



Article scientifique

Article

2013

Published version

Open Access

This is the published version of the publication, made available in accordance with the publisher's policy.

Allergie aux sulfamides et réactivité croisée

Jandus, Peter; Harr, Thomas

How to cite

JANDUS, Peter, HARR, Thomas. Allergie aux sulfamides et réactivité croisée. In: Revue médicale suisse, 2013, vol. 9, n° 382, p. 798–802.

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:159709>



Allergie aux sulfamides et réactivité croisée

Rev Med Suisse 2013; 9: 798-802

P. Jandus
T. Harr

Drs Peter Jandus et Thomas Harr
Service d'immunologie
et d'allergologie
HUG, 1211 Genève 14
peter.jandus@hcuge.ch
thomas.harr@hcuge.ch

Sulfonamide allergy and cross-reactivity

Beside beta-lactams, sulfonamide antibiotics are among the most common causes of drug allergy. Hypersensitivity to sulfonamides including IgE-mediated immediate, delayed cell-mediated mechanisms, and severe life-threatening reactions are still incompletely understood. Unfounded concerns of cross-reactivity between sulfonamide antibiotics and a variety of non-antibiotic-containing sulfonamide drugs render pharmacotherapy unnecessarily difficult. Here, the history, clinical manifestations, diagnosis and treatment of sulfonamide allergy are briefly reviewed.

Après celle aux bêta-lactames, l'allergie aux sulfamides est la plus fréquente parmi les allergies aux antibiotiques. L'hyposensibilité aux sulfamides, y compris les réactions IgE-médiées, les réactions tardives qui sont médiées par les cellules, et les réactions potentiellement mortelles sont encore incomplètement comprises. Des craintes non fondées de réactivité croisée entre les antibiotiques sulfamides et une variété de sulfamides non antibiotiques rendent la pharmacothérapie inutilement difficile. Nous allons brièvement résumer l'histoire, les manifestations cliniques, le diagnostic et le traitement de l'allergie aux sulfamides.

INTRODUCTION

Un effet indésirable est une réaction nocive ou non voulue à un médicament administré à des doses standards dans le but d'une prophylaxie, de diagnostic ou de traitement. Une allergie médicamenteuse est un effet indésirable qui induit une réponse immunologique spécifique au médicament.¹ Même

si une «allergie» aux médicaments est rapportée par 15% de la population générale, un vrai diagnostic ne se pose que chez environ 5%.² Parmi les antibiotiques, les réactions allergiques aux bêta-lactames (pénicillines et céphalosporines) et aux antibiotiques contenant un groupe de sulfamides (SO₂-NH₂) sont les plus fréquentes.

Un certain nombre de médicaments possèdent des atomes de soufre dans leur structure chimique, mais sans les portions spécifiques de sulfamides ou sulfones (par exemple : amoxicilline, captopril, oméprazole, ranitidine). D'autres médicaments contiennent également des ions de sulfate (SO₄²⁻), tels que le sulfate d'albutérol, qui contribuent à l'équilibre pH du médicament. Par contre, les sulfites (SO₃²⁻) sont souvent utilisés comme conservateurs pour certains aliments et médicaments et sont parfois associés à une constellation distincte de symptômes appelée sensibilité aux sulfites, qui est principalement médiée par des mécanismes non immunologiques.

Les sulfamides peuvent être divisés en trois groupes distincts selon Johnson (figure 1).³ Le groupement des sulfonylarylamines est fixé sur un cycle benzène comportant une fonction amine (NH₂) à la position N4 (arylamines), dont font partie les sulfamides antibactériens (figure 2). Le deuxième groupe a une portion de sulfamide reliée à un anneau de benzène ou de toute autre structure cyclique sans le groupement amine à la position N4 (non sulfonylarylamine) qu'on peut retrouver par exemple dans les diurétiques (figure 2), les antidiabétiques oraux ou les inhibiteurs sélectifs de la COX-2. Le troisième groupe a une portion de sulfamide pas directement reliée à l'anneau de benzène (par exemple : triptans).

HISTORIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIE

Les sulfamides, qui empêchent la synthèse de l'acide folique, substance nécessaire au métabolisme des bactéries, ont un rôle important dans l'histoire de la médecine comme les premiers médicaments antibiotiques (synthétiques) uti-

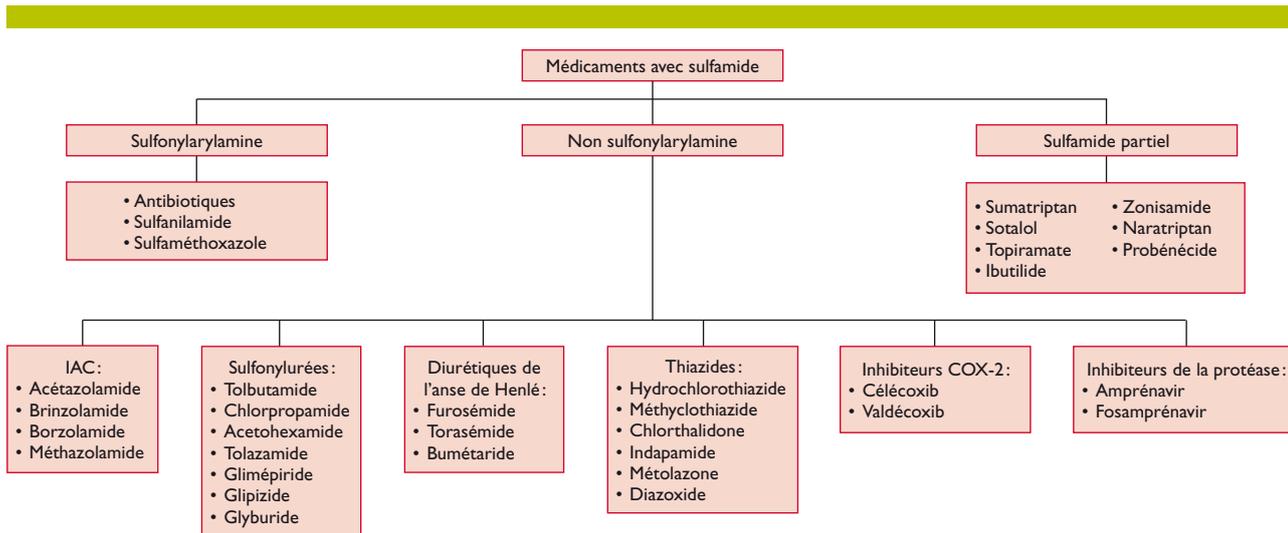


Figure 1. Famille des sulfamides

(D'après réf.³).

IAC: inhibiteurs anhydrase carbonique.

lisés en clinique. Dans les années 1930, le futur lauréat du prix Nobel, Gerhard Domagk, a découvert que le Prontosil Rubrum du colorant rouge a été efficace dans le traitement

des infections bactériennes à staphylocoques et streptocoques.⁴ Un autre lauréat du prix Nobel, Alexander Fleming, avait déjà découvert quelques années plus tôt les propriétés

