

LES EFFETS INDESIRABLES DUS AUX ANTIBIOTIQUES : ETUDE RETROSPECTIVE SUR TROIS ANS AU CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE DE SFAX

ADVERSE REACTIONS TO ANTIBIOTICS : A RETROSPECTIVE STUDY OF THREE YEARS IN THE REGIONAL PHARMACOVIGILANCE CENTER OF SFAX

H. Ghozzi¹, Z. Sahnoun¹, S. Hammami¹,
Ch. Marrakchi², A. Hakim¹, L. Ben
Mahmoud¹, R. Atheymen¹, M. Benjema²,
Kh. Zeghal¹.

1- Laboratoire de pharmacologie. Faculté de Médecine de Sfax.Tunisie
2- Service des maladies infectieuses. Hôpital Hédi Chaker, Sfax.Tunisie

Correspondance :

Dr Hanen Ghozzi
Laboratoire de Pharmacologie.
Faculté de médecine de Sfax. 3029, Sfax.
E-mail : ghozzihanne2001@yahoo.fr

Article reçu le 10/08/2009, accepté le 10/05/2010.

Résumé :

Les effets indésirables aux antibiotiques constituent un réel problème de santé publique. Dans ce travail, ont été analysés la fréquence, les types, les facteurs prédisposant et la gravité des effets indésirables aux antibiotiques. Notre étude, de type rétrospectif, porte sur les cas d'effets indésirables aux antibiotiques obtenus par notification spontanée au centre régional de pharmacovigilance de Sfax durant une période de trois ans. Parmi 249 cas d'effets indésirables médicamenteux, 82 cas (32,93%) ont été liés aux antibiotiques. L'âge variait de 5 à 86 ans. Il s'agissait de 55 femmes et de 27 hommes. Soixante dix effets indésirables liés aux antibiotiques (85.36%) parmi 82 étaient de nature immuno-allergique. Dans 60 cas (73.17%), les patients avaient des antécédents médicaux: atopie, allergie médicamenteuse, maladies auto-immunes ou pathologies chroniques nécessitant une polymédication. 54 patients (65.85 %) prenaient 3 médicaments ou plus. Les formes graves ont été observées chez 12 patients parmi 82 (14.63%). La polythérapie, les maladies chroniques et l'âge avancé sont des facteurs favorisant la survenue des effets indésirables aux antibiotiques. Nos résultats soulignent le risque augmenté chez les sujets ayant un antécédent d'allergie à un antibiotique de développer une allergie à un autre antibiotique.

Mots clés : Antibiotiques, effets indésirables, pharmacovigilance.

Abstract:

Adverse reactions to antibiotics constitute a real public health problem. In this work, the frequency, types, predisposing factors and severity of adverse reactions to antibiotics have been analysed. Our retrospective study gathers all adverse reactions to antibiotics produced by spontaneous reporting to the regional pharmacovigilance center in Sfax, in the south of Tunisia, for a period of three years. Among 249 cases of drug adverse effects, 82 (32.93%) were related to antibiotics. The age ranged from 5 to 86 years. There were 55 women and 27 men. Seventy (85.36%) adverse reactions to antibiotics among 82 were immune-allergic. In 60 cases (73.17%) patients had medical history of atopy, drug allergy, autoimmune diseases or chronic conditions requiring poly-medication. 54 patients (65.85%) were taking 3 or more medications. Severe forms have been observed in 12 patients among 82 (14.63%). Poly-therapy, chronic illness and advanced age are factors favouring the occurrence of adverse reactions to antibiotics. Our results have highlighted the increased risk in patients with a history of allergy to an antibiotic to develop an allergy to another antibiotic.

Key words : Antibiotics, adverse effects, pharmacovigilance.

INTRODUCTION

Les effets indésirables aux antibiotiques constituent un réel problème de santé publique, pouvant mettre en jeu le pronostic vital et induire une surmortalité et une surmorbidité [1, 2]. Ils affectent en plus la prescription des antibiotiques avec comme conséquence l'utilisation d'autres molécules généralement à large spectre et plus coûteuses [3, 4].

Ce travail a pour but d'analyser la fréquence, les types, les facteurs prédisposant et la gravité des effets indésirables aux antibiotiques obtenus par notification spontanée au centre régional de pharmacovigilance de Sfax.

