

# Allergie & Intolérance aux antibiotiques



JOURNÉE DES RÉALITÉS ALLERGOLOGIQUES INTERACTIVES

ABEFORCAL 26 NOVEMBRE

ELENA BRADATAN



# ANAMNESE

Marie 62 ans

Prurit pharynx et sensation de malaise depuis quelques 6mois – d'intensité croissante

Dernier épisode: après une matinée de ménage et 30 min après le repas , prurit de mains, cuir chevelu, chaleur généralisé, conjonctivite, rhinite douleur abdominale, vomissement, affaiblie – malaise

Admise aux urgences TA 107/72,pouls a 72/min, sat. a 99%,resolution spontanée

Pas de contexte infectieux ni de prise de médicament, boisson, ou cosmétique inhabituel

# INTERROGATOIRE

- **ANTECEDENTS**

- Retraité après avoir travaillé dans un magasin de charcuterie
- Diabète type 2: R/Metformine
- Migraines: R/ Nurofen, Dafalgan
- Urticaire de contact lors de la manipulation de l'Amoxicilline (sirop)
- Traitement-aucun – car mauvaise compliance
- Aliments suspects ingestion qui a précédé la dernière réaction: omelette, bœuf, porc, tomate, légumes, gâteau aux noix - bonne tolérance lors de la reprise après incident

# Hypothèse diagnostique?

## Une réponse

- Allergie au blé
- Allergie a l'allergene masqué(pois blond, isolats de blé, fruits a coque, arachide, sésame)
- Allergie aux viandes(serum albumine bovine ou radicaux carbohydrates alpha gal)
- Hypersensibilité aux additifs
- Anaphylaxie idiopathique
- Autre



# BILAN ALLERGOLOGIQUE

- **Tests cutanés**

- Pneumallergènes - négatifs

- Aliments natifs batterie adulte - négatif

- Viandes (bœuf, veau, porc, poulet, canard, lapin), rognons (bœuf, veau, porc) - négatif

- Arachide, FAC, sésame, moutarde, légumineuses - négatifs

- **Biologie:** Tryptase 5 microgrammes/l, ISAC - négatif

# BILAN ANTIBIOTIQUES

- Test cutané(TC)
- Amoxicilline positif:3mm-25ng/ml; 10mm -25mg/ml
- PT et IDR: C2G,C3G à 20mg/ml négative
- IgEs Amoxicilline, Ampicilline, Penicilline G,V- négatives
- TAB non- interprétable
- TPO: **C2G et C3G négatif pour la dose cumulé de 2g**

# Nécessite de bilan complémentaire?

- OUI
- NON



# DIAGNOSTIC

- Anaphylaxie a des résidus de pénicilline présents dans des aliments

# Quel régime alimentaire d'éviction?

## Réponse multiple

- Mouton et agneau
- Poulet et dinde
- Bœuf et veau
- Lapin
- Porc



# Conduite a tenir

- Eviction des viandes (porc att!), charcuterie, fromages a moisissures, permission viandes bio, lapin
- TU: Adrenaline 2x, Plan action urgence, carte sujet allergique
- Proscrire B-lactamine (BL): ATT! aux cosmétiques, collyres, spray d'application intranasale
- C2G, C3G autorises

# Evolution à 3mois

Ingestion d'un pain de viande -15min plus tard -Urticaire généralisée et œdème visage  
R/Rupatal, Medrol

Particularité du cas - allergie sévère

## A RETENIR

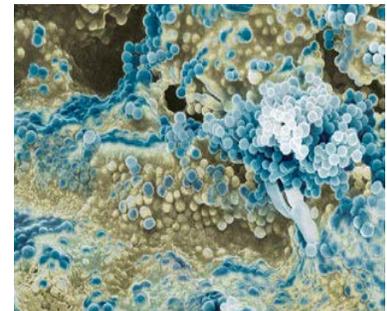
- possibilité de TC faussement négatifs chez 5 à 15 % des patients atteints d'HSI aux BL
- discordance: clinique et IgEs, TAB; faible valeur diagnostique des tests in vitro (HSI aux BL)
- intérêt du dosage de la Tryptase lors des incidents aigus
- taux élevé de réactivité croisée(RC) entre BL de la même classe et de classes différentes chez les patients rapportant des réactions d'HSI (anaphylaxie notamment)
  
- faible fréquence de RC entre BL si HSI peu/modérément sévère aux BL
- RC avec les céphalosporines (5-16 %)
- RC possible avec les carbapénems (< 50 %)

# Des moisissures qu'on aime ! Ou PAS



Font partie du processus de fabrication de bien des produits alimentaires, leur conférant des textures ou des arômes particuliers :

- *Penicillium camemberti* pour le camembert et le brie
- *Penicillium roqueforti* pour le Roquefort et les fromages à pâte persillée en général (les "bleus")
- la surface des viandesensemencé par des souches de moisissures favorables  
*Penicillium camemberti*, ou de la levure *Debaryomyces hansenii*
- souches d' *Aspergillus* pour la sauce soja
- *Amylomyces rouxii* pour le saké (alcool de riz japonais)
- *Botrytis cinerea* pour les vins de Sauternes
- *Fusarium venenatum* pour le Quorn, etc.





Des moisissures (Pénicillium, Aspergillus, Geotrichum...) ont tendance à se développer à la surface des viandes fermentées. Ces mycètes peuvent contribuer à l'aromatisation du produit, mais un développement trop important est indésirable. Pour réduire ce risque, la surface des produits est brossée régulièrement. La moisissure sur la peau du saucisson est utile à l'affinage, elle permet sa conservation.



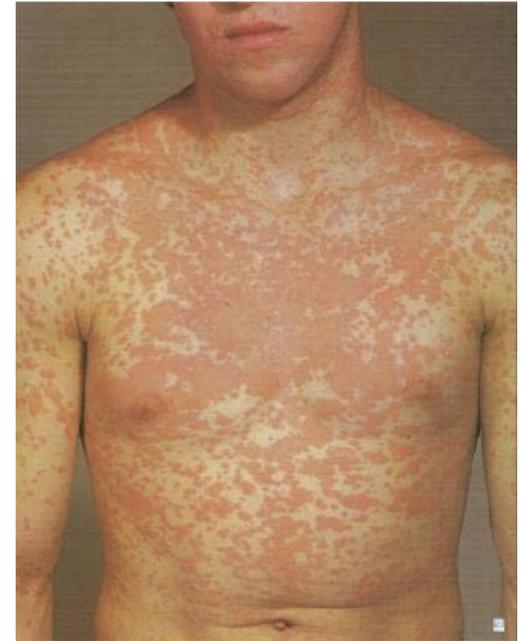
# MARCEL 18ans

- Sans antécédent particulier, avait présente 48h après repas avec alcool, prise d'Amoxicilline, Medrole et Bronchosedal Dextromethorphan (antitussif opiaces), pour une bronchopneumopathie une
- éruption morbilliforme généralisée associée a une fièvre a 39,5°C avec frissons
- Biologie: éosinophilie a 4g/l
- les prises antérieures d'Amoxicilline, de Medrole et de antitussif avaient été bien tolérées



# MARCEL 18ans

- Etat général conservé,
- TA 110/76mmHg, FC à 94/min, T° 38 9. °, sat. 96% AA
- ORL: ganglions cervicaux infra centimétriques palpables à D, indolores, pharynx sp., état dentaire médiocre, muqueuse sèche  
Cardio-resp.: sp.; Digestif: sp.; Urogénital: sp.
- Cutané: exanthème maculo - papuleux diffus, avec lésions de grattage, pas d'angio-œdème



# Quel est votre dg différentiel?

## Réponse multiple

- Urticaire alimentaire
- Maladie Still
- Exanthème d'étiologie infectieuse
- Réaction d'histaminolibération
- HS retardé au médicament

# Exanthème infectieux

- **Viral:** – Rougeole, rubéole (patient vacciné) – Parvovirus B19, HHV6, HIV, HBV, HCV (sérologies négatives) – EBV ou CMV (tableau clinique non évocateur: pas de pharyngite, pas douleurs musculaires...)
- **Bactérien:** – scarlatine (tableau clinique non évocateur: pas d'angine, pas de langue décapillée, pas d'exanthème scarlatiniforme aux genoux, hanches, coudes...)
- infection à mycoplasme : (tableau clinique non évocateur: pas de symptômes respiratoires)