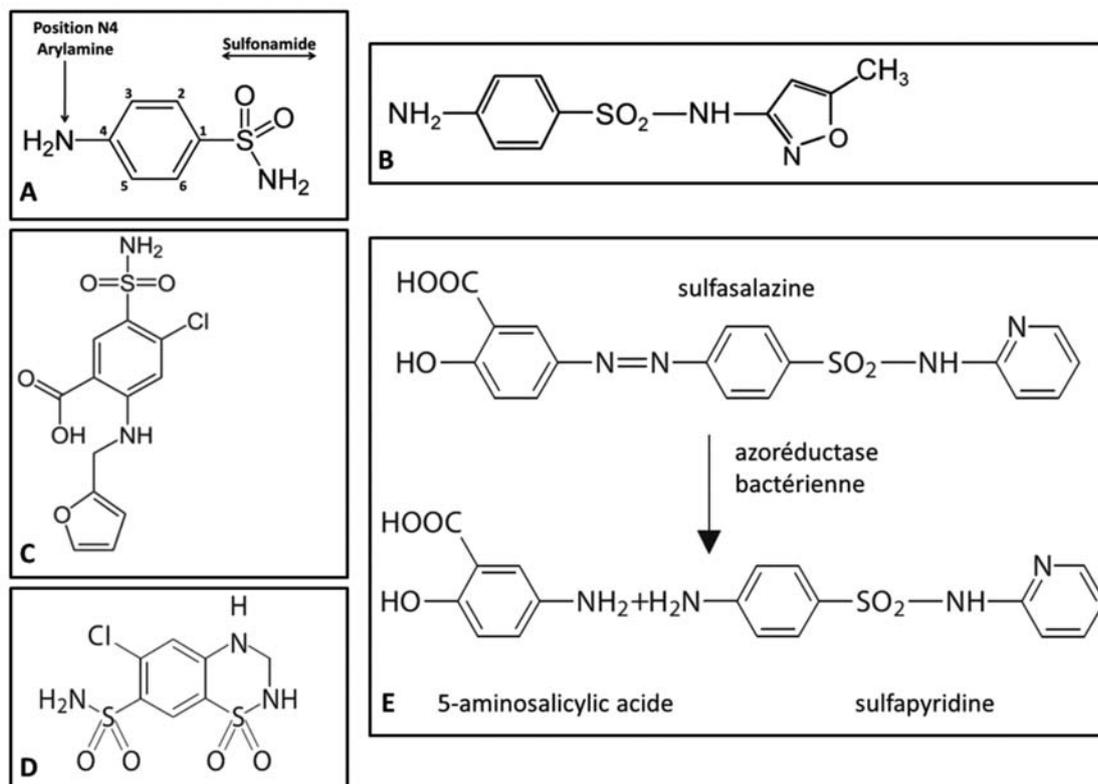


Figure 2. Sulfanilamide avec structure de base sulfamide

A. Sulfanilamide, parfois dénommé sulfonylarylamine. **B.** Sulfaméthoxazole. **C.** Furosémide. **D.** Hydrochlorothiazide. **E.** Clivage de sulfasalazine en sulfapyridine et acide 5-aminosalicyclique.

(Avec la permission de réf.²⁰).



antimicrobiennes d'une substance naturelle contenant du soufre, qui n'appartient pas aux sulfamides, la pénicilline. Actuellement, le sulfamide antibactérien le plus fréquemment utilisé est le sulfaméthoxazole en combinaison avec le bactériostatique triméthoprime (co-trimoxazole).

L'épidémiologie des réactions allergiques aux sulfamides a beaucoup évolué avec l'émergence de l'infection à virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Avant l'épidémie du sida, les effets indésirables liés au triméthoprime-sulfaméthoxazole étaient mal connus. Une grande étude multicentrique publiée en 1982 avait montré que 8% des patients hospitalisés avaient présenté une réaction après l'administration orale ou parentérale de co-trimoxazole.⁵ La plupart de ces réactions étaient gastro-intestinales (3,7%) ou cutanées (3,3%). En particulier, aucun cas de syndrome de Stevens-Johnson (SJS) n'a été signalé.

Le co-trimoxazole est utilisé dans la prévention des infections à *Pneumocystis carinii* (*jiroveci*) chez des patients infectés par le VIH et jusqu'à 50% d'entre eux ont présenté une réaction sous forme de fièvre et d'éruption cutanée entraînant l'arrêt du traitement.⁶ Bien que peu de publications se soient intéressées à l'évolution de l'épidémiologie des réactions aux sulfamides depuis l'avènement du traitement antirétroviral hautement actif (HAART), il semble que l'incidence de ces réactions a diminué. On suspecte que cette haute prévalence d'hypersensibilité est associée à un métabolisme altéré⁷ ou par une hyperactivation du système immunitaire avec expression de «signaux de costimulation» par le VIH résultant en une réponse immunitaire aux médicaments.⁸

Des registres nationaux sur les effets indésirables aux sulfamides au Royaume-Uni et en Suède ont documenté plus de 8000 réactions sur une période de vingt ans, le co-trimoxazole a été le plus souvent impliqué.⁹ La plupart étaient au niveau cutané (45%) et étaient considérées comme sévères (42%), environ 7% des réactions graves étaient mortelles.

