



UZ
LEUVEN



Les toxicodermies

la prise en charge

Rik Schrijvers MD PhD

General internal medicine, Allergy and clinical immunology, UZ Leuven
Laboratory of clinical immunology, KU Leuven

21 October 2017

Cas clinique

- F 23
- Pharyngitis
 - Paracetamol prn
 - Amoxicilline 3x875mg
- A J4, 1h après la dernière prise d'amoxicilline: pruritus, "rash", elle se sent malade
- Présentation aux urgences à J5



Q1. Qu'est-ce qui est le plus probable?

1. Le virus d'Ebstein-Barr, primo-infection
2. DRESS
3. Réaction IgE-médiée à l'amoxicilline
4. Parainfectieux (autre que l'EBV)
5. Toxicodermie: Amoxicilline
6. Toxicodermie: Amoxicilline ou Paracetamol
7. Une allergie de contact
8. Encore autre chose (dont on entendra après ...)

Q1. Qu'est-ce qui est le plus probable?

1. Le virus d'Ebstein-Barr, primo-infection
2. DRESS
3. Réaction IgE-médiée à l'amoxicilline
4. Parainfectieux (autre que l'EBV)
5. Toxicodermie: Amoxicilline
6. Toxicodermie: Amoxicilline ou Paracetamol
7. Une allergie de contact
8. Encore autre chose (dont on entendra après ...)

Les toxicodermies

C'est quoi alors?

- Toxicodermie - dermatitis medicamentosa
- Q2. Une toxicodermie = une allergie médicamenteuse
 1. Oui
 2. Non
 3. Autre

Les toxicodermies

C'est quoi alors?

- Toxicodermie - dermatitis medicamentosa
- Q2. Une toxicodermie = une allergie médicamenteuse
 1. Oui
 2. Non
 3. Autre

Classification des réactions médicamenteuses

Type A (prévisible)

- Majorité
- Prévisible
- Dose dependence
- Pharmacologique

Type B (non prévisible)

- Moins frequent
- NON pévisible
- Pas/peu de dose dependence
- Pas/peu pharmacologue

Immunologiques

Non-immunologiques

Drug hypersensitivity reaction: all drug reactions that *resemble* allergy

Drug allergy: *immunologically proven* hypersensitivity

Classification des réactions médicamenteuses

Type A (prévisible)

Type B (non prévisible)

Immunologiques

Non-immunologiques

Drug allergy

IgE (Type I) Immediate

T-cel (Type IV) Delayed
IgG (Type II & III)

Libération d'histamine (nonspécifique – MRGPRX2,...)
Bradykinine
Perturbation du métabolisme de l'acide arachidonique
Libération d'histamine (non spécifique)

Drug hypersensitivity reaction: all drug reactions that *resemble* allergy

Drug allergy: *immunologically proven* hypersensitivity



Les toxicodermies

C'est quoi alors?

- Toxicodermie - dermatitis medicamentosa
- Q2. Une toxicodermie = une allergie médicamenteuse
 1. Oui
 2. Non
 3. **Autre:** la plupart des toxicodermies sont de nature 'allergiques' mais il y a d'autres possibilités (non-immunologique, réaction phototoxiques, drug-induced lupus, ...)

Les toxicodermies

Les présentations cliniques

- Les réactions d'hypersensibilité sont très hétérogènes
- **Chaque médicament** peut être en cause (... , Chlorhexidine, PCI, LMWH, macrogol, ...)