# Exanthème maculo-papuleux médicamenteux

- 95% des réactions cutanées dues aux médicaments
- Les plus impliqués: AB et AINS mais possible avec TOUS les médicaments!
- Symptômes systémiques: – prurit – élévation des protéines de la phase aiguë – parfois éosinophilie
- Allergie vraie (médiée par IgE, IgG ou cellules T, patient immunisé): **10%**
- Réaction d'hypersensibilité non allergique: **90%**
- Favorisée par: infection, asthénie, stress, effort, prise de plusieurs médic., chirurgie (ex. dentaire), extrêmes de température

# Toxidermies: Délai/ Durée

- Exanthème maculo-papulaire: 1- 10 jours / quelques jours a semaine
- EPF: 1-2jours (parfois qqs. heures seulement) /quelques jours
- PEAG: 1 - 4 jours /quelques jours
- DRESS: 2 semaines - 6 mois /semaines
- Vascularite: 7 - 10 jour /semaines
- Sd.Steven Johnsson,Sd. de Lyell: 10 jours – 3 sem. /semaines

# Quel bilan?

## Réponse multiple

- Tests cutanés
- Test de réintroduction pour chaque médicament
- Biologie dosage IgEs Amoxicilline
- Biologie(sérologies), frottis gorge
- Test réintroduction Amoxicilline

# BILAN ALLERGOLOGIQUE

## 2mois après incident

- IDR, atopy patch test retardée aux ATB positifs pour Penicilline G, Amoxicilline, Pentrexyle, Augmentin

**HS de type retardé aux BL**

### **A RETENIR**

Prise en charge selon l'histoire clinique.

Si la toxidermie est bénigne et les tests cutanés négatifs la proposition d'une réintroduction à domicile d'une ou des molécules est à envisager.



# LUCETTE 56ans

- Souhaite faire le point sur ses multiples allergies médicamenteuses, à la Pénicilline ,AINS depuis l'enfance, au Bactrim<sup>®</sup>, au Piroxicam, au Cardioaspirine et à la Pyostacine<sup>®</sup> qui lui donne des mycoses.
- Ne se souvient pas toutes les réactions cliniques, sauf lors du dernier épisode où elle a eu une éruption après la prise de Dafalgan<sup>®</sup> (mais elle tolère l'Effergal<sup>®</sup>)
- A noter aussi une clinique similaire: dyspnée, vomissement, urticaire apres plusieurs jours de traitement antibiotique (calendrier complété😊)
- Cotrimoxazol - 7 jours
- Gentamicyne - 6 jours
- Ciprofloxacine - 4 jours
- Norfloxacine - 2 jours
  
- Elle soupçonne aussi: l'Inexium, le Medrole et l'Aérius
  
- Très frequent gene mictionnelle avec Culture urine – positive (RVU connu)

# Bilan diagnostique?

## Réponse multiple

- Anamnèse policière
- Tests cutanés
- Réintroductions des antibiotiques
- Bilan dans un centre universitaire
- Donner un antibiotique pour l'IU sous protection d'antihistaminique
- Tests avec aliments natifs
- Autre

# Syndrome de HS multiple aux antibiotiques

**1. Pénicillines** Bien qu'en raison de l'ancienneté des symptômes, les tests cutanés (TC) risquent d'être négatifs, on propose des tests cutanés: prick (PT), puis IDR et patch, avec lecture immédiate et retardée: **positives en lecture immédiate**

**2. C2G, C3G: tests cutanés négatives ; Réintroduction positive** Hélas!!

**3. Bactrim, Quinolone:** Les TC ne sont pas validés, **Réintroduction positive**

**4. AINS :** Ibuprofene, Réintroduction négative

**5. Paracétamol:** la tolérance de l'Efferalgan®, même si le Dafalgan® n'est pas toléré, disculpe la molécule

**6. Solupred®, Aérius®, Dafalgan®, Inexium®...** et peut-être d'autres médicaments – bonne tolérance

## **A RETENIR: les TC sont sans intérêt SI**

- EA non allergique, le mécanisme de la réaction n'est pas allergique (AINS, IEC...)
- TC pas validés pour la molécule en cause
- Réaction clinique sévère : DRESS, Stevens Johnson, Lyell (centres de références) ou choc

# Traitement?

## Réponse unique

- C1G
- IT au médicament
- ATB associé a un antihistaminique

# Syndrome de HS multiple aux antibiotiques

Choix thérapeutique pour Lucette - RVU

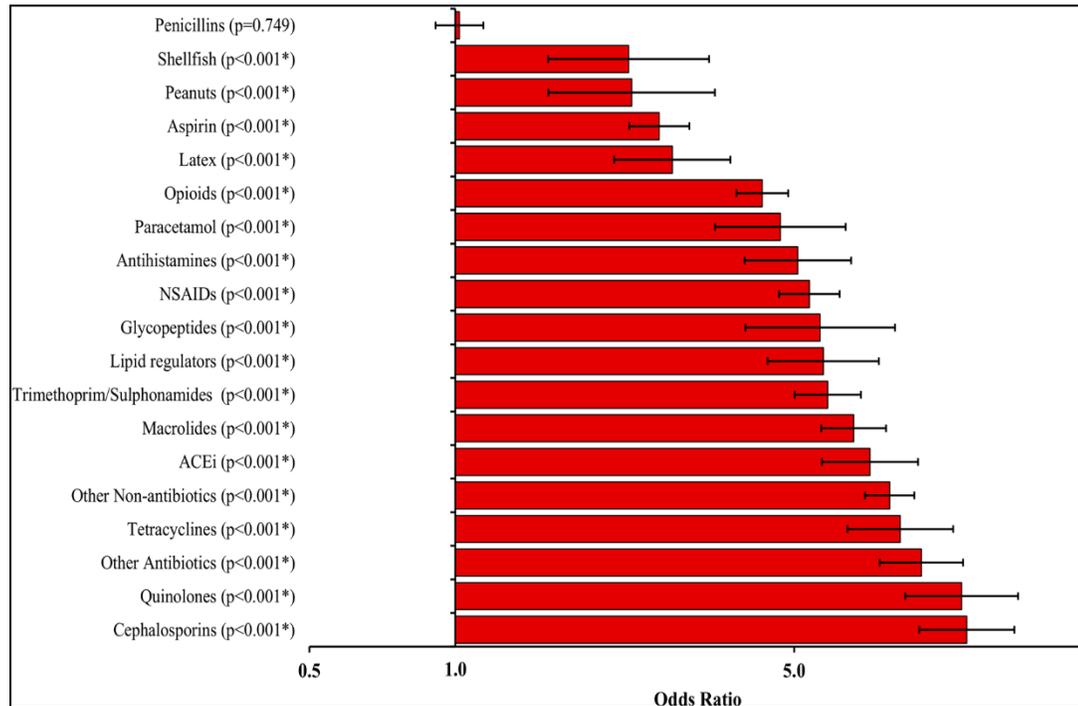
Désensibilisation au Bactrim – sur une durée de 10 jours – avec développement d'une urticaire dans le parcours du traitement – a bonne maitrise par antihistaminiques 4jours,

Poursuite du traitement prophylactique pendant 6mois

Bonne tolérance

# Predictors of multiple drug intolerance

Multiple Drug Intolerance Syndrome: A Large-Scale Retrospective Study Hisham M. R. B. Omer • James Hodson • Sarah K. Thomas • Jamie J. Coleman Drug Saf (2014)



- Prévalence augmente
- Femme
- Comorbidités multiples
- No. important d'hospitalisations
- Allergies a d'autres ATB surtout nonBL
- Risque important de réactions croisées

# Syndrome d'allergies médicamenteuses multiples SHMM

- **1/3** des personnes vues en consultation d'allergie médicamenteuse rapportent des histoires cliniques multiples, à la fin du bilan allergologique le SHMM est retrouvé chez seulement **0,3-0,6 %** des patients
- **DRESS** sont à plus haut risque, (la prévalence pouvant atteindre 18% dans ces cas) ([Barbaud](#) 2013).