TYPE D'HYPERSENSIBILITÉ AUX SULFAMIDES

Une allergie est un effet indésirable associé à une réaction immunologique. Toutes les variétés de manifestation allergique ont été décrites lors d'administration des antibiotiques de la famille des sulfamides: les manifestations immédiates de type anaphylactique IgE-médiées de survenue très précoce (30 minutes à quelques heures) sont assez rares,¹⁰ le plus souvent présentes après une administration parentérale. Des réactions tardives, survenant une à deux semaines après le début du traitement avec une urticaire morbiliforme ou fébrile, ont été rapportées. Les exanthèmes maculo-papuleux sont les réactions les plus fréquentes. Ils apparaissent entre la première et la troisième semaine de traitement¹⁰ et évoluent le plus souvent vers la disparition spontanée en quelques jours.¹¹ En plus de ce qu'on peut observer lors d'un déficit de glucose-6-phosphate déshydrogénase, on peut retrouver des hémolyses qui sont médiées par une réaction immunologique IgG. Les réactions plus sévères telles que le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique (TEN)¹² ou le DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*)¹³ ont aussi été décrites. Les sulfamides sont les premiers mé-

dicaments en cause dans les érythèmes pigmentés fixes.

De plus, il a été démontré qu'au cours du métabolisme hépatique par le cytochrome P-450, la fonction amine du sulfaméthoxazole subit une oxydation qui aboutit à la formation du sulfaméthoxazole hydroxylamine, puis par une nouvelle oxydation à du nitroso sulfaméthoxazole. Ces intermédiaires peuvent entraîner des réactions indésirables qui sont potentiellement sévères, indépendamment de la sensibilisation ou de la reconnaissance immunitaire de la molécule de base.¹⁴

DIAGNOSTIC ET TESTS

L'obtention d'une anamnèse minutieuse, approfondie et détaillée, est l'étape la plus importante dans l'évaluation d'un patient avec suspicion d'une allergie aux sulfamides et elle devrait être effectuée par un médecin expérimenté. En général, la fiabilité varie de la sévérité et du type de la réaction allergique. Il faut tenir compte de la source de cette information, car les patients sont souvent vagues ou incertains au sujet d'un médicament pris auparavant.

Jusqu'à présent, aucun test diagnostique in vivo (cutané) ou in vitro (tests de transformation lymphocytaires, IgG ou IgE spécifiques) ne s'est avéré fiable et valide pour une utilisation clinique. On risque des réactions irritatives et non spécifiques avec les tests cutanés intradermiques à une dilution inférieure à 1/100 de la solution reconstituée pour l'administration thérapeutique du co-trimoxazole.¹⁵ Chez les patients qui présentent une anémie hémolytique sous sulfamides ou dapsone, il faut exclure un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase. En plus, il n'y a pas à ce jour de méthode développée pour élucider le mécanisme des métabolites allergéniques. Pour toutes ces raisons, l'allergie aux sulfamides demeure avant tout un diagnostic clinique.¹⁶

PROVOCATION

Chez un patient ayant des antécédents de réaction non sévère aux sulfamides et cliniquement peu convaincante pour une réaction allergique, avec des tests cutanés et/ou in vitro négatifs, on peut envisager une administration prudente de petites doses croissantes sous observation médicale minutieuse (test de provocation). Cela devrait être fait uniquement s'il n'existe pas d'autre alternative acceptable. L'administration est faite sans prémédication et après une discussion approfondie des avantages et des risques de la procédure, avec un consentement éclairé du patient.

DÉSENSIBILISATION

Les protocoles de désensibilisation se réfèrent généralement aux patients ayant des antécédents d'allergies médicamenteuses de type I (IgE médiées, hypersensibilité immédiate) visant à permettre de tolérer en toute sécurité la réadministration de cette molécule en cas d'absence d'alternatives thérapeutiques. Une réaction de type I est confirmée par une clinique évocatrice et par des tests allergologiques (prick-test ou test intradermique ou/et test d'activation des basophiles) positifs en réaction immédiate. Cette procédure est strictement contre-indiquée s'il existe



des antécédents de réactions desquamative, exfoliative, bulleuse (SJS, TEN, DRESS) ou vasculite. Il existe des schémas de désensibilisation per os ou intraveineuse qui durent selon le protocole entre quelques jours jusqu'à quelques semaines.¹⁷

RÉACTIVITÉ CROISÉE

Les antibiotiques de la famille des sulfamides contiennent un groupe amine en position N4 du cycle benzène (figure 2). L'absence de ce groupe dans les sulfamides non antibiotiques et dans les amines non aromatiques tels que le furosémide, les diurétiques thiazidiques, les antidiabétiques ou le célécoxib devrait réduire la probabilité de réactions croisées. Toutefois, certains patients ont tout de même développé des réactions à la fois aux sulfamides antibiotiques et aux sulfamides non antibiotiques.¹⁸

