas à des hospitalisations tandis que 30% des malades en sont victimes en milieu hospitalier ce qui dans les formes sévères double la durée d'hospitalisation et l'administration d'un médicament à un malade connu pour y être allergique plus d'une fois sur deux par un médecin représente 8% de la totalité des erreurs. Au total 36% des erreurs seraient donc évitables. (15) (11) (27) (48) (58)

En effet, le surcoût annuel pour un hôpital de 700 lits est estimé à près de 20 millions de francs français. Pour 28% de ces complications, il s'agit d'erreurs humaines, notamment de prescription médicale qui pourrait être pour la plupart prévenue. (84)

CONCLUSION

L'allergie médicamenteuse représente l'ensemble des manifestations pathologiques cliniques et paracliniques induites par un mécanisme immunologique survenant après l'introduction d'un médicament dans l'organisme.

Les médicaments peuvent causer de nombreuses autres réactions ressemblant à celle de l'allergie; mais la réaction allergiques se distingue par la présence d'anticorps dirigés contre ces molécules, le diagnostic de ses allergies est fondé sur l'interrogatoire et sur les tests qui pour la plupart ne sont pas validés d'où l'extrême difficulté de pouvoir généraliser la conduite à tenir pour lutter contre cette pathologie. Il faut en effet tenir compte médicament par médicament des données de la littérature sur les possibilités de diagnostics et de la connaissance des différents mécanismes impliqués.

L'enquête que nous avons menée au service de pharmacovigilance de la faculté de médecine et de pharmacie de Casablanca au Maroc sur un échantillon de 51 patients nous a permis de faire les observations suivantes :

- Cette pathologie concerne plutôt les adultes d'âge intermédiaire particulièrement les femmes;
- Parmi l'ensemble des médicaments incriminés, les antibiotiques viennent en premier lieu avec 39,2%, ceci s'expliquerait par leur plus large utilisation par rapport aux autres médicaments, viennent ensuite dans l'ordre les anti-inflammatoires non stéroïdiens avec 27, 5% et les antiépileptiques avec 11,8%.

- Notre enquête nous a permis de constater qu'en plus des incidents et des accidents engendrer par l'allergie médicamenteuse, celle-ci génère des dépenses coûteuses pour la santé publique.

Pour faire face à l'évolution croissante des cas d'allergie aux médicaments, la prévention représente la meilleure solution :

- L'information d'antécédents d'allergie à une molécule notifiée sur différents supports dans le circuit du médicament permettrait à chaque professionnel de la santé de prendre connaissance de l'information, sécurisant ainsi les prescriptions.

- De même la mise en place d'un système de pharmacovigilance permettrait de recueillir toutes les données concernant les médicaments, ces données pourraient ensuite être mises à la disposition des médecins et des pharmaciens assurant ainsi une meilleure qualité des soins.

BIBLIOGRAPHIE

1. **ABBAL M.**
Les mécanismes immunologiques de réaction aux antibiotiques
Rev. Fr. Allergol 1998; 38: 367-373.
2. **ABBOTT M., HUGHES DL., PATEL R., KINGHORN GR.**
Angio-oedema after fluconazole
Lancet 1991; 338: 663.
3. **ADKINSON NF.**
Beta-lactam crossreactivity
Clin. Exp. Allergy 1998; 28: 37-40.
4. **ALBENGRES E.**
Bases pharmacologiques et biologiques des allergies médicamenteuses.
Thérapie 2000; 55:7-12.
5. **ANDERSON J. A., ADIKSON N.F.**
Allergic reaction to drugs and biologic agents
JAMA 1987; 258: 2891.
6. **ARNAUD A., PRADAL M., VERVELOET D.**
Allergie médicamenteuse
Pharmacia 1990; 1: 731-761.
7. **ATKINSON NF., MARDINEY M. Jr., WHEELER B.**
The Induction and persistence of penicillioyl antibodies in Man.
Toxicological and immunological aspects of drug metabolism and
environnemental chemicals.
Sytuttgart / New York : FK, Schattauer Verlag : 397-411.
8. **AUZEPY P., VEISSIERES JF., DEPARIS M.**
Choc anaphylactique dû à l'hydroxocobalamine
Nouv. Presse Med 1974; 3:152.
9. **BACH J. F., DAVID B.**
Etat d'hypersensibilité
Traité d'immunologie, Flammarion 1993; 825-857.
10. **BALDO B. A.**
Structure activity studies on drug-induced anaphylactic reaction Chem.
Res Toxicol 1994; 7: 703-721.
11. **BATES DW., CULLEN DJ., LAIRD N.**
Incidence of adverse Drug events and potential adverse drug events,
Implication for prevention

JAMA 1995; 274: 29-34.