PATIENTS ET METHODES

Notre étude est de type rétrospectif. Elle a porté sur les cas d'effets indésirables aux antibiotiques obtenus par notification spontanée au centre régional de pharmacovigilance de Sfax durant une période de trois ans allant de 2004 à 2006. Les patients ont été adressés par les différents services des hôpitaux universitaires de Sfax, certains dispensaires et médecins de libre pratique. Nous avons recueilli pour chaque patient les renseignements suivants : âge, sexe, poids, service d'hospitalisation, antécédents (d'atopie personnelle ou familiale, d'allergie médicamenteuse ou de maladies auto-immunes), évènement ou l'allergie médicamenteuse présumée (type et date d'apparition), le médicament incriminé et le nombre de médicaments pris avant l'évènement. L'établissement de la relation entre la prise médicamenteuse et l'effet indésirable médicamenteux (EIM) a été basé sur les données de l'examen clinique et de l'interrogatoire du malade, de son entourage et de son médecin traitant. La méthode française d'imputabilité a été utilisée pour juger la responsabilité du médicament dans la genèse des effets indésirables aux antibiotiques [5]. Cette méthode distingue une imputabilité intrinsèque et celle extrinsèque ou bibliographique, appréciée séparément pour chaque médicament. L'imputabilité intrinsèque a été établie à partir de sept critères répartis en deux groupes chronologiques et sémiologiques. L'évaluation de la gravité de l'effet indésirable a été faite selon la méthode de Venulet [6]. Les différentes données ont été saisies sur ordinateur à l'aide d'un tableur type Excel. Ce logiciel nous a permis de faire les différents dénombrements et pourcentages ainsi que le calcul de certaines moyennes munies de leurs écart-types.

RESULTATS

Tous les cas colligés au centre régional de pharmacovigilance de Sfax ont été obtenus à partir d'une notification spontanée par les médecins cliniciens des centres hospitalo-universitaires de Sfax ou les médecins de libre pratique. Environ la moitié (56,1%) des cas colligés ont été notifiés auprès du service des maladies infectieuses de l'hôpital Hédi Chaker de Sfax. Parmi 259 cas colligés au centre régional de pharmacovigilance entre le premier janvier 2004 et le 30 décembre 2006, nous avons retenu 249 cas d'EIM (l'origine médicamenteuse a été exclue dans 10 cas) dont 82 (32,9%) ont été liés aux antibiotiques (figure 1). L'âge variait de 5 à 86 ans. La médiane des âges était de 45 ans. Il s'agissait de 55 femmes et de 27 hommes (sex-ratio H/F = 0,49) (figure 2). Durant la période d'étude, 5 cas pédiatriques (enfant de moins de 16 ans), soit 6,1% des cas, ont été colligés.

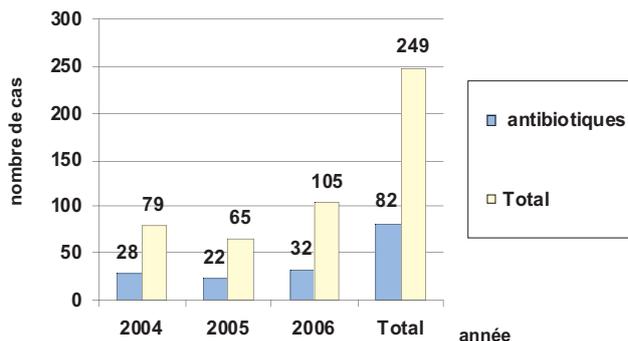


Figure 1 : Évolution du nombre de cas d'effets indésirables en fonction des années

Figure 1 : Evolution of the incidence of adverse events based on years

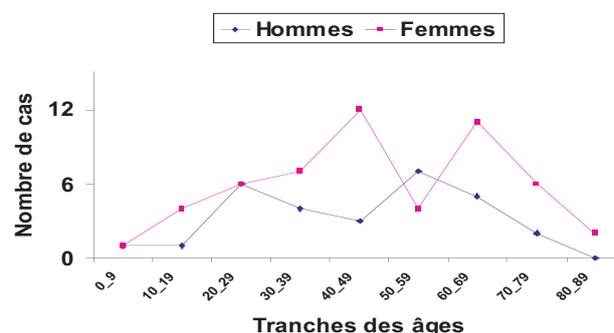


Figure 2 : Répartition des patients ayant des effets indésirables aux antibiotiques selon l'âge et le sexe

Figure 2 : Distribution of patients with adverse reactions to antibiotics by age and sex

Soixante dix effets indésirables aux antibiotiques parmi 82 (85,3%) étaient de nature immuno-allergique. Dans 4 cas, le mécanisme présumé de l'effet indésirable était toxique. Dans 7 cas, les deux mécanismes, toxique et immuno-allergique, étaient possibles en absence de preuve histologique: 3 cas de leucopénie, 3 cas d'atteintes hépatiques et un cas d'anémie. Un cas d'hypertension intracrânienne à la doxycycline a été expliqué par une idiosyncrasie (tableau I).

Tableau I : Différents types d'effets indésirables aux antibiotiques
Table I : Different types of adverse reactions to antibiotics

Evènement	Nombre des cas	%
EMP	43	52,4
Urticaire	7	8,5
Prurit	5	6,1
EPF	4	4,9
Dermatose bulleuse	4	4,9
Erythrodermie	2	2,4
PEAG	1	1,2
Réaction cutanée localisée	1	1,2
Atteintes hépatiques	5	6,1
Atteintes hématologiques	4	4,9
Atteintes neurologiques	2	2,4
Atteintes rénales	1	1,2
Atteintes cardio-vasculaires	1	1,2
DRESS	1	1,2
Fièvre	1	1,2
Ensemble des cas	82	100

EMP : exanthème maculo-papuleux ; EPF : érythème pigmenté fixe ; PEAG : pustulose exanthématique aigüe généralisée ; DRESS : Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms.