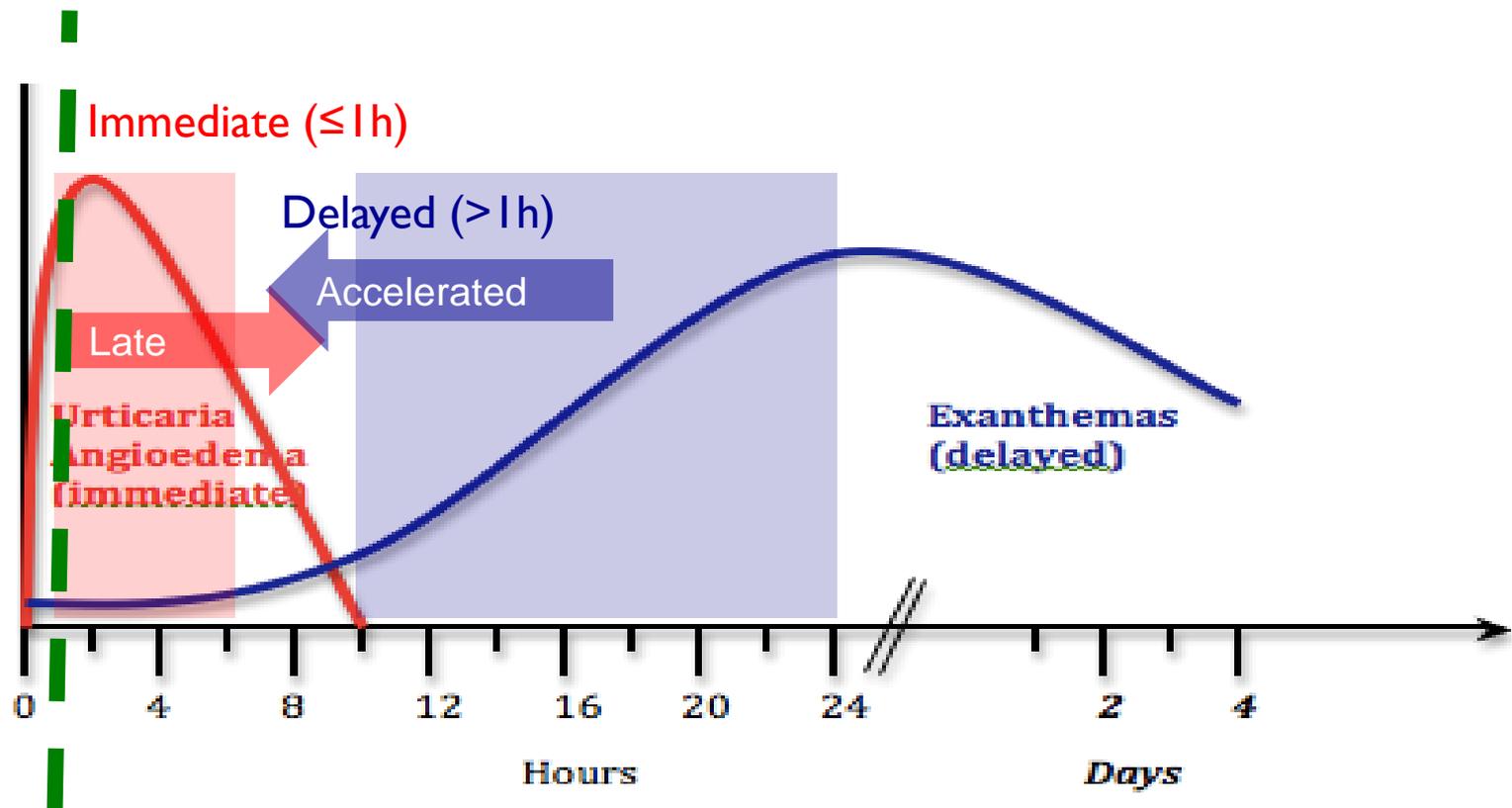
Courtesy of Jan Mekkes, huidziekten.nl



La chronologie: immédiate vs non-immédiate/retardée

Immédiate ($\leq 1h$)

Non-immédiate/retardée ($>1hr$)



Cas clinique

- Homme 65 ans
- Suspicion d'une pneumopathie
- Ibuprofen le matin
- L'après midi: commencement de l'amoxicilline/acide clavulanic et repas
- 30min après: réaction



Q3. Qu'est-ce vous faites premièrement?

1. Adrénaline IM
2. Adrénaline IV
3. HI-antihistaminique double dose SL, Solumedrol IV
4. HI-antihistaminique double dose SL, Solumedrol IV, Adrénaline IV
5. HI-antihistaminique double dose SL, Solumedrol IV, Adrénaline IM
6. Appeler les urgences
7. Je me gratte car je suis le patient

Q3. Qu'est-ce vous faites premièrement?

1. Adrénaline IM
2. Adrénaline IV
3. HI-antihistaminique double dose SL, Solumedrol IV
4. HI-antihistaminique double dose SL, Solumedrol IV, Adrénaline IV
5. HI-antihistaminique double dose SL, Solumedrol IV, Adrénaline IM
6. Appeler les urgences
7. Je me gratte car je suis le patient

Cas clinique

- Homme 65 ans
- Suspicion d'une pneumopathie
- Ibuprofen le matin
- L'après midi amoxicilline acide clavulanic et repas
- 30min après: réaction
- **Médecin traitant: 0.5mg d'adrénaline IM, urgences**
- **Libéré le lendemain**