Il s'expliquerait par ( chez les patients a HSI aux pénicillines):

=> réponse immunoallergique à l'encontre d'[haptènes](#) (ce qui reste à démontrer en matière d'allergie médicamenteuse),  
=> certaines IgE hydrophobes de réagir de façon non spécifique contre divers médicaments

- la co-existence de réactions HSM immédiate et retardée a été décrite. [Pichler](#) (2005) suggère l'existence de deux sous-types de syndrome de SHMM, l'un dans lequel la sensibilisation multiple survient pour des médicaments pris simultanément, l'autre dans lequel les différentes sensibilisations apparaissent de façon séquentielle au cours des années
- Il est cependant extrêmement rare et même controversé et doit imposer un diagnostic de certitude car il s'agit très souvent de diagnostics différentiels (notamment: médicaments histaminolibérateurs ou éruptions infectieuses).
- A considérer les contrôles génétiques des enzymes du métabolisme des médicaments:
  1. porteurs du virus du SIDA souffrent plus que d'autres de réactions allergiques aux médicaments, peut être expliquées par un profil d'acétylation lent et un déficit en glutathion
  2. Lupus : les patients souffrent 2 à 5 fois plus fréquemment de réactions cutanées, principalement, après prises de  $\beta$ -lactamines, sulfamides et érythromycine



# LUCAS 7 ans, atopique

Anamnèse médicament: bonne tolérance des médicaments jusqu'au 2 ans

2ans: Amoxicilline - après 3 doses, urticaire généralisé et angio oedeme

4.6ans: Ampicilline - après 24h ,urticaire généralisé et angio oedeme

Jusqu'a présent a reçu des traitements par C2G,C3G - bonne tolérance

# Quel bilan? Diagnostique probable?

## Réponse multiple

- Tests cutanés aux pénicillines
- Atopy patch tests aux pénicillines
- HS non immédiate à l'amoxicilline  $\pm$  autres pénicillines
- Réaction infectieuse
- HS non immédiate à l'amoxicilline

# BILAN ALLERGOLOGIQUE

IgEs pénicilline G, ampicilline, amoxicilline : négative

Pricks et IDR	20 min	6-8h	48-72h
Pénicilline G	négative	négative	négative
Ampicilline	négative	positive	positive
Amoxicilline	négative	positive	Positive
Augmentin	négative	positive	positive

TPO Pénicilline V a domicile 5 jours - négative

Conclusion :

- **HS sélective non immédiate aux amino-penicilline: Eviction**
- Absence de HS aux autres BL - pas de CI

# LUCAS 7ans

- Urticaire et angio-œdème accélérés induites par amoxicilline
- IDR : Réponses semi-tardives et tardives à l'amoxicilline et ampicilline
- Tolérance des autres pénicillines et céphalosporines

## A RETENIR

- Bonne valeur diagnostique de tests IDR à lecture tardive
- Un test positif avec une bonne corrélation clinique est en faveur de l'allergie médicamenteuse; un test négatif ne peut conclure à une absence d'allergie (Barbaud, 2013)
- Risque léger de RC entre BL pour les patients ayant une HS non immédiate aux BL



## MAEL 2ans

Pas d'ATB thérapie maternelle pendant la grossesse et l'allaitement

**Antécédents médicamenteux** : un traitement par Clamoxyl toléré

- 8 mois :Clamoxyl -RMP retardé
- 19 mois :Ceclor -urticaire + AO du visage après 8h
- 20 mois :Erytromicine -urticaire + AO après 2 doses
- 22 mois :Biclar -urticaire + AO après 6h
- depuis :pas d'autre traitement ATB

# Quelles hypothèses diagnostiques ?

- Toxidermie infectieuse
- Multi HS aux antibiotiques
- Allergie alimentaire
- Dermographisme
- Autre

# MAEL 2ans

**Antécédents médicamenteux :** un traitement par Clamoxyl toléré

- 8 mois : Clamoxyl - RMP retardé
- 19 mois : Ceclor - urticaire + AO du visage après 8h
- 20 mois : Erythromycine - urticaire + AO après 2 doses (6h intervalle)
- 22 mois : Biclar - urticaire + AO après 6h
- depuis : pas d'autre traitement ATB

<b>Pricks et IDR</b>	20 mn	6-8h	48-72h
- Penicilline G	négatif	négatif	négatif
- Amoxicilline	négatif	négatif	négatif
- Céfazoline	négatif	négatif	négatif
- Claforan	négatif	négatif	négatif

## **TPO**

**Clamoxyl:** à domicile - 6 jours - négatif

**Erythromicine:** HDJ puis 5 j a domicile - négatif

**Conclusion:** pas d'allergie médicamenteuse décelable

# OLIVIER 5 ans

Atopique + urticaires lors de l'ingestion de certains sucreries

**Antécédents médicamenteux :** 2 traitements par Clamoxyl avant le 19<sup>e</sup> mois

- 19 mois : Ceclor → éruption mal étiquetée généralisée retardée
- 20 mois : Erythrocline → urticaire généralisée accélérée
- 24 mois : Amoxicilline → « érythrodermie » retardée
- depuis : traitements par Erythromicine et Bactrim bien tolérés

<b>Tests cutanés :</b>	lecture à	20 mn.	6 - 8 h.	72 h.
➤ Penicilline G		négatif	négatif	négatif
➤ Clamoxyl		négatif	négatif	négatif
➤ Céfazoline		négatif	négatif	négatif

**TPO à domicile :**

- Ceclor susp. buvable → urticaire accélérée
- Ceclor gélules → négatif
- Erytromicine comprimés écrasés → négatif
- Amoxicilline – comprimés écrasés → négatif

**Diagnostic :** intolérance aux additifs (arômes fraise - framboise)



# Réaction type immédiat

## Anaphylaxie – réaction immédiate (urticaire/oedeme)

- éviction ATB de la même famille (risque ++ de RC hormis macrolides)
- Bilan allergologique 3-6mois

## Réactions légères – modères de type accéléré ( urticaire/oedeme)

- éviction de la classe soupçonné
- pas de CI pour les autres classes BL,C3G
- Bilan allergologique

# Réaction HS non-immédiate(1)

## 1/Réaction non-immédiate légère à modérée (urticaire/AO) non immédiate - angio-œdème

- Eviction de l'ATB suspect (classe de)
- pas de CI pour les autres (classes de) ATB suspect
- démarche diagnostique conseillé

## 2/Réactions type maladie sérique

- éviction de l'ATB (et similaires?)
- Pas de contre-indication pour les autres ATB de la même famille
- Bilan ? (TC controversé)

# Réaction HS non-immédiate(2)

## 3/Erytheme multiforme major/ toxidermies a évolution grave

- Tests diagnostic pour une étiologie infectieuse
  - EMM, SJS: mycoplasma >> herpes virus > coxsackie & autres virus
  - TEN: staphylococcus >> streptococcus
- Si bilan infectieux négatif ou non réalisé :
  - éviction de l'ATB suspect et similaires
  - bilan – si tests cutanés négatives le TPO est contra indiqué

## 4/ Autres réactions (MPR, rash non spécifique ) :

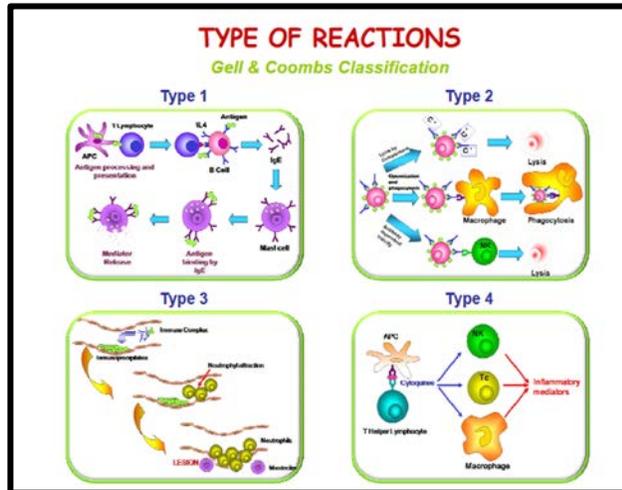
- enfant : TPO avec le médicament suspect (+/-TC)
- adult : bilan allergologique (?)