12. **BEAL M., BERNARD C., ZENUT M., SIMMONET F., LAVARENNE J., BOCH C.**
Réaction anaphylactique au Ketoconazole
Thérapie 1996; 51: 604-605.
13. **BIRCHER A.**
L'importance des facteurs de risque dans l'allergie médicamenteuse
Rev. Méd. (Suisse Romande) 1996; 116: 215-220.
14. **BIRNBAUM J., VERVLOET D.**
Allergie aux pénicillines
Rev. Fr. Allergol 1997; 37: 29-35.
15. **BLAMOUTIER J.**
Les maladies allergiques 1982; 42-62.
16. **BLANCA M., VEGA JM., GARCIA J.**
New aspects of allergic reactions to betalactams : crossreactivity and unique specificities.
Clin Exp. Allergy 1994; 24: 470-475.
17. **BOCHNER BS., LICHTENSTEIN LM.**
Anaphylaxis
N Engl. Med 1991; 324: 1785-90.
18. **BONFANT P., CAPETTI A., RIVA P., TESTA L., QUIRINO T.**
Hypersensitivity reactions during antiretroviral regimens with protease inhibitions.
AIDS 1997; 11: 1301-2.
19. **BOUSQUET J.**
Accidents médicamenteux d'origine immunologique
Rev. Prat 1995; 45: 1145-1148.
20. **BRANDER C., MAURI-HELLWEG D., BETTENS F.**
Heterogeneous T cell responses to lactam-modified self structures are observed in penicillin-allergic individuals.
J. Immunol 1995; 155: 2670-8.
21. **BRUCE S., BOGNER M.D., LAWRENCE M., LICHTENSTEIN L.M.**
Anaphylaxis
The new england journal of Medecine 1991; 324: 1785-1790.

22. **CAHEN Y. D., WÜTHRICH B.**
Anaphylactic reaction to hydroxocobalamin
Allergy (Copenhagen) 1997; 52:118-119.

Cancer 1978; 41:52-55.
23. **CARPENTIER FRANÇOISE**
Affections iatrogéniques liées à l'emploi des médicaments et du matériel à usage médical courant.
La revue de praticien 2001; 51:769-773.
24. **CARR A., PENNY R., COOPER DA.**
Allergy and desensitization to zidovudine in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)
J. Allergy Clin. Immunol 1993; 91:683-5.
25. **CASTRO S. M., SCHWARTZ R. H., NAZARIAN LF.**
Ampicillin and amoxicillin delayed hypersensitivity : side-chain-specific allergic reactions in a child.
Immunol 1996; 10: 197-203.
26. **CIANCIULLI P., SORRENTINO F., HAFTEI L., AMADORI S.**
Continuous low-dose subcutaneous desferrioxamin to prevent allergic manifestations in patients with iron overload.
Ann. Hematol 1996; 73: 279-81.
27. **CLASSEN DC., PESTONICK SL., EVANS RS., BEUKE JP.**
Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients
JAMA 1995; 274: 35-43.
28. **COOPMAN SA., JOHNSON RA., PLATT R., STERN RS.**
Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection
N Engl Med 1993; 328: 1670-4.
29. **DAVID B.**
De la synthèse des IgE aux syndromes allergiques
Rev Prat 1996; 46: 935-941.
30. **DE WECK AL. STADLER BM, URWYLER A., WEHNER HU, BÜHLMANN RP.,**
Cellular allergen stimulation test (CAST). A new dimension in allergy diagnostics.
ACI New 1993; 5: 9-14.
31. **DEMOLY P., KPROF R., BRICHER A., PICHLER WJ.**
Drug hypersensitivity.