Un exanthème maculo-papuleux (EMP) suite à la prise d'une bêta-lactamine, a été notifié chez 20 patients parmi 43 (46,5%), chez 10 patients (23,3%) il s'agit d'une pénicilline A. Le délai de survenue de l'urticaire par rapport à la prise médicamenteuse était de quelques minutes à quelques heures dans 3 cas et de plusieurs jours dans 4 cas. Les antibiotiques incriminés dans la genèse de l'urticaire étaient dominés par la famille des bêta-lactamines (6 cas/7). Deux antibiotiques ont été incriminés dans la genèse de l'érythème pigmenté fixe (EPF) : la doxycycline (deux cas) et le cotrimoxazole (deux cas). Un cas de syndrome d'hypersensibilité ou « Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms » (DRESS) lié à la prise de la sulfasalazine a été notifié.

L'association amoxicilline-acide clavulanique a été incriminée dans un cas d'atteinte hépatique cholestatique. L'isoniazide et la rifampicine ont été incriminés chacun dans un cas d'atteinte cytotolytique. L'association isoniazide + rifampicine a été incriminée dans un cas d'atteinte cholestatique. Dans un cas, la responsabilité dans la genèse de l'atteinte hépatique mixte n'a pu être départagée entre la ciprofloxacine et la rifampicine.

L'association amoxicilline-acide clavulanique a été incriminée dans un cas de leucopénie. La salazopyrine a été incriminée dans un cas d'anémie immuno-allergique (test de Coombs direct positif). Dans 2 cas, la responsabilité dans la genèse de leucopénie n'a pu être départagée entre la ciprofloxacine et la rifampicine dans le premier cas et entre le céfotaxime et la fosfomycine dans le deuxième.

Dans 60 cas (73,2%), les patients avaient des antécédents médicaux : atopie, allergie médicamenteuse, maladies auto-immunes ou pathologies chroniques nécessitant une polymédication. Un antécédent d'allergie médicamenteuse a été noté dans 18 cas (21,9%) (Tableau II).

Tableau II : Antécédents médicaux des patients ayant des effets indésirables aux antibiotiques

Table II : Medical history of patients with adverse reactions to antibiotics

Antécédents	Nombre des cas	%
Allergie médicamenteuse	18	21,9
Atopie personnelle	12	14,6
Atopie familiale	3	3,6
Pathologies chroniques	21	25,6
Maladies auto-immunes	18	21,9

Tableau III : Antécédents médicaux des patients ayant des effets indésirables aux antibiotiques

Table III : Medical history of patients with adverse reactions to antibiotics

Evènement actuel	Nombre	Antécédent d'allergie médicamenteuse
Photosensibilisation au DOXYPHAT®	1	Allergie aux bêta-lactamines
EMP à la VIBRAMYCINE®	1	
EMP à la PYOSTACINE ®	1	
EMP au DALACINE ®	1	Allergie aux pénicillines
Prurit au CIFLOX ®	1	
EMP au CIFLOX ®	1	
Prurit à l'AUGMENTIN®	1	Plusieurs épisodes de prurit au NEGRAM®, BACTRIM®, FURADOINE®
Eruption bulleuse et pustuleuse suite à la prise de BICLINOCILLINE® et d'AZANTAC®	1	Allergie médicamenteuse (médicament non précisé)
Total : Allergies aux pénicillines et à une autre famille d'antibiotique	8	
EMP au TOTAPEN®	1	Eruption au CLAFORAN®
EMP au CLAFORAN®	3	Allergie aux pénicillines
EMP au BRISTOPEN®	1	EMP au CLAFORAN®
Total : Allergie croisée entre pénicillines et céphalosporines	5	
EMP à l'AUGMENTIN®	1	Eruption cutanée à l'HICONCIL®
Urticaire avec angio-œdème au BRISTOPEN®	1	Plusieurs épisodes d'éruption cutanée suite à la prise d'HICONCIL® et d'autres médicaments
EMP suite à la prise de ROVAMYCINE® et de FLAGYL®	1	EMP suite à la prise de ROVAMYCINE® et de FLAGYL®
Urticaire à l'ETHAMBUTOL®	1	Eruption cutanée (antibiotique non précisé)
EMP à l'ETHAMBUTOL®	1	Eruption suite à la prise du TOTAPEN® et de l'ETHAMBUTOL®

Le tableau III décrit les antécédents d'allergies médicamenteuses en fonction de l'évènement. L'automédication n'a été retrouvée que dans un seul cas. Parmi nos 82 patients, 54 (65,8%) prenaient 3 médicaments ou plus (figure 3). Le nombre de médicaments pris dans chaque cas variait de 1 à 9 médicaments. La médiane était de 3 médicaments. Vingt trois patients parmi 26 âgés de plus de 60 ans étaient sous polymédication dont 18 avaient des pathologies chroniques ou auto-immunes nécessitant la prescription de plusieurs médicaments.