# TYPE OF REACTIONS

## Gell & Coombs Classification

Type of Reaction	Mechanisms	Clinical Symptoms
Type I (immediate)	IgE mediated	Urticaria Angioedema Anaphylaxis Anaphylactic shock Bronchial asthma Rhinitis, conjunctivitis
<b>IMMEDIATE &lt; 1 hour</b>		
Type II (cytotoxic)	Antibody mediated	Immune hemolytic anemia Thrombocytopenia Blood cell dyscrasias Organ-specific reactions
Type III (immunocomplex)	Immunocomplex mediated	Serum sickness-like syndrome Vasculitis Organ-specific reactions
Type IV (delayed)	T cell mediated	Maculopapular exanthema SJS TEN Organ-specific reactions AGEP DRESS/DHIS Fixed drug eruption Contact eczema Delayed urticaria
<b>NON IMMEDIATE &gt; 1 hour</b>		

Torres MJ. Med Clin N Am 94 (2010) 805–820



Classification de Gell et Coombs étendue	Type de réponse immunitaire	Caractéristiques physiopathologiques	Signes cliniques	Délai habituel d'apparition des symptômes (après le début du traitement sauf pour les réactions de type I)
Type I	IgE	Activation des mastocytes et des basophiles	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Choc anaphylactique</li> <li>• Œdème de Quincke</li> <li>• Urticaire</li> <li>• Bronchospasme</li> </ul>	1 à 6 heures après la dernière prise du médicament
Type II	IgG et FcR*	Cytotoxicité dépendant du FcR*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cytopénie</li> </ul>	5 à 15 jours
Type III	IgG ou IgM et Complément ou FcR*	Dépôts d'immuns complexes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladie sérique</li> <li>• Urticaire</li> <li>• Vasculite</li> </ul>	7-8 jours pour la <a href="#">maladie sérique</a> /urticaire 7-21 jours pour les <a href="#">vasculites</a>
Type IV a	Th1 (IFN $\gamma$ )	Activation des monocytes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eczéma</li> </ul>	1-21 jours
Type IV b	Th2 (IL-5 et IL-4)	Inflammation éosinophilique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exanthèmes maculo-papuleux et bulleux</li> <li>• DRESS</li> </ul>	1 à plusieurs jours pour les exanthèmes maculo-papuleux 2-6 semaines pour le <a href="#">syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse</a> (DRESS)
Type IV c	Lymphocyte T cytotoxique (perforine, granzyme B, FasL)*	Lyse des kératinocytes médiée par les lymphocytes TCD4- ou CD8-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exanthèmes maculo-papuleux, bulleux et pustuleux</li> </ul>	Moins de 2 pour l' <a href="#">érythème pigmenté fixe</a> 4-28 jours pour les syndromes de <a href="#">Stevens-Johnson et de Lyell</a>
Type IV d	Lymphocyte T (IL-8/CXCL8)	Recrutement et activation des neutrophiles	<a href="#">Pustulose exanthématique aiguë généralisée</a> (PEAG)	1-2 jours (maximum 4 jours)

# Epidémiologie HS antibiotiques

Les HSM représentent 15 % des effets indésirables induits par les médicaments et touchent en moyenne plus de 7% de la population générale

- Prevalence HS chez l'enfant
- BL 1% -10%
- Macrolides 0.07% to 0.7%, reactions d'exanteme léger/ modéré
- Sulfonamides 0.2% to 2.2%(risqué plus important chez HIV+, reactions severes parfois)
- Quinolones, vancomycine, aminoglycosides, tetracyclines **rarement** au vu peu de prescription de ces médicaments (hormis FC)

# Diagnostic de l'allergie médicamenteuse

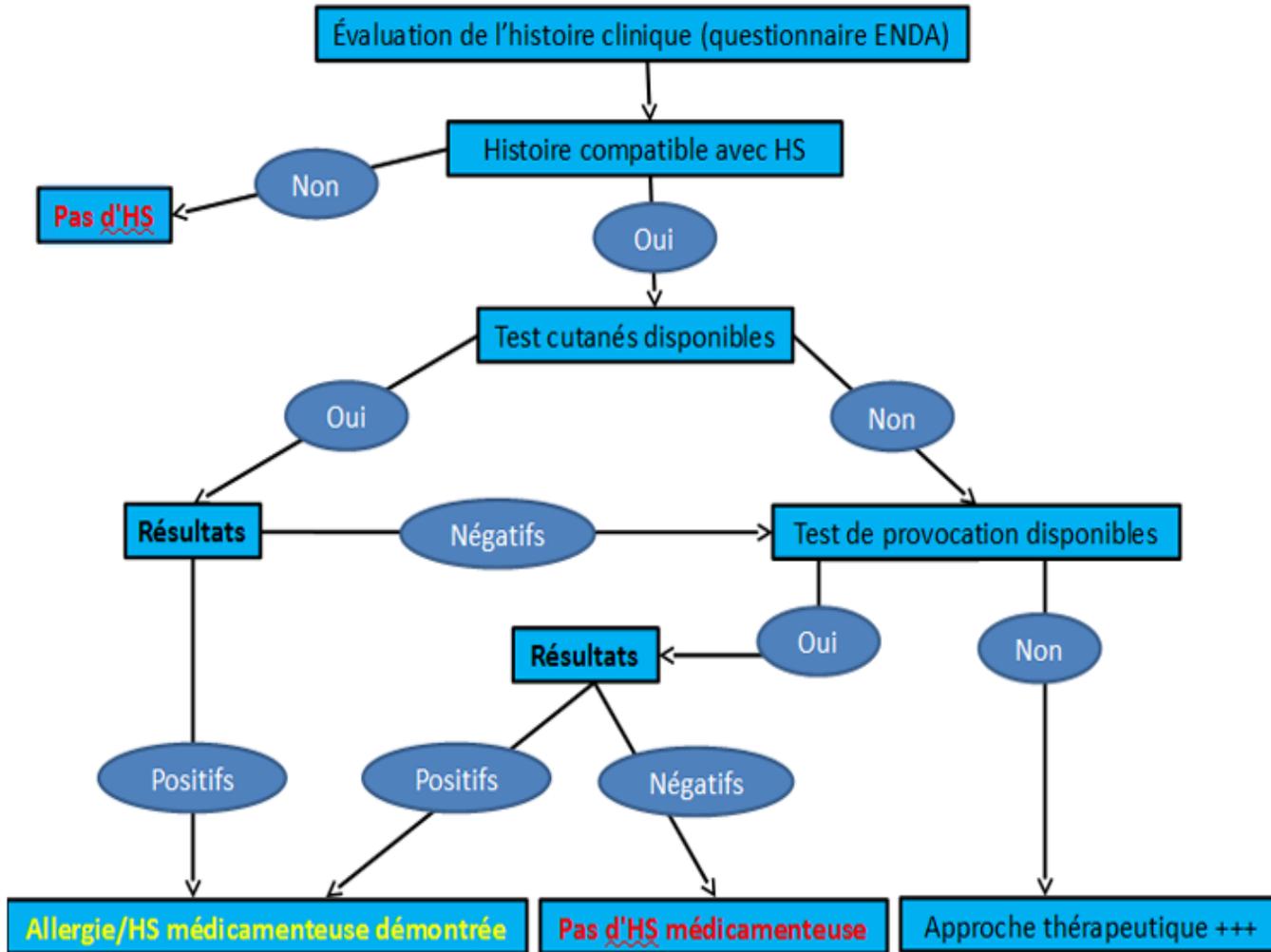
- ANAMNESE
- CLINIQUE
- TEST CUTANE
- TEST IN VITRO
- TEST DE PROVOCATION



# Diagnostic

- Tous les antibiotiques peuvent être à l'origine de HS, mais décrites plutôt:
  - => les [β-lactamines](#) (BL) 50-70% [β-lactamines](#)
  - => les [sulfamides](#) (le sujet VIH+) 10-20% [sulfamides](#)
  - => les [quinolones](#) 25-30% [autres antibiotiques](#)
  - => les [macrolides](#)
- [critères d'imputabilité](#)
- démarche dg. individualisé
- [prévention et de traitement](#)
  - documenter le type de réaction
  - intolérance vs vraie
  - les autres atb de la même classe de médicaments?
  - une allergie ATB facteur de risque pour une HS à toute autre classe ATB
  - matériel pour gérer une RA à considérer!