- Allergy 1999; 54: 999-1003.
32. **DEMOLY P. , HILLAIRE-BUYS., BLAYAC J. P., GODARD Ph., MICHEL F.B., BOUSQUET J.**
Allergies médicamenteuses : prise en charge et actualités.
La presse médicale 1998; 27: 1406-1411.
33. **DEMOLY P., BENCHEROUIA A. M., KVEDARIENE V. ET L'ENDA.**
Diagnostic des allergies médicamenteuses: questionnaire européen.
Rev. fr. Allergol immunol Clin 2000; 4:494-499.
34. **DORNELAS DE ANDRADE A., CHARPIN D., BIRNBAUM J., LANTEAUME A., CHAPMANN M., VERVLOET D.**
Indoor allergen levels in the day nurseries
J. Allergy clin Immunol 1995; 95: 1158-63.
35. **DRY J.**
Allergie médicamenteuse : dépistage et prévention
Thérapie 1978; 28:3121-3129.
36. **ESCAUT L., LIOTIER Y., ALBENGRES E.**
Abacavir rechallenge has to be avoided in case of hypersensitivity reaction.
AIDS 1999; 13:17-18.
37. **FAYET H.**
"Enquête sur les allergies médicamenteuses détectées chez les patients de l'hôpital Auban-Moët d'Eprenay, conséquence sur le suivi médical et pharmaceutique.
Thèse pharmacie, Reims (France) 1998.
38. **FRONCILLION C.**
Diagnostic des allergies médicamenteuses
Thérapie 1978; 28: 3121-3129.
39. **GOLDBERG NH., ROMOLO JL., AUSTIN EH.**
Anaphylactoid type reactions in two patients receiving high dose intravenous methotrexate.
Cancer 1978; 41: 52-55 .
40. **GONZALEZ- DELGADO P., FLORIDO LOPEZ F., SAENZ DE SAN PADRO B.**
Hypersensitivity to ketoconazole
Ann. Allergy 1994; 73: 326-328.

41. **GRANT K., CAMANO J.**
Adverse events and test savings three years after implementation of guidelines for out patient contrast agent use.
Am. J. Pharm 1997; 54:1395-1401.
42. **HADDI E., CHARPIN D., TAFFOREAU M.**
Atopy and systemic reactions to drugs
Allergy 1990; 45:236-9.
43. **HAÏLEMESHEL B., NAMANNY M., METZGER S.**
Severe asthmatic reaction to contraidicaled anti-inflammatory drug.
Am. J. Pharm 1997; 54:199-200.
44. **HALPERN B.**
Hypersensibilité du type immédiat
Immunol Flammarion (Paris) 1972: 99.
45. **HALPERN J., HOPPER, ARREDONDO M., TRAITLEIN J.**
Patients allergies : Rôle in selective use of Nonionic.
Contrast Materiel Radiologique.
Ann Allergy 1996; 119: 359-362.
46. **HASKARD D. O., LEE T.H.**
The role of leukocyte-endothelial interactions in the accumulation of leukocytes in allergic inflammation
Rev. Respir. Dis 1992; 145: 510-513.
47. **HERSHEY GK., FRIEDRICH MF., ESSWEIN LA.**
The association of atopy with again-of-function mutation in the α subunit of the interleukine 4 receptor.
N. Eng. Med 1997; 337: 1720-1726.
48. **JAMES J., WARN RP.**
Sensitivity to cyanocobalamin and hydroxocobalamin
BMJ 1971; 2: 262.
49. **JAMIE T., GILMAN., MICHAEL DUCHOWNY.**
Allergic hypersensitivity to antiepileptic drugs : Past, prest and future.
Epilepsia 1998; 39:1-2.
50. **JUCHET A., RANCE F., BREMONT F., DUTAU G.**
Exploration de l'allergie aux bêtalactamines chez 45 enfants.
Rev. Fr. Allergol 1994; 34: 369-375.
51. **KAISER J.M.**
Syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell

Dossier CNIMH 1997; 3: 1-4.

