

Un cas inhabituel de dyskinésie ciliaire primitive associée à un syndrome d'intolérance médicamenteuse multiple

Guirat Dhouib. N ⁽¹⁾, Ghozzi. H ⁽²⁾, Bahloul.N ⁽³⁾, Ben Mahmoud. L ⁽²⁾, Sahnoun. Z ⁽²⁾, Zeghal. KH ⁽²⁾

⁽¹⁾ Service de pédiatrie hôpital régional de Sidi Bouzid

⁽²⁾ Service régional de pharmacovigilance de Sfax, Tunisie

⁽³⁾ Service de pneumo-allergologie, CHU Hédi-Chaker de Sfax, Tunisie

RÉSUMÉ

L'intolérance médicamenteuse multiple est caractérisée par des réactions vis à vis de 3 médicaments ou plus et en l'absence de tout support immunologique connu. Elle est différente des réactions médicamenteuses croisées. La symptomatologie clinique est très variable allant d'une éruption cutanée bénigne au syndrome DRESS et des réactions médicamenteuses systémiques sévères. Nous rapportons l'observation d'un enfant atteint de dyskinésie ciliaire primitive associée à une intolérance médicamenteuse multiple.

Mots clés : intolérance médicamenteuse multiple, enfant, dyskinésie ciliaire primitive

SUMMARY

The term multiple drug intolerance syndrome is used for patients who express adverse drug reactions to three or more drugs without a known immunological mechanism. It is a distinct clinical entity, different from cross-reactivity. The symptoms can range from a benign rash to life threatening syndromes like drug reaction with eosinophilia (DRESS) and systemic symptoms. We report a case of a child with primary ciliary dyskinesia who presented multiple drug intolerance syndrome.

Keywords : multiple drug intolerance syndrome, child, primary ciliary dyskinesia

INTRODUCTION :

Le syndrome d'intolérance médicamenteuse multiple (SIMM) est une entité clinique rare, caractérisée par des réactions vis à vis de 3 médicaments ou plus et en l'absence de tout support immunologique connu [1]. Sa prévalence varie de 2,1 % à 6,4% [2,3]. Malgré sa rareté, il pose un véritable problème diagnostique et thérapeutique. En effet, méconnaître une allergie vraie expose au risque de réaction potentiellement sévère et le recours à des traitements alternatifs risquent d'être moins efficaces [4]. Nous rapportons un cas d'intolérance médicamenteuse multiple associée à une dyskinésie ciliaire primitive. Ce patient est hospitalisé à plusieurs reprises pour surinfections bronchiques.

OBSERVATION :

Un garçon de 8 ans connu porteur de dyskinésie ciliaire primitive depuis l'âge de 3 ans compliquée de bronchectasie. Il nous consultait pour la première fois à l'âge de 5 ans pour suspicion d'allergie à la pénicilline. L'interrogatoire révélait la notion d'intolérance médicamenteuse multiple avec atopie chez son frère aîné présentant la même pathologie. Les événements débutaient à l'âge de 14 mois marquées par l'apparition d'une réaction urticarienne associée à une gêne respiratoire avec œdème du visage (événement 1, tableau 1).

Auteur correspondant :

Dr.GUIRAT DHOUIB Naouel

Service de pédiatrie hôpital régional de Sidi Bouzid

E-mail : nawel.guirat@yahoo.fr

Tableau 1 : Résumé des effets indésirables des différents médicaments pris associé au score d'imputabilité [5]

Évènement	Type d'évènement	délai	Médicament incriminé		Score d'imputabilité	Interprétation
			Molécule	Classe thérapeutique		
1	Urticaire Gène respiratoire œdème du visage	2 heures	Amoxicilline	Pénicilline	I2	Plausible
2	Troubles digestifs	1 jour	Pristinamycine	Synergistines	I2	Plausible
3	Eruption généralisée	7 heures	Ampicilline	Pénicilline	I3	Vraisemblable
4	Fièvre Leucopénie	10 jours	Rifampicine	Antituberculeux	I2	Plausible
5	Exanthème maculo-papuleux	2 jours	Imipénème	Carbapénème	I2	Plausible
6	Bronchospasme	2 jours	Clarithromycine	Macrolide	I1	Douteux
7	Fièvre Leucopénie Thrombopénie	2 jours	Azithromycine	Macrolide	I2	Plausible