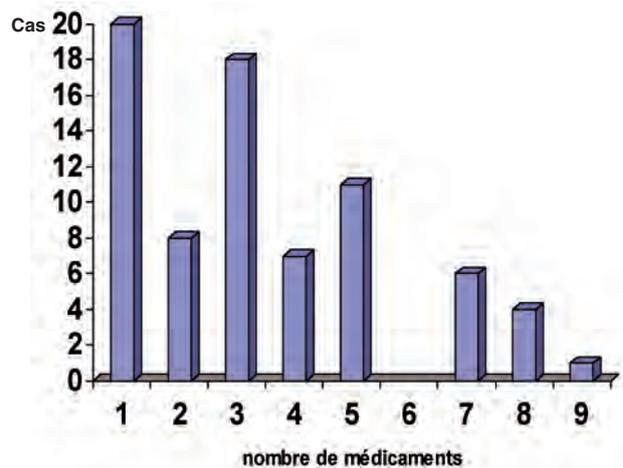


Figure 3 : Répartition des patients selon le nombre de médicaments pris avant et pendant l'évènement

Figure 3 : Distribution of patients according to the number of drugs taken before and during the event

Au total, 89 antibiotiques ont été incriminés dans cette étude répartis en 9 familles différentes (tableaux IV).

Notre étude a comporté 82 cas d'effets inattendus aux antibiotiques avec 89 antibiotiques incriminés. Selon la méthode française d'imputabilité, le score intrinsèque a été coté : vraisemblable (I3) dans 20 cas, plausible (I2) dans 44 cas et douteux (I1) dans 18 cas. Le score extrinsèque ou bibliographique a été coté : B3 dans 76 cas et B2 dans 6 cas. La relation de cause à effet a été évaluée : certaine dans 12 cas

(14,6%), probable dans 43 cas (51,4%), possible dans 17 cas (20,7%), peu probable dans 9 cas (11%), non classée dans 1 cas (1,2%).

Tableau IV : Différentes familles d'antibiotiques impliquées chez nos patients
Table IV : Different classes of antibiotics involved in our patients

Famille d'antibiotique	Nombre des cas	%
Bêta-lactamines	35	39,3
Anti-tuberculeux	16	17,9
Fluoroquinolones	14	15,7
Macrolides	8	8,9
Sulfamides	7	7,9
Cyclines	4	4,5
Imidazolés	2	2,3
Glycopeptides	1	1,1
Fosfomycine	1	1,1
Total	89	100

Les formes graves, définies par les réactions pouvant mettre en jeu le pronostic vital, ont été observées chez 12 patients parmi 82 (14,6%). Il s'agissait de dermatoses bulleuses (4 cas), d'érythrodermie (2 cas), de DRESS (1 cas), de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) (1 cas), d'atteinte rénale interstitielle immuno-allergique (1 cas) et de malaise syncopale (1 cas).

Parmi ces 82 cas, 46 patients (56,1%) ont nécessité une hospitalisation ou une prolongation de la durée d'hospitalisation avec une moyenne de 5,51 + 8,62 jours. La médiane était de 3 jours.

DISCUSSION

Dans notre travail, les antibiotiques étaient incriminés dans 32,93 % des cas d'effets indésirables médicamenteux notifiés dans notre centre régional de pharmacovigilance. Nos données sont concordant aussi bien avec les études de pharmacovigilance basées sur la notification spontanée [7, 8, 9] qu'avec les études de pharmaco-épidémiologie en particulier les études de cohorte ou cas-témoin [10, 11, 12, 13, 14].

Dans notre étude, 85,36% des effets indésirables aux antibiotiques étaient de nature présumée immuno-allergique de type B ou inattendus. Les effets indésirables de type A (attendus) de mécanisme pharmacodynamique ou pharmacocinétique sont le plus souvent sous notifiés. D'après Demoly et al [15], les réactions allergiques médicamenteuses représentent jusqu'au tiers des effets indésirables dus aux médicaments. Elles affectent 10 à 20% des patients hospitalisés et représentent 2 à 4% des motifs d'hospitalisation.

Aussi bien dans la littérature que dans notre travail, les EMP sont les plus fréquentes des réactions cutanées allergiques induites par des antibiotiques ou des médicaments en général [16, 17]. Dans notre travail, 46,5% des EMP (20 cas) étaient liés à la prise d'une bêta-lactamine dont 10 cas liés à une pénicilline A. En raison d'une sémiologie proche, les EMP médicamenteux et en particulier aux antibiotiques font discuter les exanthèmes viraux (EBV, CMV, Parvovirus B19, entérovirus,...) [15]. En effet, la fréquence des éruptions cutanées de chronologie retardée (survenant au 8ème -10ème jour de traitement) est élevée chez les patients atteints de mononucléose infectieuse, lors de traitements par des pénicillines. Au cours d'une mononucléose infectieuse, un traitement par aminopénicilline entraîne presque toujours une éruption érythémateuse.