52. **KEMP SF., LOCKEY RF., WOLF BL., LIEBERMAN P.**
Anaphylaxis review of 266 cases.
Arch Intern Med 1995; 155:1749-54.
53. **KLIMO P., IBRAHIM E.**
Anaphylaxis reaction to methotrexate used in high doses as adjuvants
treatment of osteogenic sarcoma.
Cancer Treat Rep 1981; 65:725.
54. **KREIMEIR U., CHRIST F., KRAFT D.**
Anaphylaxis due to hydroxyethyl-starch-reactive antibodies.
Lancet 1995; 345: 49-50.
55. **KUROHARA M. L., KWONG F. K., LEBHERZ T. B., KLAUS-TERMEYER.**
Metronidazole hypersensitivity and oral desensitization
J. allergy clin. Immunol 1991; 279-280.
56. **LANG DM., ALPERN MB., VISINTAINER PF., SMITH ST.**
Increased risk for anaphylactoid reaction from contrast medicine patients on
 β adrenergic blockers or with asthma.
Ann Intern Med 1991; 155: 270-6.
57. **LAUTER CB., HAVER T., DAVIDSON A.**
Prurits and urticaria due to lamivudine (3TC, Epivir^R) : Allergic evaluation of
a patient on combination therapy and successful oral "rush" desensitization
J. Allergy clin. Immunol 1997; 99:1757.
58. **LEAPE LL., BATES DW., CULLEN DJ.**
Systems analysis of adverse drug events
JAMA, 1995; 274: 35-43.
59. **LEAPE LL., LAWTHERS A., BRENNAN T., JOHNSON WG.**
Preventing Medical injury.
Qual Rev Bull 1993; 19:144-149.
60. **LEEDER JJ.**
Mechanism of idiosyncratic hypersensitivity reaction to antiepileptic drugs
Epilepsia 1998; 39:8-16.
61. **LEEMANN T.**
Clés pour une prédiction plus rationnelle des interactions
médicamenteuses.
Med. Hyg 1997; 51: 1033-1038.

62. **LETONTURIER P.**
Immunologie générale
6^e édition, 1998.
63. **LEVINE BB.**
Immunologic mechanisms of penicillin allergy : a heptenic model system
for the study of allergic diseases of man.
N Engl J. Med 1996; 275: 1115-25.
64. **LEYNADIER F.**
Quelle est la prévention des accidents provoqués par des produits de
contrastes iodés.
Conc med 1995; 32:245-90.
65. **LEYNADIER F. ABUAF N.**
Accidents médicamenteux d'origine immunologique
Rev. Prat, 1992; 42:1549-1556.
66. **LEYNADIER F.**
Allergies médicamenteuses
Rev Prat 1996; 46: 955-960.
67. **LEYNADIER F.**
Une allergie à l'aspirine contre-indique-t-elle tous les AINS.
Conc. Med 1995; 34: 2699-2700.
68. **LIN RY.**
Perspective on penicillin allergy
Arch Intern Med 1992; 152:930-7.
69. **LIUCH-BERNAL M., CUESTA-HENANZ J.**
Anaphylactic reaction to methotrexate.
Allergy 1997; 52: 1150-1151.
70. **LOBELLE C., LOPEZ RIVAS M., BARREIRO J.**
Anaphylactic reaction to high dose methotrexate
Pidiatr Hematol Oncol 1995; 12: 213-214.
71. **LUCIAN L., LEAPE MD., DAVID W., BATES., DAVID J., CULLEN.,
JEFFREY COOPER.**
Systems analysis of adverse Drug events
JAMA 1995; 274: 35-43.
72. **MALEA A.**
Quelques données sur les allergies d'origine médicamenteuse

Thèse de pharmacie (Tours) France : 1986.

73. **MALLING HJ., WEE KB.**
Immunotherapy Position paper
Allergy 1993; 48 (supply) 9-95.
74. **MARTINDALE.**
The extra pharmacopoeia
29th ed. 1993; London Antifungal agents : 315.
75. **MONERET – VAUTRIN D.A.**
A propos des chocs anaphylactiques par application des fluorescéines sur la conjonctive oculaire.
Presse Med 1997; 26: 420-9.
76. **MONERET-VAUTRIN D. A., KANNY G., BEAUDOUIN E.**
Accoutumance rapide aux médicaments : éléments de rationalisation des protocoles.
Allergie et immunologie 1999; 31: 73-78.
77. **MONERO-ANCILLO A., LOPEZ-SERRANO C.**
Hypersensitivity reaction to drugs in VIH-infected patients, Allergic evaluation and desensitization
Clin Exp Allergy 1998; 28: 57-60.
78. **MOORE N.**
Prévalence et coût des effets indésirables en pratique médicale.
In: Congrès de pharmacie clinique (8:1998: Lyon)
Huitième congrès de pharmacie clinique
Lyon : Laboratoire Guerbet, 1998.
79. **NEUHAUS G., PAVIC N., PLETSCHER M.,**
Anaphylactic reaction after oral fluconazol
BMJ 1991; 302: 1341.
80. **NYFELER B., PICHLER WJ.**
The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy : sensitivity and specificity.
Clin Exp Allergy 1997; 27: 175-81.
81. **PADOVAN E., BAUER T., TONGIO M.M., KALBACHER H., WELTZIEN H. U.**
Penicilloyl Peptides are recognized as T cell antigenic determinants in penicillin allergy.