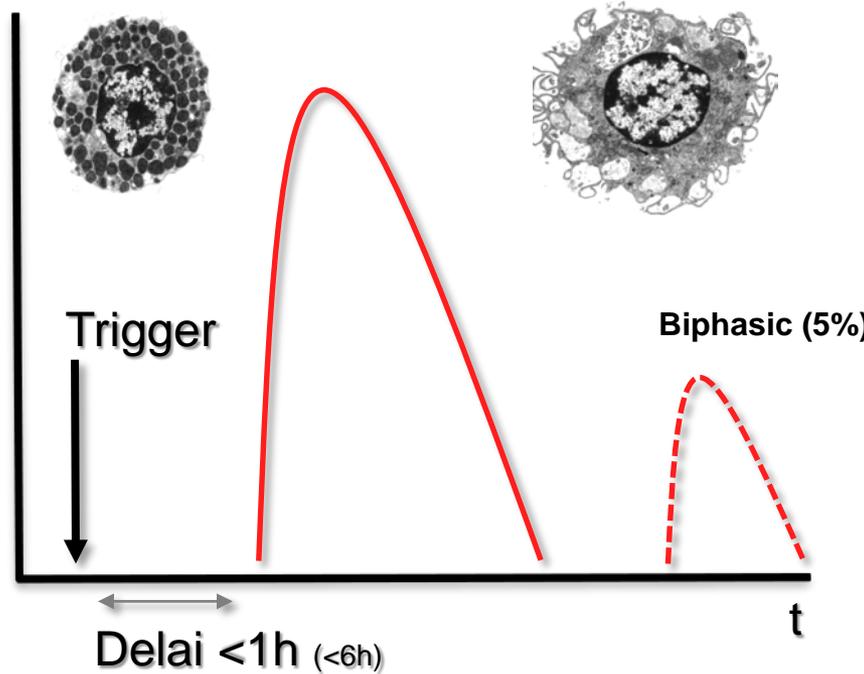
Présentation clinique: Allergie Type I



Urticaire



Angioedème/Anaphylaxie



Typiquement:

- J1
- c01
- <1h

Présentation clinique: Allergie Type I



N'oubliez pas de mettre anaphylaxie dans le DD dans les cas 'moins typiques': hypotension isolé (pas de signes cutanés), ...

Cas clinique

- Femme 23 ans
- Pharyngitis
 - Paracetamol prn
 - Amoxicilline 3x875mg
- A J4, 1h après la dernière prise d'amoxicilline: pruritus, "rash", elle se sent malade
- Présentation aux urgences à J5
- Quelles investigations?
- Quel traitement?



Q4. Quelle(s) investigation(s)?

1. Examen complet (y-inclus la peau (désquamation, lésions bulleuses, Nicholsky,...), les muqueuses (bouche, yeux, génitaux) – recherchez des signes de sévérité
2. Bilan sanguin (cofo, inflammation, fonction du foie, reins)
3. Sérologie infectieuse
4. Documentation (notes, photos)
5. Toutes les réponses sont correctes

Q4. Quelle(s) investigation(s)?

1. Examen complet (y-inclus la peau (désquamation, lésions bulleuses, Nicholsky,...), les muqueuses (bouche, yeux, génitaux) – recherchez des signes de sévérité
2. Bilan sanguin (cofo, inflammation, fonction du foie, reins)
3. Sérologie infectieuse
4. Documentation (notes, photos)
5. Toutes les réponses sont correctes

Quel traitement?

- Arrêter les médicaments qui peuvent être en cause (*si possible*)
- Changer vers une autre classe (*si nécessaire*)
- Traiter les symptômes: H1-antihistaminique, pommades (menthe, dexénil) > stéroïde local (systémique)
- Suivre le patient (hospitalisation ou ambulatoire)
- Démontrer la responsabilité du médicament(s) (ou pas!!) et si de nature allergique: les allergies croisées et les alternatives (*à distance*)

Présentation clinique: Type IV



Maculopapulous exanthema (MPE)



Fixed drug eruption (FDE)



Photoallergie

Présentation clinique: Type IV



Toxic epidermal necrolysis (TEN)
Stevens-Johnson syndrome (SJS)



Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)



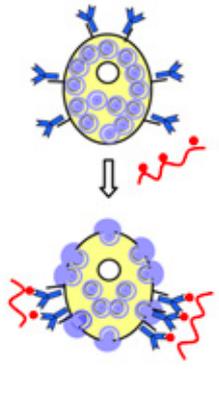
Courtesy of Jan Mekkes, huidziekten.nl

Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée (PEAG ou AGEP)