Après guérison de la mononucléose, le risque d'apparition

d'une éruption aux aminopénicillines redevient comparable à celui de la population générale. En fait, dans le cadre du bilan allergologique, la réintroduction du médicament est généralement bien tolérée en dehors de toute infection et en respectant certaines conditions. [15]. Le rôle de cofacteurs infectieux dans les allergies médicamenteuses vraies, aux antibiotiques et aux anti-inflammatoires notamment, a été évoqué sans qu'il soit clairement démontré [18].

L'urticaire était la 2ème réaction allergique de point de vue fréquence dans notre étude. Les urticaires et l'angio-œdème dus aux médicaments et en particulier aux antibiotiques peuvent être de mécanismes allergiques ou pseudo-allergiques. Les inducteurs les plus communs de réaction anaphylactique sont les pénicillines. La vancomycine est responsable de réactions anaphylactoïdes. L'étiologie médicamenteuse, très souvent évoquée, est probablement surestimée. En effet, moins de 10% des urticaires aiguës ont une cause médicamenteuse [19, 20]. Un délai de survenue de l'urticaire de quelques minutes à quelques heures coïncidant avec le pic sérique de l'antibiotique évoque un mécanisme allergique vrai, alors qu'un délai plus long fait discuter un mécanisme pseudo-allergique. Dans notre étude, ce délai court n'a été notifié que dans 3 cas parmi 7.

Un prurit isolé d'origine médicamenteuse est très rare. Cependant, sa fréquence dans notre étude était de 6,1 %. Devant tout prurit, il faut évoquer l'origine médicamenteuse. Plusieurs médicaments peuvent induire un prurit isolé en particulier les antibiotiques. Un prurit peut être annonciateur d'une toxidermie quand il s'accompagne d'une hyperéosinophilie [21].

Les dermatoses bulleuses sont rares mais graves mettant en jeu le pronostic vital. La physiopathologie est mal connue, associant des mécanismes immunologiques à une toxicité directe du médicament favorisée par des anomalies du métabolisme médicamenteux d'origine génétique ou virale [22, 23]. Un effet prédisposant des maladies auto-immunes ou de certains haplotypes HLA a été aussi évoqués [24].

L'érythème pigmenté fixe est la seule toxidermie de cause presque exclusivement médicamenteuse. Il réalise une éruption érythémateuse récidivante et laissant une pigmentation résiduelle. Les antibiotiques responsables sont principalement les sulfamides et les cyclines [25]. Ces deux familles d'antibiotiques ont été les seules incriminées dans notre étude. Dans notre étude, nous avons notifié un cas de PEAG. La PEAG est d'individualisation assez récente; en 1980 par Beylot et al [26]. C'est une éruption pustuleuse de début brutal, d'évolution rapidement extensive avec des signes de gravité. Dans plus de 90% des cas, les médicaments et surtout les antibiotiques sont à l'origine de cette éruption notamment les bêta-lactamines, les macrolides et les fluoroquinolones [27].

Un seul cas de DRESS à la sulfasalazine a été notifié dans notre étude. Parmi les antibiotiques, les sulfamides antibactériens, puis la minocycline sont les plus incriminés dans la genèse du syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS. La physiopathologie du DRESS n'est pas encore élucidée. Des troubles de la détoxification des médicaments ont été mis en évidence chez des malades ayant fait un DRESS attribué aux sulfamides [28, 29]. Les métabolites réactifs ainsi formés modifieraient certaines protéines cellulaires de la peau provoquant une réaction immunologique contre les différents organes. Le rôle des co-infections virales est également suspecté, notamment le virus Herpès 6 [30].

Les principaux antibiotiques incriminés dans les atteintes hépatiques cholestatiques ou mixtes sont l'association

amoxicilline-acide clavulanique, les dérivés de l'érythromycine, la sulfasalazine et récemment la clarithromycine. Les principaux antibiotiques incriminés dans les atteintes hépatiques cytolytiques sont l'isoniazide, le pyrazinamide et les sulfamides [31]. Les données de notre étude sont concordantes avec celles de la littérature.

L'hépatite cholestatique aiguë réalise souvent un tableau pseudo-angiocholitique. Des manifestations d'hypersensibilité sont fréquemment associées et orientent vers une origine médicamenteuse. En leur absence, le diagnostic différentiel doit particulièrement s'attacher à éliminer une pathologie biliaire, notamment lithiasique et une écho-endoscopie ou une cholangiographie rétrograde peuvent être indiquées. Concernant l'atteinte hépatique cytolytique, le diagnostic différentiel est dominé par l'exclusion d'une étiologie virale [32].