Eur. J. immunol 1997; 27: 1303-1307.

82. **PADOVAN E., MAURI-HELLWEG D., PICHLER WJ., WELTZIEN HU.**
Recognition of penicillinG : Structure factures determining antigenic specificity.
Eur J. Immunol 1996; 26: 42-8.
83. **PAPAKONSTANTINO G., BOGUER J. R., HOFMEISTER F., HEHLMANN R.**
Cefotaxime desensitization
Clin Investig 1993; 71:165-7.
84. **PERRIN L.F., LAURENT P. E. (LYON ET GIVORS)**
Rôle des molécules d'adhésion dans les réactions allergiques.
Implication thérapeutique
Med Et Hyg 1993; 51:1633-1637.
85. **PEVRY F., HARTMANN A., METZ J.**
Vit B12 (cyanocobalamin) allergy
Hautarz 1977; 28: 600-3.
86. **PILZER J., BURKE T., MUTNICK A.**
Drug allergy assessment at university hospital and chimic
Am. J. Hosp. Pharm 1996; 53: 2970-2975.
87. **PONVRET C., LE BOURGEOIS M., SCHEINMANN P., PAUPE J.**
Les réactions allergiques aux médicaments anti-infectieux courants
Rev. Fr. Allergol 1999; 39: 455-467.
88. **PONVRET C., PAUPE J., GRISCELLI P.**
Immunologie fondamentale et immunothérapie 2^e édition.
Ellipses 1991: 211-224.
89. **POSTOUSKY S., ELHASID., BEN-BARAK A., LEVIN K., WEYL BEN ARUSH.**
Allergic Reaction to high-dose methotrexate
90. **PRADALIER A., DRY J., LUCE H.**
Réflexion sur l'allergie médicamenteuse
Conc Med 1980; 102: 5993-604.
91. **REÏDER M.**
Immunopharmacology and adverse Drug reactions
J. Clin. Pharmacol, 1993; 33: 316-323.

92. **REIDER MJ., UETRICH J., SHEAR NH.**
Diagnosis of sulfamide hypersensitivity reactions by in vitro "rechallenge"
with hydroxocobalamin metabolites.
Ann Intern Med 1989; 110: 286-9.
93. **ROMANO A., DIFONSO M., PAPA G.**
Evaluation of adverse cutaneous reactions to amino-penicillins with
emphasis on those manifested by maculopapular rashes.
Allergy 1995; 50: 113-118.
94. **ROUJEAN JC., KELLY J. P., NALDIL.**
Medication use and the risk of Stevens-Johnson
Syndrome or toxic epidermal necrosis.
N. Engl J Med 1995; 333: 1600-7.
95. **ROUJEAN JC., STERN S.**
Severe adverse cutaneous reactions to drugs
N. Engl J. Med 1994; 130: 1272-85.
96. **SAGALEM THEOBALD C., BENVENISE J.**
Dépistage des allergies médicamenteuses
New Presse Med 1982; 28: 2119-2120.
97. **SAUVAGET F., LE JONC J.L.**
Affections iatrogéniques liées à l'emploi des médicaments et du matériel à
usage médical courant.
Rev. Prat 1997; 47: 1253-1258.
98. **SCHLIENGER RG., SHAPIRO LE., SHEAR NH.**
Lamotrigine-induced severe cutaneous adverse reactions.
Epilepsia 1998; 39: 6-22.
99. **SCHLIENGER RG., SHEAR NH.**
Antiepileptic drug hypersensitivity syndrome
Epilepsia 1998; 39: 3-7.
100. **SCHNAYDER B., MAURI-HELLWEG D., ZANNI M., BETTENS F.,
PICHLER WJ.**
Direct MHC-dependent presentation of the drug sulfamethoxazole to
human T cell clones.
J. Clin Invest 1997; 100: 136-41.
101. **SCHRETIEN-DOHERTY WG., TROUTMAN.**
Tobramycin-Induced hypersensitivity reaction.
Ann. Pharmacol 1995; 29: 704-706.