Allergies médicamenteuses - classification

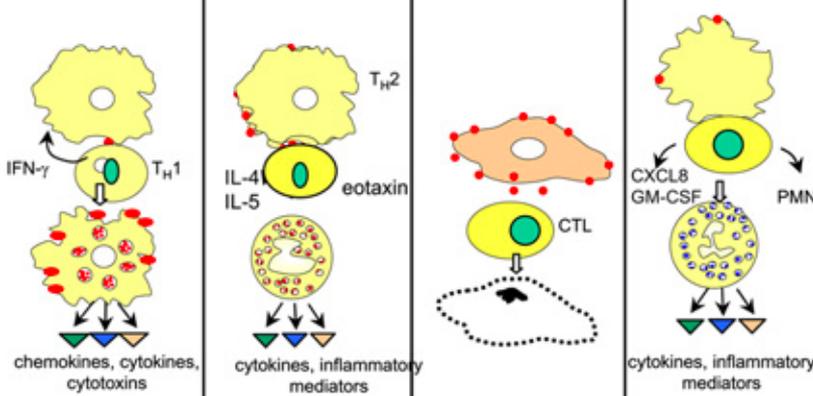
TYPE 1 IgE-mediated

Immune reactant	IgE
Antigen	Soluble antigen
Effector	Mast-cell activation



TYPE 4 T-cell mediated

4a	4b	4c	4d
Contact dermatitis	MPE	Contact dermatitis	
	DRESS	SJS/TEN	AGEP
IFN γ , TNF α (T $_H$ 1 cells)	IL-5, IL-4/IL-13 (T $_H$ 2 cells)	Perforin/ GranzymeB (CTL)	CXCL-8, IL-17 (?). GM-CSF (T-cells)
Antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Cell-associated antigen or direct T cell stimulation	Soluble antigen presented by cells or direct T cell stimulation
Macrophage activation	Eosinophils	T cells	Neutrophils



Dans la prise en charge, cherchez activement les “critères de gravités”

- **Modeste**

- Urticaires isolé
- (La plupart des) EMP
- FDE

- **Sévère**

- Anaphylaxie
- Atteinte laryngée
- SJS/TEN
- DRESS
- PEAG (AGEP)
- Atteinte organe

La chronologie de la réaction et la **présentation clinique** sont importantes et (dans la plupart des cas) illustratives de la pathophysiologie.

Q5. Qu'est-ce qui ne colle pas avec un DRESS?

1. Pas d'éosinophilie
2. Délai de 4-28j
3. Délai de 2-6 semaines
4. Guérison en plus de 2 semaines
5. Flair-ups après guérison
6. Fièvre
7. Adénopathies
8. Hépatitis, néphritis
9. Lymphocytes atypiques



Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)

Q5. Qu'est-ce qui ne colle pas avec un DRESS?

1. Pas d'éosinophilie
2. Délai de 4-28j
3. Délai de 2-6 semaines
4. Guérison en plus de 2 semaines
5. Flair-ups après guérison
6. Fièvre
7. Adénopathies
8. Hépatitis, néphritis
9. Lymphocytes atypiques



Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)

No/possible/probable/definite DRESS

Scoring tool:

TABLE 1: Drugs related to DRESS/DIHS

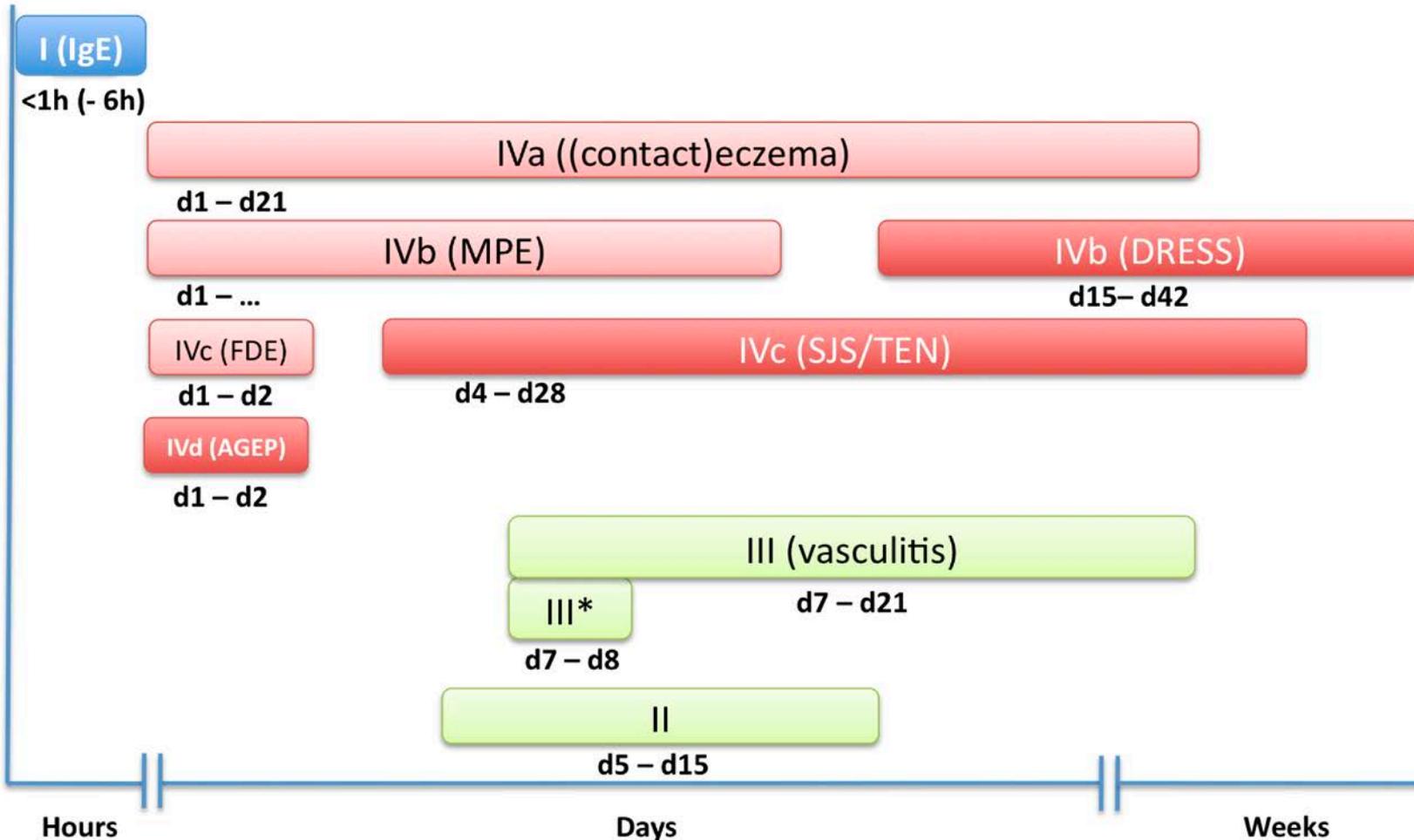
Drug	Cases related to the Drug
Abacavir	5
Allopurinol	19
Amoxicillin plus clavulanic acid	1
Amitriptyline	2
Atorvastatin	1
Aspirin	1
Captopril	1
Carbamazepine	47
Cafadroxil	1
Celecoxib	1
Chlorambucil	1
Clomipramine	1
Clopidogrel	1
Codein phosphate	1
Cotrimoxazole / Cefixime	1
Cyanamide	1
Dapsone	4
Diaphenylsulfone	1
Efalizumab	1
Esomeprazole	1
Hydroxichloroquine	2
Ibuprofen	2
Imatinib	1
Lamotrigine	10
Mexiletine	5
Minocycline	3
Nevirapine	8
Olanzapine	1
Oxacarbazepine	3
Phenobarbital	10
Phenylbutazone	1
Phenytoin	7
Quinine and thiamine	1
Salazosulfapyridine	2
Sodium meglumine ioxitalamate	1
Sodium valproate/ethosuximide	1
Spirolactone	1
Streptomycin	1
Strontium ranelate	2
Sulfalazine	10
Sulfamethoxazole	2
Tribenoside	1
Vancomycin	4
Zinosamide	1

Score	-1	0	1	2	Min.	Max.
Fever ≥ 38.5 °C	No/U	Yes			-1	0
Enlarged lymph nodes		No/U	Yes		0	1
Eosinophilia		No/U			0	2
Eosinophils			$0.7-1.499 \times 10^9 L^{-1}$	$\geq 1.5 \times 10^9 L^{-1}$		
Eosinophils, if leucocytes $< 4.0 \times 10^9 L^{-1}$			10-19.9%	$\geq 20\%$		
Atypical lymphocytes		No/U	Yes		0	1
Skin involvement					-2	2
Skin rash extent (% body surface area)		No/U	$> 50\%$			
Skin rash suggesting DRESS	No	U	Yes			
Biopsy suggesting DRESS	No	Yes/U				
Organ involvement ^a					0	2
Liver		No/U	Yes			
Kidney		No/U	Yes			
Lung		No/U	Yes			
Muscle/heart		No/U	Yes			
Pancreas		No/U	Yes			
Other organ		No/U	Yes			
Resolution ≥ 15 days	No/U	Yes			-1	0
Evaluation of other potential causes						
Antinuclear antibody						
Blood culture						
Serology for HAV/HBV/HCV						
Chlamydia/mycoplasma						
If none positive and ≥ 3 of above negative			Yes		0	1
Total score					-4	9

U, unknown/unclassifiable; HAV, hepatitis A virus; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus. ^aAfter exclusion of other explanations: 1, one organ; 2, two or more organs. Final score < 2 , no case; final score 2-3, possible case; final score 4-5, probable case; final score > 5 , definite case.