Ces manifestations étaient apparues deux heures après la prise de l'amoxicilline indiquée pour une infection aiguë des voies respiratoires hautes. L'évolution a été rapidement favorable sous traitement symptomatique avec régression considérable des œdèmes et de la symptomatologie respiratoire. A l'âge de 2 ans, il a présenté des troubles digestifs (diarrhée et vomissement) apparus le jour de la prise de la pristinamycine (événement 2, tableau1). Ces troubles ont disparus rapidement après l'arrêt du traitement. Ce médicament était réintroduit un an plus tard sans incident. A l'âge de 3 ans, une éruption généralisée est apparue sept heures après une injection intramusculaire d'ampicilline indiquée pour angine purulente. Cet épisode était rapidement résolutif sans aucun traitement (événement 3, tableau1). Un autre épisode est survenu à l'âge de 4 ans, lors d'une hospitalisation pour surinfection bronchique traitée par rifampicine intraveineuse. Dix jours après le début de traitement, apparition d'une fièvre à 40 °C associée à une leucopénie motif de l'arrêt de cet antibiotique et sa mise sous imipénème (événement 4, tableau1). Deux jours après la première dose d'imipénème, cet enfant développait un exanthème maculo-papuleux au niveau des membres inférieurs avec généralisation rapide de l'éruption (événement5, tableau1). A l'âge de 5 ans, un érythème généralisé avec bronchospasme est survenue au premier jour après la prise de la clarithromycine. La symptomatologie avait disparu au bout d'une heure sous traitement symptomatique (événement 6, tableau1). Le dernier évènement remon-

taut à quelques mois plus tard avec apparition d'un érythème, d'une fièvre chiffrée à 40,5°C, d'une leucopénie à 2040/mm³ et d'une thrombopénie deux jours après la prise de l'azithromycine (événement 7, tableau1). En dehors de la pénicilline, tous autres médicaments étaient réintroduits pour le même patient après prémédication par antihistaminiques. Aucun effet indésirable n'a été noté.

DISCUSSION :

Les dyskinésies ciliaires primitives (DCP) sont des maladies génétiques rares liées à une anomalie fonctionnelle et structurale des cils mobiles [6]. La symptomatologie est polymorphe et concerne essentiellement la sphère pulmonaire, ORL et génitale. La prise en charge optimale des manifestations respiratoires nécessite le plus souvent le recours à des cures d'antibiotiques intraveineux. Peu de données sont actuellement disponibles concernant ce syndrome. À notre connaissance, l'association de syndrome d'intolérance médicamenteuse multiple et DCP n'est pas décrite dans la littérature. Les manifestations cliniques sont variées, allant d'une simple réaction urticarienne au choc anaphylactique fatal. Le mécanisme exact du SIMM n'est pas bien élucidé. En effet, l'absence de critères validés ainsi que la grande hétérogénéité cliniques n'ont pas permis d'expliquer de façon claire l'étiopathogénie de ce syndrome[7]. Les médicaments et substances biologiques les plus fréquemment accusés étant les anti-infectieux et les anti-inflammatoires non stéroïdiens [1,8]. Les réactions les plus fréquentes sont essentiellement cutanées [1]. Il s'agit souvent d'exanthèmes maculo-papuleux, des éruptions mal étiquetées ou des urticaires. Les réactions anaphylactiques graves, sont rares chez l'enfant, modérée à sévère. Selon l'étude de Macy et al, des réactions sévères étaient identifiées dans 0.2% des patients âgés de moins de 18 ans [2]. Cet enfant a présenté sept événements différents, y une éruption cutanée, une fièvre avec leucopénie et une gêne respiratoire (Tableau1). Ces événements étaient associés à différentes classes de médicaments n'ayant pas de structure commune: une pénicilline, un antituberculeux et un macrolide. La responsabilité de ces médicaments dans la survenue des différents événements a été analysée selon la méthode française d'imputabilité et résumée dans le tableau 1 [5]. Un certain nombre de facteurs de risque associés à la survenue du SIMM ont été identifiés. Parmi ces facteurs le sexe féminin, l'âge avancé et l'existence d'une comorbidité associée[8]. Des facteurs génétiques et psychologiques ont été avancés par d'autres auteurs[2,9]. Conformément à ce qui était décrit, le frère aîné de notre patient avait présenté aussi un SIMM. Les enfants rapportant de réactions plus ou moins évocatrices d'hypersensibilité médicamenteuse doivent faire l'objet d'un bilan allergologique. Ce bilan est essentiellement basé sur un interrogatoire détaillé, des tests cutanés, lorsqu'ils sont réalisables et validés, et, éventuellement, un test

