



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*

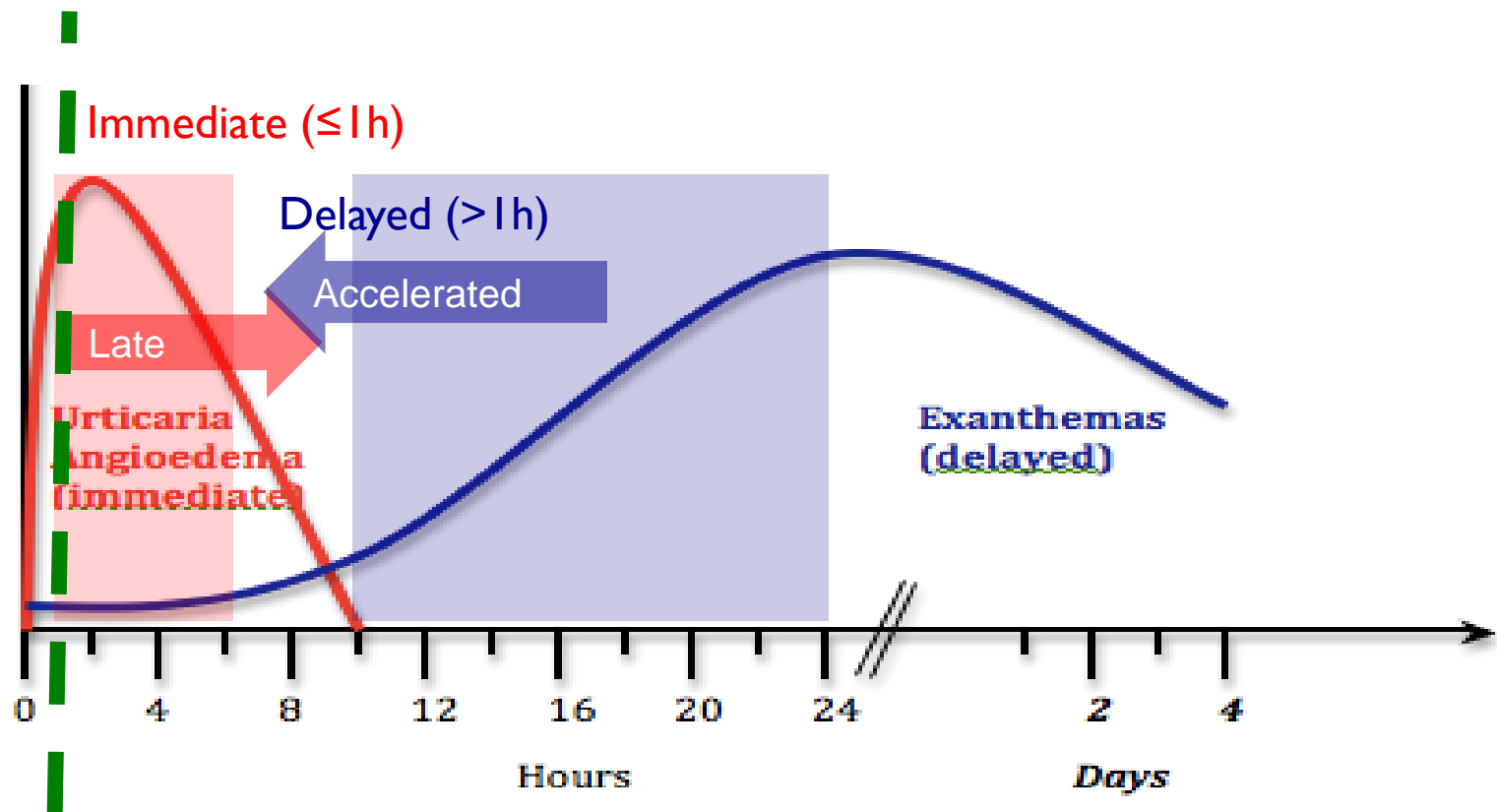
- Les réactions d'hypersensibilité sont très hétérogènes
- **Chaque médicament** peut être en cause (... , Chlorhexidine, PCI, LMWH, macrogol, ...)