Les allergies médicamenteuses - la chronologie

Interval between start of a regimen and reaction:



“immediate” || “delayed”

Les toxicodermies

Le diagnostic différentiel



Les urticaries (non-allergiques)



Urticaires cholinergiques

Les toxicodermies

Le diagnostique différentiel

EBV, CMV, HHV-6, HIV,...



La rougeole

La rubéole

La syphilis secondaire

Les toxicodermies

Le diagnostique différentiel

- Roseola infantum (6-ième maladie)
- HHV6-7
- >6mois
- Fièvre (abrupte)
- Rash après la fièvre (rainbow after the storm)
- Corps (>>extrémités)

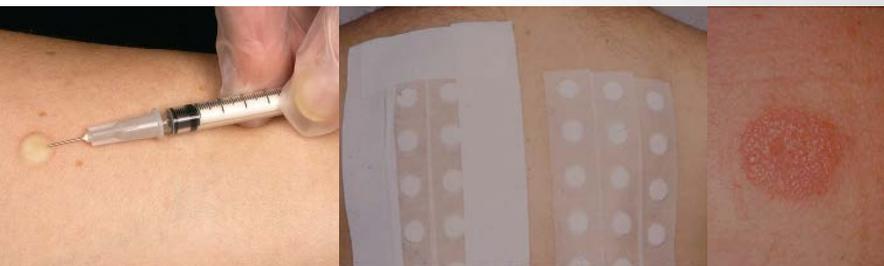
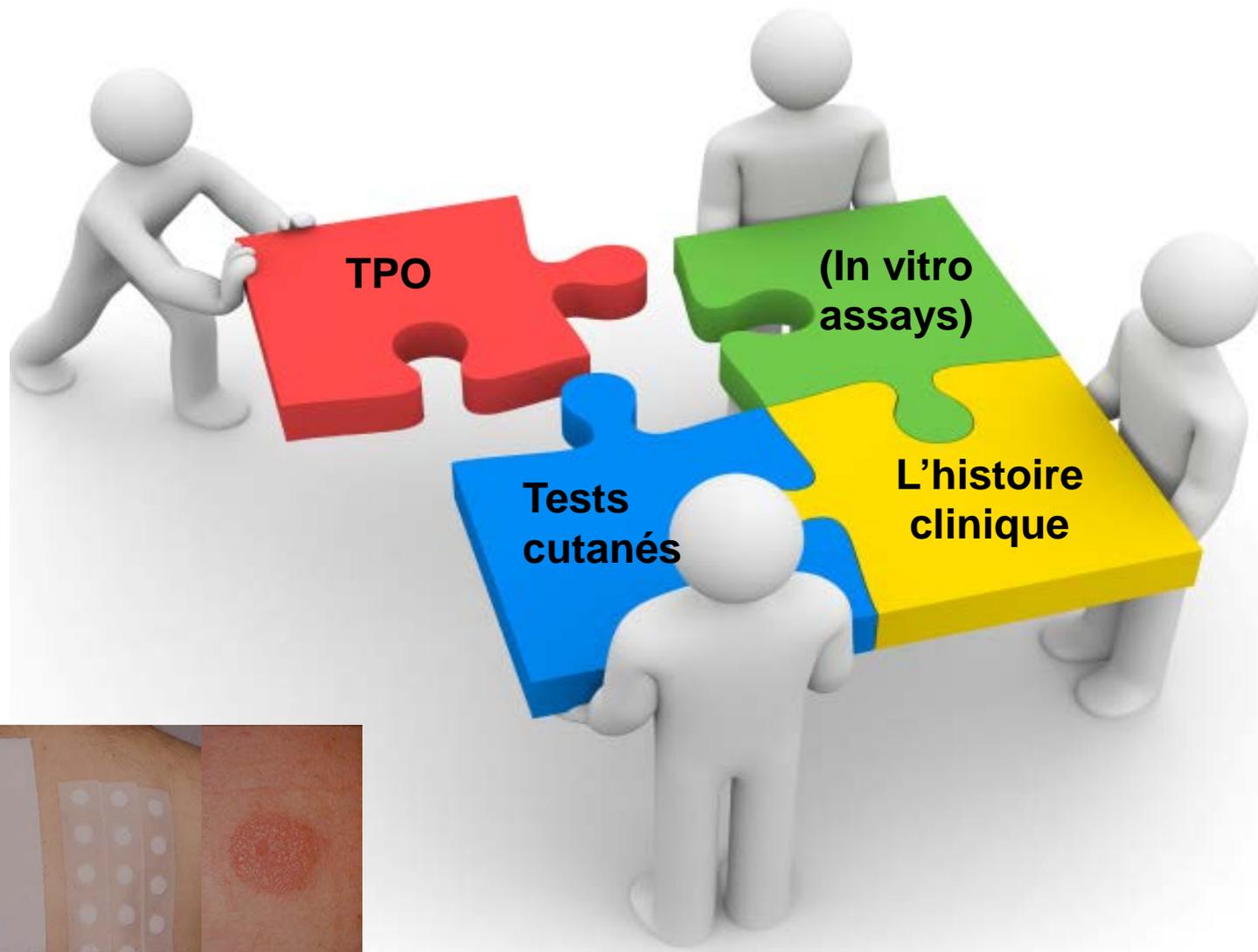