Arbre décisionnel d'exploration d'une hypersensibilité médicamenteuse (HS) suspectée



# Chronologie des hypersensibilités médicamenteuses

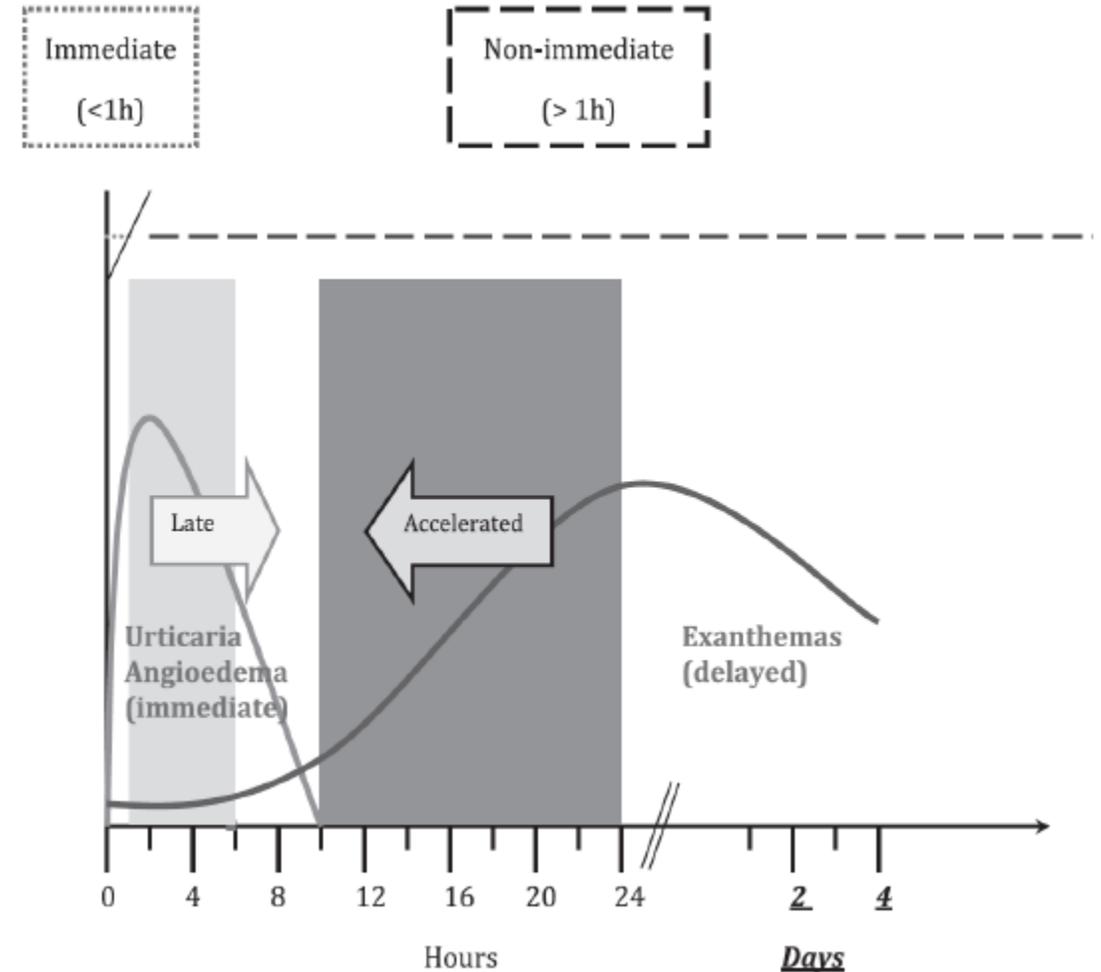
- => les réactions immédiates,
- se déclarant entre 1-6 heures après la dernière administration du médicament
- (en général dans l'heure suivant la première administration d'un nouveau cycle de traitement) ;
- => les réactions non-immédiates: au-delà d'1 heure suivant la première administration du médicament.

Etablir la ligne de démarcation à 1h ne reflète pas suffisamment la complexité de la physiopathologie des réactions de type immédiat survenant jusqu'à 6h (donc de façon retardée)

et des manifestations cliniques de type retardé commençant parfois dès 8 à 12h (accélérées).

Cette approche facilite la comparaison entre les différentes études et devrait aider à améliorer et valider les techniques diagnostiques.

[Demoly](#), 2014 Allergy **International Consensus on drug allergy**



# Au moment de la réaction: dg. clinique selon le type de réaction

75% RMP et non identifiées  
20-25% urticaires et AO

**Aspecifique**

**Eczéma**

**Photo-dermatose**

**EPF**

**actoid shock**

**Specific**

**AGEP**

**Necrose toxique epiderm**

**DRESS (++++)**

**SJS**

**MPR**

**Urticaria ± œdema**

**Moderement suggestif**

**Eruption virale**

**EM minor lors du herpes labial**

## Allergie aux antibiotiques

Leurs [tableaux cliniques](#) sont très variables, bénins ou parfois mortels, allant d'un simple prurit ou d'une éruption maculo-papuleuse au grand choc anaphylactique voire au décollement cutané gravissime. Certains antibiotiques provoquent plus volontiers certains types de réactions.

	β-lactamines	Quinolones	Macrolides	Sulfamides	Cyclines	Aminosides
Choc anaphylactique	+++	+++	+	+	+	+
Urticaire / oedème de Quincke	+++	+++	+	+	+	+
Eruptions maculo- papuleuses	+++	+	+	+++		+
Photosensibilisation		+++		+	+++	
Eczéma de contact	+		+	+	+	+
Autres réactions cutanées	+	+	+	+	+	+
Cytopénies	+++	+		+	+	+
Hyperéosinophilie	+	+	+			+
Vascularites / Maladie sérique / fièvres	+	+	+	+	+	+
Néphropathies / Hépatites	+	+	+	+	+	

	Synergistines	Rifamycine	Vancomycine	Phénicolés	Pyrazinamide	Isoniazide
Choc anaphylactique	+	+	+	+		
Urticaire / oedème de Quincke	+	+	+	+	+	+
Eruptions maculo- papuleuses	+	+	+	+		
Photosensibilisation						
Eczéma de contact	+	+				
Autres réactions cutanées	+	+	+		+	+
Cytopénies	+	+++	+	+		
Hyperéosinophilie	+	+	+	+		
Vascularites / Maladie sérique / fièvres	+		+			+
Néphropathies / Hépatites	+	+				

# Facteurs favorisant les réactions aux médicaments

## HOTE

=> Age : les enfants sont moins atteints que les adultes

=> Sexe : les femmes sont 2 x+atteintes que les hommes

=> Atopie : elle ne serait pas un facteur favorisant ; cependant, les réactions seraient plus sévères chez ces sujets. pour certains médicaments ou produits (chymopapaine, dextrans, [latex](#), [oxyde d'éthylène](#))

=> Autres prédispositions génétiques : [haplotypes](#), **phenotype acétyleur lent**, **contrôle de Cytochromes P450**

=> Certaines maladies : lupus, VIH, CMVEBV, (EBV - ampicilline - rush spécifique)

HHV-6 (mais les autres également) replication active par amoxicilline – lors de DRESS

## MEDICAMENTS

=> toutes réactions confondues, **les BL** seraient responsables de 42 à 53% d'entre elles, suivies par **l'aspirine et les AINS** (14 à 27%) et les **dépresseurs du système nerveux central** (10 à 12%).

=> **Modalités d'administration** :

- les administrations intermittentes et répétées > un traitement ininterrompu (insuline, pénicilline...)
- la prescription de fortes doses (asparaginase) favorise la sensibilisation
- toutes les voies d'administration sont immunogènes: topiques, IM>IV, les voies percutanée, vésicale et orale
- l'administration concomitante de certaines substances **[β bloquants](#)** peut favoriser la sensibilisation ou aggraver l'importance de la réaction chez un sujet sensibilisé
- par l'intermédiaire de ses métabolites, contaminants ou **[additifs](#)** (**[sulfites](#)**, tartrazine...).