Les Atteintes hématologiques peuvent être d'origine toxique ou immuno-allergique (discrimination par le myélogramme). En cas d'atteinte centrale, la découverte d'un bloc de maturation de la lignée blanche au stade promyélocytaire est un argument en faveur d'une origine toxique médicamenteuse (tel qu'avec le chloramphénicol). En cas de myélogramme normal, une réaction immuno-allergique médicamenteuse est à suspecter en présence de sulfamides, pénicillines, céphalosporines [33]. Dans notre étude, les deux mécanismes, toxique et immuno-allergique, étaient possibles en absence de preuve histologique. Notre étude a montré une prédominance féminine avec un sex-ratio de 0,49 conforme aux données de la littérature [15, 34, 35, 36]. La majorité des études épidémiologiques montre que les femmes sont deux fois plus atteintes que les hommes [15]. En effet, dans une étude anglaise analysant 48 cohortes, une prédominance féminine dans la survenue des EIM a été notée pour toutes les tranches d'âge [34]. L'explication physiopathologique de cette prédominance féminine reste inconnue. Selon Montastruc [37], la différence de la pharmacocinétique du médicament entre les deux sexes, les facteurs hormonaux et la tendance des femmes à consommer plus de médicaments et à consulter plus fréquemment que les hommes sont des facteurs bien identifiés. De plus, les facteurs morphologiques (poids moyen de la femme à l'âge adulte étant inférieur à celui de l'homme) et la clairance hépatique réduite chez les femmes (les enzymes de biotransformation hépatiques seraient en quantité moindre) joueraient également un rôle dans cette différence [37, 38, 39].

Dans notre travail, un âge plus jeune a été retrouvé en comparaison aux études européennes. Dans les études européennes, le pic d'âge est dans la tranche de 61 à 75 ans aussi bien pour les effets indésirables aux antibiotiques que pour l'ensemble des effets indésirables médicamenteux [10, 12]. Le faible nombre des cas pédiatriques dans notre série (5 cas seulement, deux garçons et 3 filles) pourrait être dû à une sous notification. Toutefois, les enfants seraient moins souvent touchés. Chez l'enfant, seul le quart des réactions attribuées à des antibiotiques résulte d'une authentique réaction d'hypersensibilité médicamenteuse, liée à des anticorps spécifiques ou à des cellules dirigées spécifiquement contre cet antibiotique [10]. Le système immunitaire de l'organisme jeune est immature [40]. La polythérapie source d'interaction médicamenteuse, les maladies chroniques et l'âge avancé sont des facteurs favorisant la survenue des EIM. Dans notre série, 65,8% des patients prenaient 3 médicaments ou plus.

Le rôle prédisposant de l'atopie dans la survenue des allergies médicamenteuses est discuté dans la littérature [41, 42, 43, 44]. L'atopie prédispose les individus à produire des quantités

excessives d'immunoglobulines E contre les allergènes de l'environnement (pollens, moisissures, acariens...). Selon Haddi E et al [41], les patients atopiques ne semblent être prédisposés, mais leur réaction serait plus sévère. Dans notre étude, les toxidermies développées par les sujets atopiques n'étaient pas sévères. Elles étaient de type exanthème dans 6 cas, d'urticaire dans 2 cas et de prurit dans un cas. Vittorio CC et al [40] ont une concentration familiale des cas. Ce qui pourrait attribuer un rôle au système HLA. Il est probable que d'autres prédispositions génétiques interviennent en particulier pharmacogénétiques, qui sont récemment suggérées [15]. En effet, Guglielmi et al [45] ont trouvé que certains polymorphismes des gènes codant pour le promoteur de l'IL-10 et d'autres pour la chaîne alpha du récepteur de l'IL-4 sont des facteurs génétiques favorisant l'allergie immédiate aux bêta-lactamines mais uniquement chez les patientes atopiques [45]. Dix huit (21,9%) de nos patients ont rapporté un antécédent d'allergie médicamenteuse dont 8 avaient une allergie à plusieurs médicaments sans parenté structurale et 5 patients ont développé une allergie croisée entre pénicillines et céphalosporines. Ces résultats soulignent le risque augmenté chez les sujets ayant un antécédent d'allergie à un médicament de développer une allergie à un autre médicament d'où l'intérêt de l'interrogatoire à préciser les molécules responsables avant toute prescription médicamenteuse. Ces résultats suggèrent aussi une prédisposition génétique à développer une allergie à plusieurs médicaments. Ce syndrome d'allergies médicamenteuses multiples et dépendantes d'IgE pour les sujets allergiques aux pénicillines a été décrit [46, 47]. Il pourrait faire intervenir le contrôle génétique des cytochromes P450 et des glutathion transférases [48]. Ce syndrome d'allergies médicamenteuses multiples ne doit pas être confondu avec les réactions à divers médicaments de structure identique (réactivité croisée).

Certaines maladies auto-immunes prédisposent au développement de réactions qui ressemblent cliniquement à de l'allergie. Il s'agit de maladies caractérisées par des anomalies de l'immuno-régulation, telle que le Sida, au cours duquel la fréquence des réactions cutanées aux médicaments et notamment aux sulfamides antibactériens, est particulièrement élevée [49].