- Erythema infectiosum (5-ième maladie), ParvoB19
- Slapped-cheek syndrome → pancorporel (7-10j)

Le bilan allergologique

- Valider ou invalider une suspicion
- Quelles sont les réactions croisées?
- Quels sont les alternatives?

Le bilan allergologique



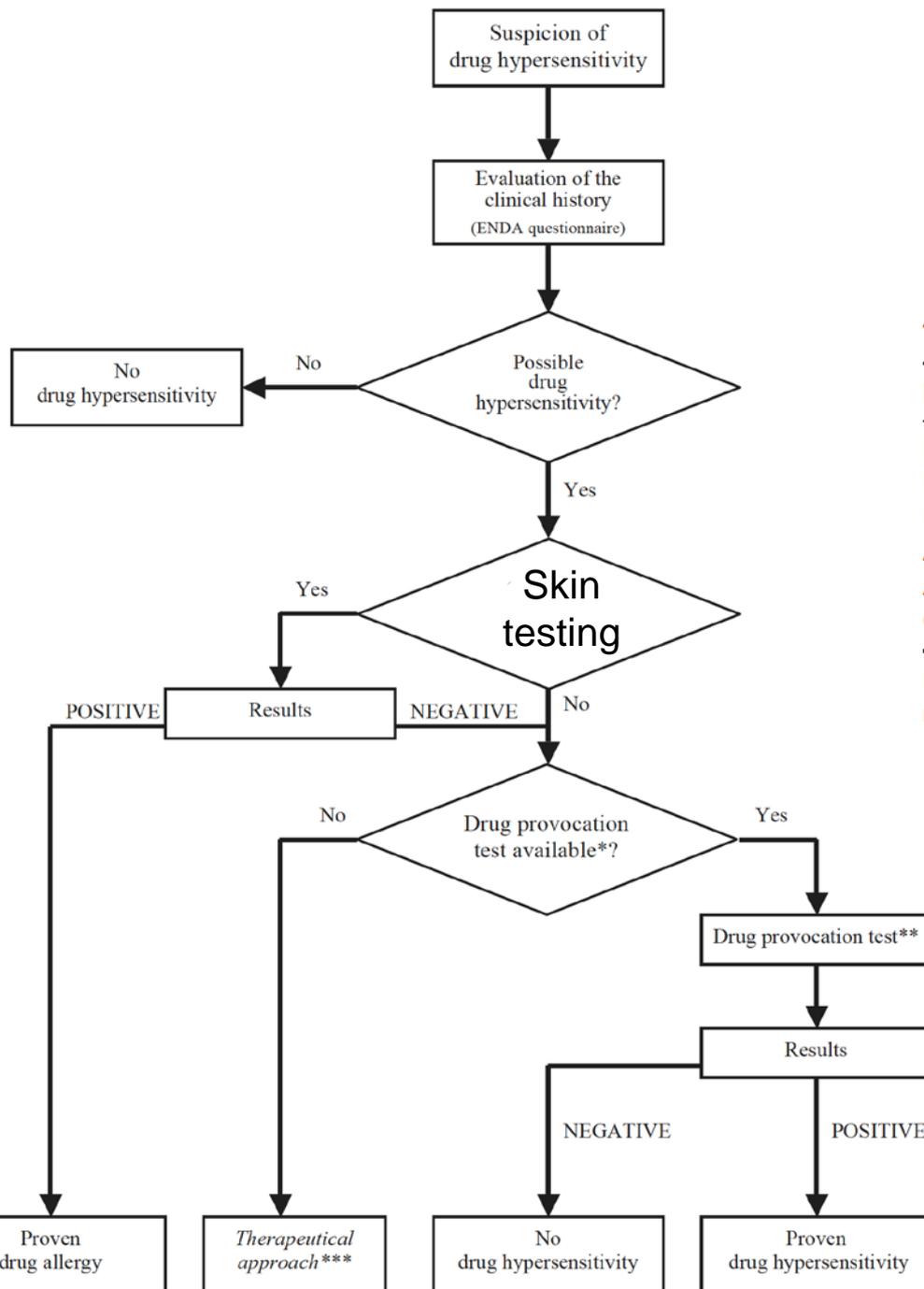


Table 1 Nonirritating test concentrations for betalactam antibiotics

DRUG	SPT	IDT	PT
Penicilloyl-poly-L-lysine	5×10^{-5} mM	5×10^{-5} mM	NA
Minor determinant mixture	2×10^{-2} mM	2×10^{-2} mM	NA
Benzylpenicillin	10.000 UI	10.000 UI	5%
Amoxicillin	20 mg/ml	20 mg/ml	5%
Ampicillin	20 mg/ml	20 mg/ml	5%
Cephalosporins	2 mg/ml	2 mg/ml	5%

For this and all following tables: SPT, skin prick test; IDT, intradermal test; PT, patch test.



AB1

Huidtests met β-lactam antibiotica¹

Naam:

Datum :

Dossiernummer:

Techniek	Benzympenicilline Concentratie 10.000 E/ml	MDM *	PPL*	Concentratie	Amoxicilline 20 mg/ml Clamoxyl®	Amoxiclav 20 mg/ml Augmentin®	Cefazoline 30 mg/ml Cefazoline®	Cefuroxim 10 mg/ml Zinacef®	Ceftriaxon 10 mg /ml Rocephine®	Cefotaxim 10 mg/ml Claforan®	Ceftazidim 10 mg/ml Glazidim®
Prik	1/100			1/100							
	1/10			1/10							
	1/1			1/1							
ID 0,05ml	1/1.000			1/1000							
	1/100			1/100							
	1/10			1/10							
	1/1			1/1							

Negatieve controle
(Fysiologisch serum)

Histamine

Latex

Prik

* MDM = minor determinant mixture, PPL = penicilloyl-polylysine: beide enkel indien andere huidtesten negatief zijn!

Bij vermoeden van ernstige onmiddellijke reacties, verhoogd basaal tryptase of co-morbiditeit: prik (1/100), 1/10, 1/1 gevolgd door ID (1/1000), 1/100, 1/10, 1/1.

Bij duidelijk verhaal van laattijdige reacties, milde of dubieuze presentatie kan meteen prik 1/1, gevolgd door ID 1/1 geplaatst worden.