Johnson a repris la littérature de 1966 à 2004 de tous les articles faisant état d'une allergie croisée entre sulfonylarylamines et non-sulfonylarylamines. Sur les 32 médicaments étudiés, plus de la moitié des informations rédigées par les fabricants affichaient une mise en garde concernant l'utilisation chez les patients allergiques aux sulfamides. Or, il apparaît à l'issue de ce travail que cette notion d'allergie croisée ne repose sur aucune donnée valable.³ Storm et coll. ont comparé les réactions chez plus de huit millions de patients issus de la base de données des médecins britanniques sur une période de douze ans (General Practice Research Database). Il en ressort que les patients aux antécédents d'allergie aux sulfamides antibactériens ont un risque six fois plus élevé de réactions aux sulfamides non antibactériens (9,9%) que les sujets sans antécédents allergiques (1,6%). Par contre, les mêmes sujets ont réagi plus fréquemment à la pénicilline (14%).¹⁹ Selon les auteurs, cette association semble être liée à une prédisposition à des réactions allergiques plutôt qu'à une réactivité croisée avec les sulfamides.

SULFASALAZINE/MÉSALAZINE

La sulfasalazine est un promédicament qui est activé dans le tube digestif par clivage en 5-aminosalicylique, le composé anti-inflammatoire, et la sulfapyridine, le composé allergénique qui figure comme molécule porteuse (figure 2). Cette similarité structurelle entre l'antibiotique sulfaméthoxazole et la sulfapyridine, qui peut être l'origine d'une réaction croisée, n'est pas aussi évidente pour la plupart des cliniciens.²⁰

DAPSONE

La dapsona est un médicament contenant du soufre qui fait partie des sulfones (diamino-diphényl-sulfone) et qui

n'est pas un sulfamide. L'hypersensibilité à la dapsona (ou le syndrome du sulfone) est caractérisée par des symptômes similaires que l'on observe dans les réactions aux sulfamides (fièvre, éruption cutanée, hépatite, lymphadénopathie, anémie hémolytique) et qui peuvent être encore plus sévères.²¹ Dans un essai croisé randomisé, les patients atteints du VIH sous prophylaxie, qui réagissaient au co-trimoxazole, ont reçu la dapsona et inversement. Seulement la moitié de chaque groupe était en mesure de tolérer l'autre médicament, même si la définition d'effet indésirable aux médicaments n'était pas spécifiquement liée à une hypersensibilité.²²

CONCLUSION

Malgré le succès des méthodes in vitro dans la recherche fondamentale, l'allergie aux sulfamides demeure avant tout un diagnostic clinique. L'obtention d'une anamnèse minutieuse, approfondie et détaillée, est le moyen le plus utile dans l'évaluation d'un patient avec suspicion d'une allergie aux sulfamides. Il y a peu de risques pour une réaction croisée entre les sulfonylarylamines (par exemple: sulfaméthoxazole) et non-sulfonylarylamines (par exemple: furosémide, diurétiques thiazidiques, antidiabétiques et les coxibes). Nous recommandons cependant par prudence d'ajouter toutefois la sulfasalazine, la mésalazine et la dapsona dans le passeport d'allergie pour les patients allergiques au sulfaméthoxazole et vice versa. Bien que l'évidence pour une réactivité croisée entre les sulfonylarylamines et les inhibiteurs de protéase fosamprénavir/amprénavir soit faible, nous recommandons en cas d'une allergie aux sulfonylarylamines d'éviter ces deux derniers en raison de leur similarité structurelle qui a été décrite récemment.²³ ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Implications pratiques

- Parmi les antibiotiques, l'allergie aux sulfamides est après celle aux bêta-lactames la plus fréquente
- Les sulfamides peuvent être divisés en trois groupes distincts. Les antibiotiques de la famille des sulfamides font partie du groupe des sulfonylarylamines
- Les réactions croisées avec les non-sulfonylarylamines (furosémide, diurétiques thiazidiques, antidiabétiques et le célécoxib) ne reposent sur aucune donnée valable
- Les patients avec une réaction aux antibiotiques de la famille des sulfamides doivent éviter par prudence la sulfasalazine, la mésalazine, la dapsona, l'amprénavir et le fosamprénavir et vice versa