Les formes graves ont été observées dans 12 cas, soit 14,6% de tous les effets indésirables. Ce taux varie entre 2 et 12% dans la littérature [24]. L'hospitalisation ne reflète pas, en fait, la gravité de l'effet indésirable mais elle a un impact socioéconomique. Une prolongation de la durée d'hospitalisation chez nos patients a été observée avec une fréquence élevée. Dans notre contexte hospitalier, cette prolongation est souvent inutile et n'est pas liée à la gravité de l'EIM.

Références

1. Darchy B, LeMiere E, Figueredo B, Bavoux E, Domart Y. Iatrogenic diseases as a reason for admission to the intensive care unit: incidence, causes, and consequences. *Arch Intern Med* 1999 ; 159 : 71-8.
2. Weiss ME, Adkinson NF. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. *Clin Allergy* 1988 ; 18 : 515-40.
3. MacLaughlin EJ, Saseen JJ, Malone DC. Costs of beta-lactam allergies: selection and costs of antibiotics for patients with a reported beta-lactam allergy. *Arch Fam Med* 2000 ; 9 : 722-6.
4. Dodek P, Phillips P. Questionable history of immediate-type hypersensitivity to penicillin in staphylococcal endocarditis: treatment based on skin-test results vs empirical alternative treatment. *Clin Infect Dis* 1999 ; 29 : 1251-6.