de provocation, lorsqu'il est justifié. La place des examens biologiques est limitée [10,11]. Un résultat négatif permet d'exclure une origine allergique de l'hypersensibilité. Mais, malheureusement ces examens ne sont réalisables que pour quelques médicaments. Ces médicaments doivent être évités et remplacés, si possible, par des traitements alternatifs. Lorsque le médicament impliqué dans l'effet indésirable est nécessaire, irremplaçable et ayant entraîné une réaction anaphylactique, des protocoles de désensibilisation se discutent. En cas de réactions peu sévères tels qu'un rash maculo-papuleux, des troubles gastro-intestinaux ou une fièvre médicamenteuse, le médicament peut être réintroduit en toute sécurité [2,12].

RÉFÉRENCES :

- [1] Schiavino D, Nucera E, Roncallo C, Pollastrini E, De Pasquale T, Lombardo C, et al. Multiple-drug intolerance syndrome: clinical findings and usefulness of challenge tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:136-42.
- [2] Macy E, Ho NJ. Multiple drug intolerance syndrome: prevalence, clinical characteristics, and management. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;108(2):88-93.
- [3] Blumenthal KG, Li Y, Acker WW, Chang Y, Banerji A, Ghaznavi S, Camargo CA, Zhou L. Multiple Drug Intolerance Syndrome and Multiple Drug Allergy Syndrome: Epidemiology and Associations with Anxiety and Depression. *Allergy*. 2018 Mar 25. doi: 10.1111/all.13440.
- [4] Amsler E , Soria A. Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Rev Med Interne* 2017;38(11):737- 48.
- [5] Bégaud B, Evereux JC, Jouglard J, Lagier G. Unexpected or toxic drug reaction assessment. Actualisation of the method used in France. *Therapie* 1985;40:111-8.
- [6] Kuehni CE, Lucas JS. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: summary of the ERS task force report. *Breathe*. 2017;13(3):2-14.
- [7] Lehloenya RJ, Wallace J, Todd G, Dheda K. Multiple drug hyper-sensitivity reactions to anti-tuberculosis drugs: five cases in HIV-infected patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16:1260-4.
- [8] Omer HM, Hodson J, Thomas SK, Coleman JJ. Multiple drug intolerance syndrome: a large-scale retrospective study. *Drug Saf* 2014;37:1037-45.
- [9] De Pasquale T, Nucera E, Boccascino R, Romeo P, Biagini G, Buonomo A, et al. Allergy and psychologic evaluations of patients with multiple drug intolerance syndrome. *Intern Emerg Med* 2012;7(1):41-7.
- [10] Mayorga C, Celik G, Rouzaire P, Whitaker P, Bonadonna P, Cernadas JR, et al. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2016;71:1103-34.
- [11] Ponvert C. Diagnostic des réactions d'hypersensibilité allergique et non allergique aux médicaments courants de l'enfant : arbre décisionnel. *Arch Pediatr* 2011; 18 (4) : 486-92.
- [12] Waton J, Pouget-Jasson C, Loos-Ayav C, et al. Drug re-challenges in cutaneous adverse drug reactions: information and effectiveness in the long-term management of patients. *Allergy*. 2011;66:941-947.