# Démarche diagnostique à distance des réactions d'HSM

- ❖ **Anamnèse** (carnet de santé, courrier du médecin, et interrogatoire des parents) :
  - **nature et chronologie** des symptômes/début du traitement et la dernière prise
  - **SENSIBILISATION** par des traitements antérieurs par le médicament suspect (ou de la même famille), mais sensibilisations occultes :
    - ↳ in utero ou par l'allaitement maternel
    - ↳ consommation d'aliments contaminés par des médicaments (ATB)
    - ↳ traitements oubliés et non inscrits dans le carnet de santé
    - ↳ Ac anti galactose alpha 1,3 suivant piqure tique – RA suivant tt. cetuximab, ou viande porc..
  - **TRAITEMENTS ultérieurs** bien/mal tolérés par des médicaments de la même famille
  - **EXCEPTIONS : HS non allergique** (antalgiques-antipyrétiques-AINS, vancomycine, etc.) et premier traitement de longue durée

Réactions évoquant une possible HS médicamenteuse		
Type d'HS	Nature des réactions	Chronologie des réactions
<b>Immédiate (IgE non) ou allergique</b>	Urticair ± oedème, gêne laryn-gée ou bronchique, hypotension, choc	Immédiate ou très accélérée par rapport au début du traitement ou la dernière prise
<b>Non immédiate (IgM/G, LyT)</b>	Urticair ± oedème, RMP, EMM, NET, DRESS, PEAG, etc.	Accélérée ou retardée par rapport au début du traitement ou la dernière prise
<b>Toutes HS allergiques</b>	Récidives lors de traitements successifs, avec : - aggravation des symptômes - raccourcissement du délai entre la réaction et le début du traitement ou la dernière prise	

# Tests cutanés à lecture immédiate

Valeur diagnostique (sensibilité, spécificité, VPP et VPN) des TC à lecture immédiate ?

- macrolides

- sulfamides

- quinolones

- antalgiques, antipyrétiques, AINS

- insulines

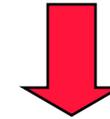
- bêtalactamines

- vaccins (anatoxines, ovalbumine, gélatine)

- corticoïdes

- AG myorelaxants et latex

- povidone, chlorhexidine, mercurochrome



Mauvaise ou mal connue

- absence de standardisation des TC

- TP non ou rarement effectués

- médicaments solubles/stériles indisponibles

- réactions d'HS non allergique (AINS, vancomycine, quinolones, etc.)

Bonne à très bonne

- réactions IgE-dépendantes

- TC standardises

- T Provocation

# Tests cutanés – la pratique

Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper Allergy 2013

## Controle

- **Positive (histamine, codéine)**
- **Négative**

ANTIBIOTIQUE	TEST CUTANE	IDR	APT
Penicilloyl-poly-L-lysine	5x10 <sup>-5</sup> mM	5x10 <sup>-5</sup> mM	?
Minor déterminant mixture	2x10 <sup>-2</sup> mM	2x10 <sup>-2</sup> mM	?
Benzyl- pénicilline	10.000 UI	10.000 UI	5%
Amoxicilline	20 mg/ml	20 mg/ml	5%
Ampicilline	20 mg/ml	20 mg/ml	5%
Céphalosporines	2 mg/ml	2 mg/ml	5%

A reported reaction to Augmentin could therefore be due to an allergy to clavulanic acid and not amoxicillin

**Si CA ou RA systémique**

**IgE suivies par TC  
et si négatives réaliser**

**IDR par 1/1000,1/100**

K. Brockow Allergy 2013

# Marqueurs genetiques: identification alleles HLA

- **HLA-B\*57:01** le typage HLA B\*5701 réduit le risque des HSM à l'abacavir et est obligatoire avant la mise en route du traitement (valeur prédictive positive de 55% et VPN de 100% si le patch test est négatif (prevalence diminué de 12–7.5% to 3–0% dans plusieurs pays)
- Food and Drug Administration: screening **HLA-B\*15:02** avant le debut du traitement par **carbamazepine** pour la population des chinois Han
- Screening **HLA-B\*58:01** allele is recommended by the American College of Rheumatology pour les personnes a risqué de developper HS a l'**allopurinol**

# Diagnostic HSI: in vitro

- » **IgE spécifiques**
- » Disponibles en partie .....
  - **betalactamines (peni G & V, ampicilline, amoxicilline, cefaclor)**
  - vaccins (tetanus toxoid)
  - myorelaxants, latex
  - insuline, protamine, chlorexidine
  - autres : oeuf, gelatine, formaldéhyde, etc.
- interet limite pour les réactions de HS allergique
- sensibilite < TC+IDR+APT (la rate de négativation annuelle ?)

❖ Diagnostic value of BL-specific IgE (penicillins G & V, ampicillin, amoxicillin, cephaclor)	
Specific IgE determination	Positive
<b>Patients ayant un bilan +(TC,IDR,APT)</b>	<b>≤ 25-50 % (urt ± AO) - 75 % (anaphylaxie)</b>
Control subjects tolerant to the drugs	≥ 8 - 10 %
Patients with negative work-up	≥ 8,3 - 16 %

# Au moment de la réaction : diagnostic positif : biologie

## ❖ Réactions immédiates graves: dosages plasmatiques des médiateurs mastocytaires

Examen	Normale	Timing	Problèmes	R. anaphylactique allergique/non allergique	Autres chocs
Histamine	≤ 0,05-0,25 ng/ml	≤ 30 mn	Timing	<b>Augmentée</b>	Normale
Tryptase (Mast. Basoph.)	≤ 1 ng/ml	≤ 3h	Sensibilité <	<b>Augmentée/NI</b> mais re dosage à <b>froid décalage flagrant</b>	Normale

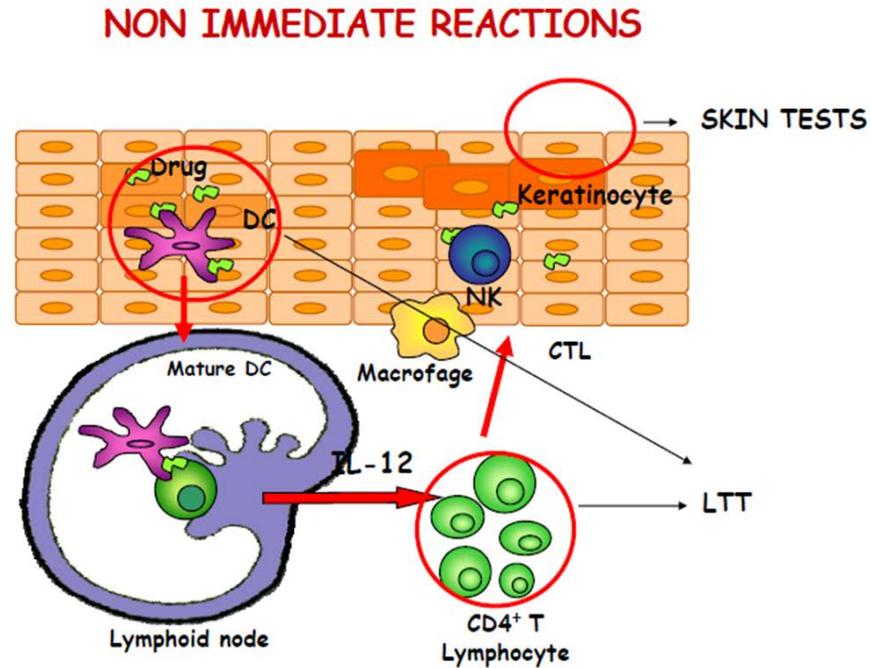
- diagnostic différentiel choc anaphylactique/autres chocs
- obligation médico-légale, mais .....
- possible seulement en milieu hospitalier (bloc opératoire, unité de SI, etc.)