5. B Bégau, J C Evreux, J Jouglard, G Lagier. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments : actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie* 1985 ; 40 : 111-8.
6. Venulet J. Adverse reactions to drugs. WHO research centre. *Int J Clin Pharmacol* 1973 ; 7 : 253-64.
7. Mazzeo F, Capuono A, Amalia A, Filippelli A, Rossi F. Hospital-based intensive monitoring of antibiotic-induced adverse events in a university. *Pharmacol Res* 2005 ; 51 : 269-74.
8. Lemozic JP, Petit De La Rhodier G, Lapeyre-Mestre M, Bagheri H, Montastruc L. A comparative study of adverse drug reactions reported through hospital and private medicine. *Br J Clin Pharmacol* 1996 ; 41 : 166-8.
9. Benahmed S, Picot MC, Dumas F, Demoly P. Accuracy of a pharmacovigilance algorithm in diagnosing drug hypersensitivity reactions. *Arch Intern Med* 2005 ; 165 : 1500-5.
10. Gallelli L, Ferreri G, Colosimo M, Pirritano D, Guadagnino L, Pelaia G, Maselli R, De Sarro GB. Adverse drug reactions observed in two pulmonology divisions of catanzaro, Italy: a six-year retrospective study. *Pharmacol Res* 2002 ; 46 : 395-400.
11. Capuano A, Motola G, Russo F, Avolio A, Filippelli A, Rossi F, Mazzeo F. Adverse drug events in two emergency departments in Naples, Italy: an observational study. *Pharmacol Res* 2004 ; 50 : 631-6.
12. Fattinger F, Roos M, Vergères P, Holenstein C, Kind B, Masche U, Strocker DN, et al. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two Swiss departments of internal medicine. *Br J Clin Pharmacol* 2000 ; 49 : 158-67.
13. Martinez-Mir I, Garcia-Lopez M, Palop V, Ferrer JM, Rubio E, Morales-Olivas FJ. A prospective study of adverse drug reactions in hospitalized children. *Br J Clin Pharmacol* 1999 ; 47 : 681-8.
14. Hallas J. Drug related hospital admissions in subspecialties of internal medicine. *Danish Med Bull* 1996 ; 43 : 152.
15. Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001 ; 1 : 305-10.
16. Yawalkar N. Drug-induced exanthems. *Toxicology* 2005 ; 209 : 131-4.
17. Roujeau JC, Bonnetblanc JM, Schmutz JL. Iatrogénie: diagnostic et prévention des taxidermies médicamenteuses. *Ann Dermatol Venerol* 2002 ; 129 : 163-9.
18. Pichler WJ, Yawalkar N, Schmid S, Helbing A. Pathogenesis of drug-induced exanthemas. *Allergy* 2002 ; 57 : 884-93.
19. Lipozencic J and Wolf R. Life-threatening severe allergic reaction: urticaria, angioedema, and anaphylaxis. *Clin Dermatol* 2005 ; 23 : 193-205.
20. Veyrac G, Jolliet P. Urticaire médicamenteuse et imputabilité. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2006 ; 46 : 283-7.
21. Efsthathios R, Dimitrios G, Balatsouras, Kouskoukis C, Verros C, Homsiojlu E, Ernest H. Prurit : orientation diagnostique et conduite à tenir. *Rev Prat* 1990 ; 26 : 2474-6.
22. Inachi S, Mizutani H, Shimizu M. Epidermal apoptotic cell death in erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dermatol* 1997 ; 133 : 845-9.
23. Hertl M, Bohlen H, Jugert F, Boecker C, Knaup R, Merk HF. Predominance of epidermal CD8+ T lymphocytes in bullous cutaneous reactions caused by beta-lactam antibiotics. *J Invest Dermatol* 1993 ; 101 : 794-9.
24. Ghislain PD, Roujeau JC. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. *Dermatol Online J* 2002 ; 8 : 5.
25. Huff JC, Weston WL, Tonnesen MG. Erythema multiforme: a critical review of characteristics, diagnostic criteria and causes. *J Am Acad Dermatol* 1983 ; 8 : 763-75.
26. Beylot C, Bioulac P, Doutré MS. Pustulose exanthématique aiguë généralisée (quatre cas). *Ann Dermatol Venerol* 1980 ; 107 : 37-48.
27. Sidoroff A, Halevy S, Bavincq JN, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP). A clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol* 2001 ; 28 : 113-9.
28. Prussick R, Shear NH : Dapsone hypersensitivity syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 35 : 346-9.
29. Shear NH, Spielberg SP, Grant DM, Tang BK, Kalow W. Differences in metabolism of sulfonamides predisposing to idiosyncratic toxicity. *Ann Intern Med* 1986 ; 105 : 179-84.
30. Descamps V, Valance A, Edlinger C, Fillet AM, Grossin M, Lebrun-Vignes B, Belaich S, Crickx B. Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol* 2001 ; 137 : 301-4.
31. Mallat A. Hépatites médicamenteuses : diagnostic et prise en charge. *Gastroenterol Clin Biol* 1999 ; 23 : 906-14.
32. Dhumeaux D, Mallat A. Hépatites chroniques et cirrhoses d'origine médicamenteuse. *Gastroenterol Clin Biol* 1993 ; 17 : 31-5.
33. JEANDEL C. Particularités des traitements médicamenteux chez la personne âgée. *JEUR*. 2004 ; 17 : 255-61.
34. Martin RM, Biswas PN, Kreemantle SN, Pearce GL, Mann RD. Age and sex distribution of suspected adverse drug reaction to newly marketed drug in general practice in England: analysis of 48 cohort studies. *Br J Clin Pharmacol* 1998 ; 46 : 505-11.
35. Demoly P, Arnoux B. Explorations biologiques des allergies médicamenteuses. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2004 ; 44 : 450-5.
36. Golembiewski JA. Allergic reactions to drugs: Implications for perioperative care. *J Perianesth Nurs* 2002 ; 17 : 393-8.
37. Montastruc JL. Gender differences in adverse drug reactions: analysis of spontaneous reports to a regional pharmacovigilance center in France. *Fundam Clin Pharmacol* 2002 ; 16 : 343-6.
38. Naldi L, Conforti A, Venegoni M, Troncon MG, Caputi A, Ghiotto E, Cocci A, Moretti V, Velo G, Leone R. Cutaneous reactions to drugs. An analysis of spontaneous reports in four Italian regions. *Br J Clin Pharmacol* 1999 ; 48 : 936-46.
39. Rademaker M. Do women have more adverse reactions? *Am J Clin Dermatol* 2001 ; 2 : 349-51.
40. Vittorio CC, Muglia JJ. Anticonvulsivant hypersensitivity syndrome. *Arch Intern Med* 1995 ; 155 : 2285-90.
41. Haddi E, Charpin D, Tafforeau M, Kulling G, Lanteaume A, Kleisbauer JP, Vervloet D. Atopy and systemic reactions to drugs. *Allergy* 1990 ; 45 : 236-9.
42. Hamzaoui A. Allergie aux anti-infectieux. *Rev Mal Respir* 2006 ; 23 : 10S70-2.
43. Pradal M, Birnbaum J, Vervloet D. Allergies médicamenteuses. In : D Vervloet, A Magnan. *Traité d'allergologie*. Paris, Médecine Sciences Flammarion 2003 : 739-73.
44. Gruchalla RS, Pirmohamed M. Antibiotic allergy. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 601-9.
45. Guglielmi L, Fontaine C, Gougat C, Avinens O, Eliaou JF, Guglielmi P, Demoly P. IL-10 promoter and IL4-Ra gene SNPs are associated with immediate beta-lactam allergy in atopic women. *Allergy* 2006 ; 61 : 921-7.
46. Smith JW, Johnson JE, Cliff LE. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions II. An evaluation of drug allergy. *N Engl J Med* 1966 ; 274 : 998-1002.
47. Khoury L, Warrington R. The multiple drug allergy syndrome: A matched-control retrospective study in patients allergic to penicillin. *J Allergy Clin Immunol* 1996 ; 98 : 462-4.
48. Demoly P, Hilaire-Buys D, Blayac JP, Godard Ph, Michel FB, Bousquet J. Allergies médicamenteuses: prise en charge et actualités. *Presse Med* 1998 ; 27 : 1406-11.
49. Coopman SA, Johnson RA, Platt R, Stern RS. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 1670-4.