102. **SEMLALI YACOUBI A.**
Allergie, antibiotiques, antibiothérapie, Toxidermie.
Thèse Médecine (Rabat) Maroc: 1988.
103. **SERGE A. COOPMAN., RICHARD A., JOHNSON., RICHARD PLATT., ROBERT S., STERN.**
Cutaneous diseases and drug reactions in HIV infection, 1992.
104. **SHEAR NH, SPIELBERG S.**
Anticonvulsivant hypersensitivity syndrome in vitro assessment of risk.
J. Clin. Invest 1998; 82: 1826-32.
105. **SILBER IB., EPSTEIN JW.**
The treatment of chorea with phenyl ethyl-hydantoin : a study of 28 cases.
Arch pediatr 1934; 51: 373-82.
106. **SILVIU-DAN F., MC PHILIPS S., WARRINGTON R.**
The frequency of skin test reactions to side chain penicillin determinants
J. allergy clin immunol 1993; 91: 694-701.
107. **SOUBRIE C., VEYRIAC E.**
Effets indésirables, pharmacovigilance.
Encycl Med Chir Thérapeutique : 25003 A¹⁰, 1987.
108. **SUTHERLAND DC.**
The molecular basis of the allergic response a new challenge for clinicians
ACI News 1992; 4: 180-186.
109. **TAKUMA H., KAWAGISHI T., KYOGOKU I., OKUNO Y., NASHIZAWA Y.**
A case of primary and generalized allergy to human insulin with no history of any prior insulin exposure diabets.
Res Clin Practive 1995; 30: 69-73.
110. **TUBIANA R., GARCELAIN G., MOHAND HA., LITS.**
Immunologic reconstruction after antiretroviral treatment.
Presse Med 1999; 28: 424-428.
111. **UGWU CN., GIBBINS FJ.**
Anaphylactic reaction to vitamin B12 appearing after several years of therapy
Age ageing 1981; 10: 196-7.
112. **VAN DIJKE CPH, VEERMAN FR, HAVERKANP HCH**
Anaphylactic reactions to keteconzole

BMJ., 1983; 287: 1673.

113. **VEGA A., CABANAS R., CONTRERAS J.**
Anaphylaxis to methotrexate : a possible IgE mediated mechanism
J. Allerg clin Immunol 1994; 94: 268-270.
114. **VERVLOET D., CHARPIN D.**
Traitements spécifiques des manifestations allergiques.
Rev. Prat 1996; 46: 985-990.
115. **VERVOLET D.**
Allergie médicamenteuse
EMC Thérapeutique, 25, 162 C⁵⁰, 2-1989.
116. **WEBER WW.**
Pharmacogenetics New York
Oxford University Press, 1997.
117. **WOODLIFF HJ.**
Allergic reaction to cyanocobalamin injection
Med J. Aust 1986; 144: 223.
118. **WU XM., NAKASHIMA M., WATANABE T.**
Selective suppression of antigen-specific Th 2 cells by continuous micro-dose orale tolérance.
Eur J. Immunol 1986; 28: 134-142.
119. **YSSEL., AVERSAG., PUNNOREN J., COCKS B., VARIES J.E.**
Regulation of IgE synthesis by T cells and cytokines.
Ann. FR. Anesth, Reanim 1993; 12: 109-113.

ANNEXE

FICHE D'ENQUETE

Identité du patient :

Nom :

Sexe :

Age :

Poids :

Taille :

Antécédents Medico-chirurgicaux et familiaux :

-
-
-

Plaintes actuelles :

-
-

Médicaments reçus :

Spécialises	DCI	Posologies	V/ d'administration	Début du traitement	Indication

Les symptômes observés :

- Symptômes cutanés :
- Symptômes gastro-intestinaux :
- Symptômes respiratoires :
- Symptômes cardiovasculaires :
- Symptômes psychiques :
- Autres symptômes :

Traitement correcteur :

Oui

non

Disparition des symptômes :

- Spontanée;
- Après arrêt du traitement correcteur;
- Réintroduction ou désensibilisation;

Evaluation du coût :

- Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation;
- Mise en jeu du pronostic vital;
- Changement du traitement initial;
- Séquelles;
- décès.