N.B.: Kruisallergieën tussen subgroepen: amoxicilline/ampicilline ↔ cefadroxil (Duracef®), cefatrizine (Keforal). Ook ceftazidim ↔ aztreonam. Kruisallergie binnen subgroep ook mogelijk.

- Si la suspicion clinique est “immédiate”
 - Prick et IDR avec lecture **immédiate**
 - **4-6 semaines** après la réaction
 - **Précautions** pour les réactions systémiques pendant les TCs !!
 - **Valeur diagnostique excellente** (surtout si HC <6-12mois)
 - **Suivi d’un TPO** si TC négatif (ou avec un TC-négatif alternatif)



- Si la suspicion est “non-immédiate”
 - **PATCH** et/ou **IDR** avec lecture **immédiate et retardée**
 - **>4-6 semaines** après la guérison
 - Sensibilité est moins bonne (40% pour les betalactamines)
 - **Suivi d'un TPO** si TC négatif (et pas de SCAR)



Les TPOs

- Le but
 - Invalider (plutôt que valider) une allergie
 - Montrer les alternatives
- Les conditions:
 - Pas d'autres tests disponibles
 - Si le patient a vraiment besoin de ce médicament (ou classe)?
 - La sécurité doit être 'optimale'
 - Pas de contre-indications
- Le TPO
 - Informed consent
 - Dosing (0.01 – 0.1) – 1 – 10 – 20 – 70 % (cumulative 101%)
 - Suivi intense

Conclusions

- La plupart des “réactions” ne sont pas des allergies médicamenteuses
- Un bilan allergologique est nécessaire pour :
 - valider une éventuelle allergie et montrer les alternatives ou invalider une suspicion
- La documentation est *ultra*-importante (photos, notes, ...)
 - les produits en cause (chaque produit est possible)
 - la chronologie !!
- Le bilan pour les allergies médicamenteuses se fait dans l’iatrogénicité donc reste délicat.

Q6 Vos questions?



* OK, on est là!

Merci de votre attention