Bibliographie

- 1 Vervloet D, Durham S. ABC of allergies. Adverse reactions to drugs. *BMJ* 1998;316:1511-4.
- 2 Tilles S. Practical issues in the management of hypersensitivity reactions: Sulfonamides. *South Med J* 2001; 94:817-24.
- 3 ** Johnson KK, Green DL, Rife JP, Limon L. Sulfonamide cross-reactivity: Fact or fiction? *Ann Pharmacother* 2005;39:290-301.
- 4 Domagk G. Ein Beitrag zur Chemotherapie der bakteriellen Infektionen. *Dt Med Wschr* 1935;61:250-3.
- 5 Jick H. Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in hospitalized patients. *Rev Infect Dis*



1982;4:426-8.

6 Jaffe HS, Abrams DI, Ammann AJ, et al. Complications of cotrimoxazole in treatment of AIDS-associated *Pneumocystis carinii* pneumonia in homosexual men. *Lancet* 1983;2:1109-11.

7 Lee BL, Wong D, Benowitz NL, Sullam PM. Altered patterns of drug-metabolism in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53:529-35.

8 Pirmohamed M, Naisbitt DJ, Gordon F, Park BK. The danger hypothesis-potential role in idiosyncratic drug reactions. *Toxicology* 2002;181-182:55-63.

9 Cribb AE, Lee BL, Trepanier LA, et al. Adverse reactions to sulphonamide and sulphonamidetrithoprim antimicrobials: Clinical syndromes and pathogenesis. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1996;15:9-50.

10 Bond CA. Skin disorders I. In: Koda-Kimble MA, Young L, editors. *Applied therapeutics: The clinical use of drugs*. Vancouver: Applied Therapeutics, 1992;1-64.

11 Roujeau JC, Huynh TN, Bracq L, et al. Genetic susceptibility to toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1987;123:1171-3.

12 Ben m'rad M, Leclerc-Mercier S, Blanche P, et al.

Drug-induced hypersensitivity syndrome: Clinical and biologic disease patterns in 24 patients. *Medicine* 2009; 88:131-40.

13 Bjorkman A, Phillips-Howard PA. Adverse reactions to sulfa drugs: Implications for malaria chemotherapy. *Bull World Health Organ* 1991;69:297-304.

14 Castrejon JL, Berry N, El-Ghaiesh S, et al. Stimulation of human T cells with sulfonamides and sulfonamide metabolites. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:411-8.

15 Empedrad R, Darter AL, Earl HS, Gruchalla RS. Nonirritating intradermal skin test concentrations for commonly prescribed antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:629-30.

16 Gruchalla RS. Diagnosis of allergic reactions to sulfonamides. *Allergy* 1999;58:28-32.

17 Cernadas JR, Brockow K, Romano A, et al. European network of drug allergy and the EAACI interest group on drug hypersensitivity. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity – a consensus statement. *Allergy* 2010;65:1357-66.

18 Brackett CC, Singh H, Block JH. Likelihood and mechanisms of crossallergenicity between sulfonamide antibiotics and other drugs containing a sulfonamide

functional group. *Pharmacotherapy* 2004;24:856-70.

19 * Strom BL, Schinnar R, Apter AJ, et al. Absence of cross-reactivity between sulfonamide antibiotics and sulfonamide nonantibiotics. *N Engl J Med* 2003;349: 1628-35.

20 * Zawodniak A, Lochmatter P, Beeler A, Pichler W. Cross-Reactions in drug hypersensitivity reactions to sulfasalazine and sulfamethoxazole. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;153:152-6.

21 Agrawal S, Agarwalla A. Dapsone hypersensitivity syndrome: A clinic epidemiologic review. *J Dermatol* 2005;32:883-9.

22 Blum RN, Miller LA, Gaggini LC, Cohn DL. Comparative trial of dapsone versus trimethoprim/sulfamethoxazole for primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5:341-7.

23 * Schnyder B, Pichler W. Allergy to sulfonamides. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:256-7.e1-5.

* à lire

** à lire absolument