## ❖ Réactions non immédiates (potentiellement) graves :

**NFS/éosinophiles ± bilan hépatique** (cytolyse)

- arguments en faveur d'une toxidermie (potentiellement) sévère

# Diagnostique HS non immédiate(HSNI)



# HSNI : quand réaliser le bilan ?

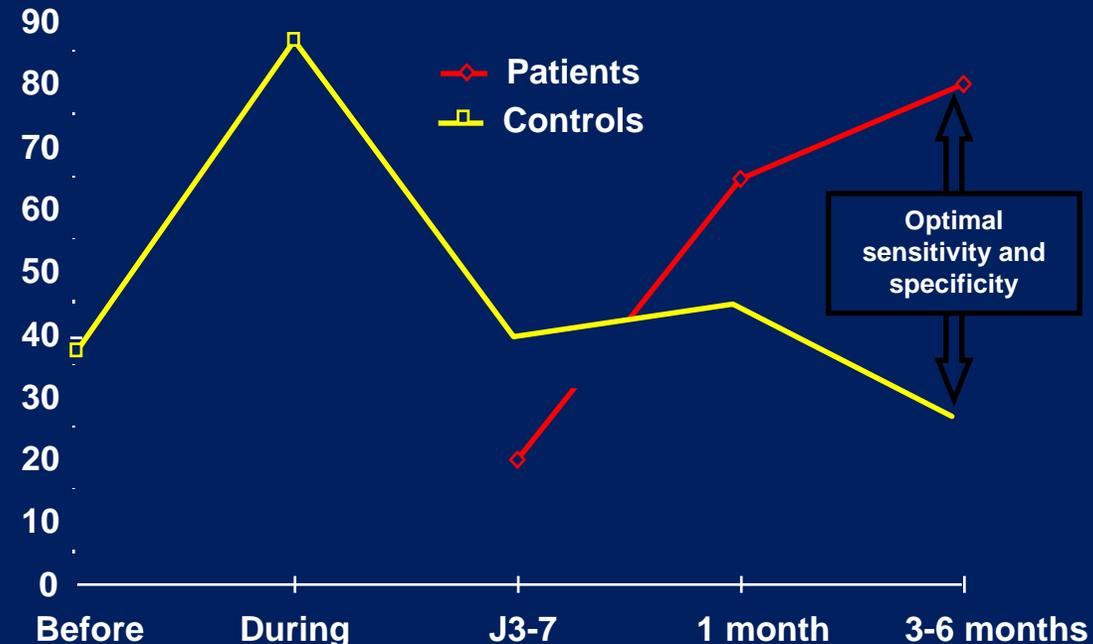
4-6 semaines après la réaction Brockow, Allergy 2002

Taux de sensibilisation max entre 3-6 mois

**Pas trop vite** : risque pour résultats false+ and false-

- in vivo tests (experience with myorelaxants)
- in vitro tests/betalactams (Saurat et al, 1976)

Chronological study of responsiveness to penicillin (IgE, LPT, LMT : 1 or several positive tests) (Saurat et al, 1976)



**Pas trop tard** : risk of false-negative results

Tests/betalactams	Rate negativation/année
-------------------	-------------------------

HSI	
- TC	10-15 %
- specific IgE	> 50 %

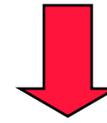
Non-immediate HS	
- TC	Tres peu
- in vitro tests	Tres peu

**Bilan a réaliser  
3-6 mois et 1-2 ans ???**

**Taux négativation HSI  
15% par an pour TC  
50% par an pour IgEs**

# HSNI: TC à lecture non immédiate

Valeur diagnostique (sensibilité, spécificité, VPP et VPN) des TC à lecture retardée ?	
<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>eczéma</b> (de contact, par ingestion/injection)</li><li>- photodermatoses (photopatch-tests)</li><li>- EPF (patch-tests sur le site des lésions résiduelles)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>urticaires/angio-oedèmes non immédiats</b></li><li>- RMP</li><li>- EP majeurs</li><li>- PEAG, NET, DRESS, etc.</li></ul>



<b>Bonne à très bonne</b>	<b>Variable - mauvaise (<math>\leq 50\%</math>)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- réactions d'HSR typiques</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- absence de standardisation des TC (IDR, APT, concentrations, solvants)</li><li>- caractère polymorphe et évolutif de la réaction d'HSR</li></ul>



# HSNI :IDR/APT

IDR /APT sensibilité 60-100%;IDR>APT

Sensibilité :

stable dans le temps

plus importante lors des réactions sévères

A tester Aminopenicilines et Cephalosporines

Réactivité croise Pénicillines – Cephalosporines est très rare pour la réaction T cellulaire

Torres et al,Allergy 2004



# Bilan selon clinique:Barbaud 2009

	<b>Patch test</b>	<b>Prick test</b>	<b>IDT</b>
Maculopapular rash	useful	before IDT plus delayed reading	with immediate and delayed readings
Generalized eczema	useful	before IDT plus delayed reading	with immediate and delayed readings
Localized eczema caused by heparin	useful	no value but recommended	with immediate and delayed readings, frequently only positive >3 days
SDRIFE (Baboon)	useful	unknown value	unknown value
AGEP	useful	unknown value	unknown value
Fixed drug erupt.	useful in patch	unknown value	unknown value
DRESS	probably helpful	value?	unknown value
Vasculitis	no value	no value	no value, could be dangerous
TEN	can be done, rarely positive	no value	are rarely done, because could be dangerous
Photosensitivity	photopach test	no value	no value

# HSNI du type II

## Bilan diagnostique des cytopénies

### ❖ Bilan immuno-hématologique de base

Tests	HS médicamenteuse	Mécanisme AI
Coombs direct (*)	positif	positif
Coombs indirect (*)	négatif	positif
Ac. antimédicament	positif	négatif

(\*) sur hématies, leucocytes ou plaquettes (selon le type de cytopénie)

### ❖ Bilan immuno-hématologique complet

- » agglutinines froides et chaudes
- » hémolysines

## HSNI du type II

### Bilan diagnostique des atteintes rénales & hépatiques

#### 1) IF directe :

- recherche de dépôts d'anticorps  $\pm$  complément
- recherche de dépôts de médicament (exceptionnel)

#### 2) Recherche d'anticorps anti-médicament circulants (si possible)

# HSNI du type III

## Maladie sérique

### Diagnostic :

#### ➤ positif

-aspect clinique et chronologie (formes typiques)

-biologie : protéinurie, dosages du complément (CH total/CH50, C3 et C4) et des CI circulants

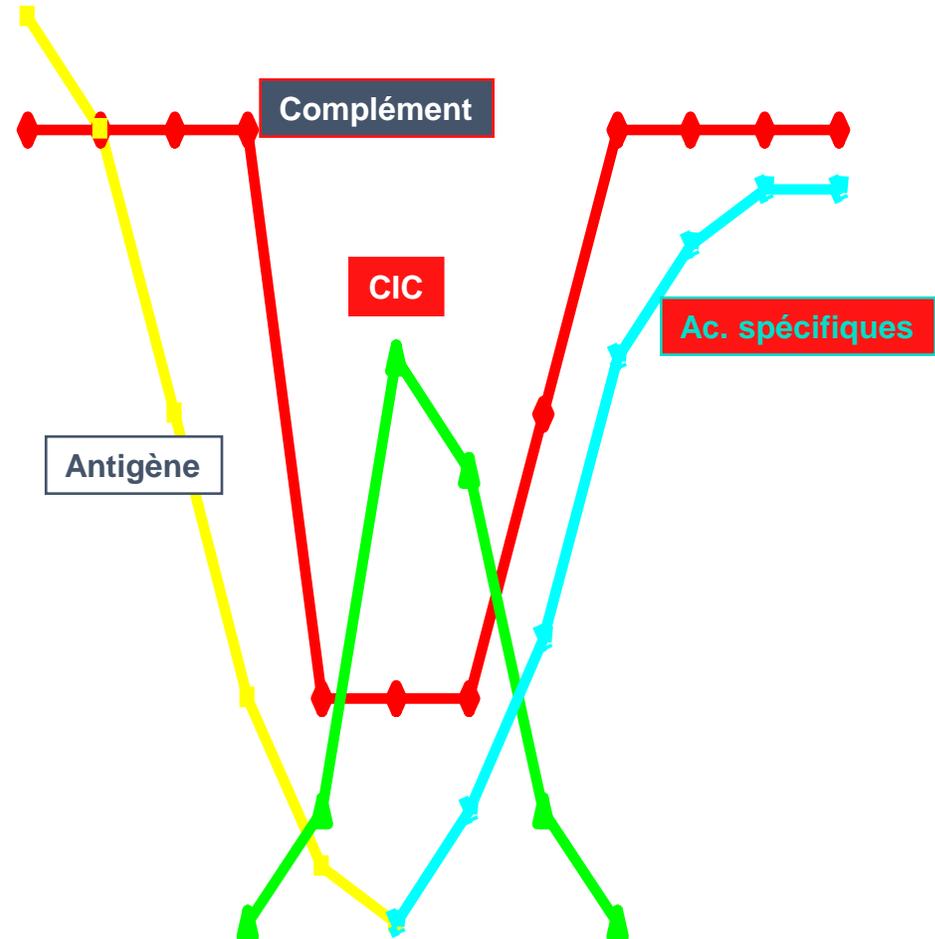
#### ➤ étiologique (a posteriori) :

-critères d'imputabilité clinique

-ac. anti-médicament circulants (IgM, IgG), possible seulement

~pour certains médicaments

~dans certains laboratoires



# HS aux non-beta lactamines

## Type immédiat

TC : non valides (hormis rifampycine/rifamycine)

Tests in vitro : pas de Ig spécifiques; CAST and BAT pas valides

Test réintroduction si nécessaire

## Type retardé

TC (IDR,APT) :

- applicables pour eczéma et photodermatoses (photopatch-tests)
- non valides pour les autres pathologies

Tests in vitro (LTT/LAT) : non valides

Test réintroduction si nécessaire

# TPO „gold standard“

## Indications



- Exclure HS si anamnèse non suggestive
- Prouver la sécurité pharmacologique pour des médicaments non-lies structurellement à la HS avérée
- Exclure RC avec atb.de la même famille (pour lesquels un dg.de HS est objectivé)
- Établir un diagnostic ferme si l'histoire suggestive de HS et les tests allergologiques négatifs, non concluants ou non disponibles

Mais....

Un TP négatif ne démontre pas la bonne tolérance du médicament à l'avenir. Néanmoins, la valeur prédictive négative (VPN) semble être bonne pour les TP aux  $\beta$ -lactamines (94-98 %)

Possible réactivation d'une HS latente et augmenter risque de réaction lors d'un traitement ultérieur(<1-2%)

Bittner AAP 2004

# TPO test diagnostique ...mais

## Contra indications



- Peut causer des réactions sévères ou fatales Prudence!!!
- **Contra indications:**
- **anaphylaxie, SJS, TEN, érythème multiforme,**
- **Dermatite exfoliative , érythrodermie, etc.**
- Patients ayant réagi à des médicaments peu utiles et ayant présenté des réactions potentiellement sévères
- Nécessité impérieuse d'identification de l'agent responsable ?
- Conseils pour la gérance des traitements futures a la fin du TPO

# Exemple schéma progression doses lors du TPO

TPO –excellente VPN chez l'adulte et enfant

Antibiotique	Classe	Dose-mg	Route	Dose/j Adulte
Amoxicilline	Pénicilline	1, 25, 100, 500,1000	Oral	1000- 2000 mg
Cefaclor	Céphalosporine	1, 25, 125,500	Oral	750mg
Cefixime	Céphalosporine	1, 5, 25, 100,225	Oral	400mg
Ceftriaxone	Céphalosporine	1, 5, 25, 100, 500,1000	Oral	1000- 2000mg
Azythromycine	Macrolide	1, 5, 25, 75, 125,250	Oral	500mg
Ciprofloxacine	Quinolone	1, 5, 25, 100,500	Oral	500- 1500mg

## Results

182 positive DPT

following steps for DPT to  $\beta$ -lactams:

5%-15%-30%-50% of daily therapeutic dose

(with additional lower steps if anaphylaxis).

safety of one-day protocol for immediate and mild NI reactors( children and adults)

surveillance period of 2h after the last adm. dose

prolonged surveillance after discharge of 48 hours.

Optimal step doses for drug provocation tests

to prove beta-lactam hypersensitivity Allergy 2016 P Demoly

Messaad,Ann Med 2004,Torres Allergy 2004

# Induction de tolérance aux ATB

IT BL: peu utilisée car l'allergie croisée entre pénicillines et CFS est rare et la réalisation de TPO permet de sélectionner la CFS tolérée par le patient

## Indications particulières:

- les infections sévères et allergies aux  $\beta$ -lactamines
- Amoxicilline pour l'éradication d'*Helicobacter pylori*
- Pipéracilline(quinolones) en cas de mucoviscidose
- Sulfamides antibiotiques chez les patients infectés HIV

## Exemple de protocole d'induction à la pénicilline sur 1 jour

prises toutes les 15 minutes

la dose initiale 100 U

chaque dose suivante - doublée par rapport à la précédente

(sauf lors du changement de la voie d'administration)

DS HSNI: littérature moins étoffée et plus controversée

Temps (minutes)	Dose (U)
0	100 (voie orale : pénicilline V)
15	200
30	400
45	800
60	1600
75	3200
90	6400
105	12 800
120	25 000
135	50 000
150	100 000
165	200 000
180	400 000
195	200 000 (voie sous-cutanée : pénicilline G)
210	400 000
225	800 000
240	1 000 000 (voie intramusculaire)

# Analyse des réactions croisées

- *L'allergie aux sulfamides anti infectieux* » ne croise pas avec les autres sulfamides (diuretiques, hypoglycémisants, celecoxib).
- *Macrolides* n'est pas obligatoire (IDR, PT irritatifs)
- *Pristinamycine et synergistines*. APT ++65%, RC++
- *Les quinolones* sont responsables de photo-allergie (Peflazine).
- Aminosides RC fréquentes (environ 70% d'allergies croisées) Attention souvent allergie de contact avec la neomycine

# Prévention des récurrences

**Règle générale** • Une liste indicative, mise régulièrement à jour, des médicaments à éviter et des alternatives possibles devrait être remise aux patients avec HSM confirmée

**éviction durable** du médicament et des médicaments de la même classe ou famille

➤ traitement de substitution

➤ **Si éviction impossible** association ± complète de

➤ **prémédication** par antihistaminiques H1 (± H2) ± corticoïdes

– efficacité bonne (70 à 80%) dans les réactions non IgE-dépendantes

– efficacité faible (< 20 à 30%) dans les réactions IgE-dépendantes

➤ **recours à des méthodes d'accoutumance** :

– indications essentielles : B-lactamines et Bactrim, aspirine (asthme)

– incidents et accidents fréquents (70 à 80%)

– résultats assez bons (70 à 80%)

– nécessitent une poursuite du traitement ou une reprise à chaque nouveau traitement

# CONCLUSION

- HS aux antibiotique – rapporté 10%- en réalité 1% à l'âge pédiatrique et 3% à l'âge adulte
- 3eme cause d'anaphylaxie chez l'enfant
- BL – les antibiotiques les plus souvent concernes
  
- Diagnostic: clinique, TC !,IDR,APT,TPO
- Pour la plupart – des réactions de type HSNI comme MPE et urticaire
- Nouveaux tests biologiques - VALIDATION !!!
- RECEMMENT – étude HLA (les populations a risque)
  
- TPO gold standard diagnostique- nécessite expertise(CI pour réactions cutanés sévères)
- TPO sans TC a réaliser pour les réactions de type retarde légères/ modérés de type EMP
  
- A l'avenir – meilleure compréhension de la physiopathologie HS aux antibiotiques

# Références bibliographiques :



- 1. Drug Allergy. Daniel Vervloet, Michel Pradal, Joëlle Birnbaum, Marie-Christine Koeppl éditions Phadia.
- 2. Prévention du risque allergique peranesthésique. Texte court. Ann Fr Anesth Reanim 2011 ; 30 : 212-22. Société française d'anesthésie et de réanimation, Société française d'allergologie.
- 3. Identifier et comprendre les allergies médicamenteuses, MEDECINE/SCIENCES 2003 ; 19 : 327-36. P. Demoly, N. Raison-Peyron, P. Godard, F.B. Michel, J. Bousquet D. Hillaire-Buys
- 4. Diagnostic de l'allergie aux médicaments. John Libbey Eurotext, Paris © 2005, pp. 41-52
- 5. Méthodologie et préparation des tests cutanés : prick-tests et intradermoréactions à lecture immédiate, Hoai-Bich CO MINH, Pascal DEMOLY
- 6. A. Barbaud et al. Patch-tests médicamenteux dans l'exploration des toxidermies. Annales de dermatologie et de vénérologie 2009 ; 136
- 7. K. Brockow et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs-an ENDA/EEACI Drug Allergy Interest Group Position Paper. Allergy 68 (2013) 702-712
- 8. D. Brajon et al. Non irritant concentrations and amounts of active ingredient in drug patch tests. Contact dermatitis 2014



MERCI!

© Blond Albert