# 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**



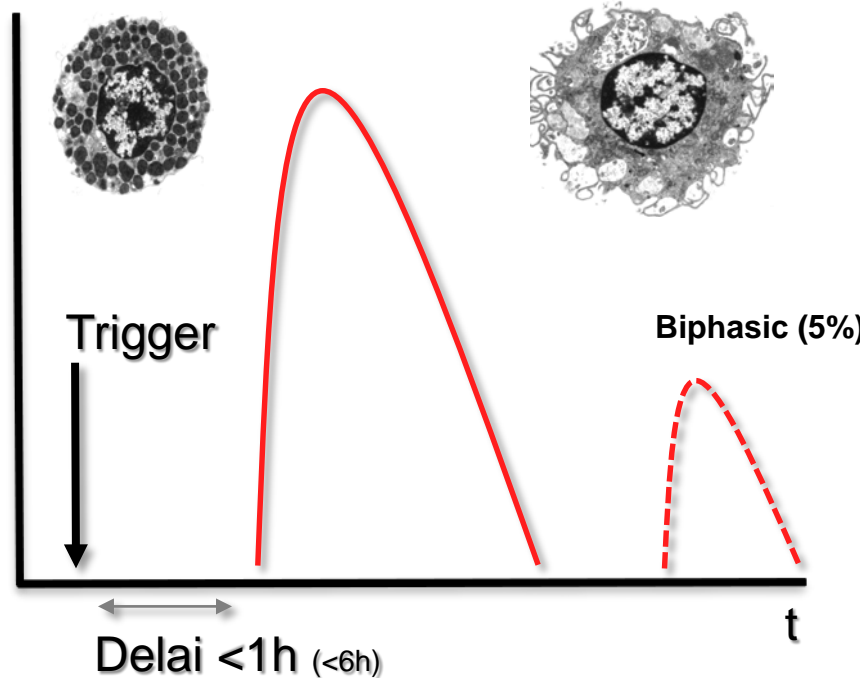
# Présentation clinique: Allergie Type I



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 bulleux, 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)

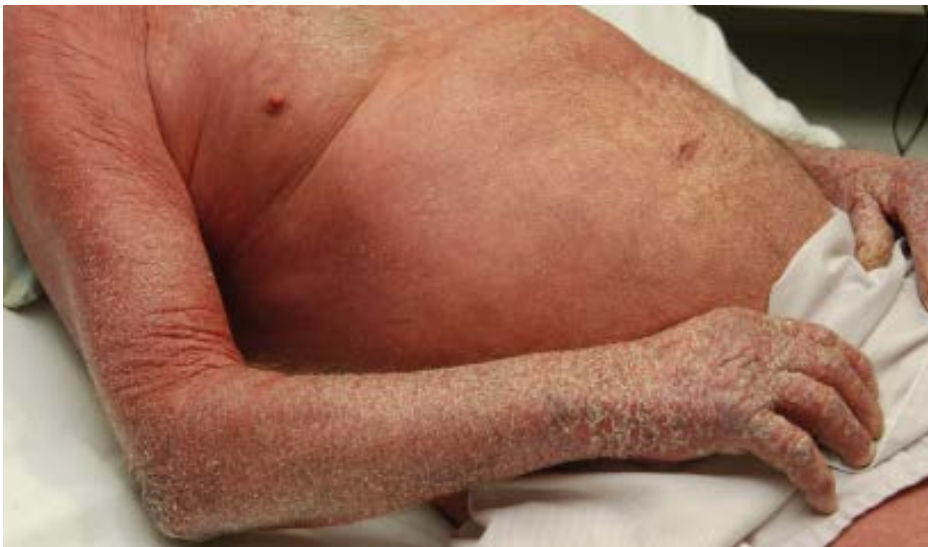


Photoallergie

# Présentation clinique: Type IV



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



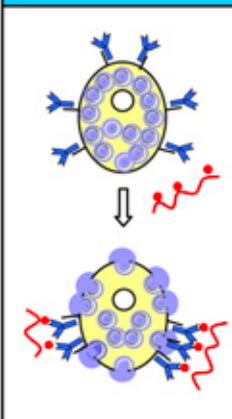
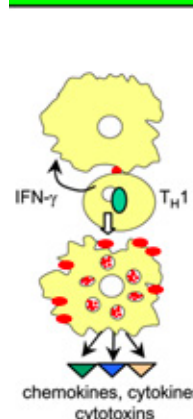
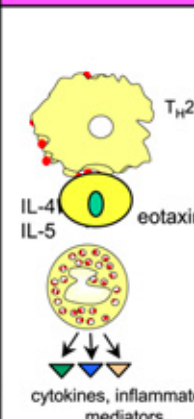
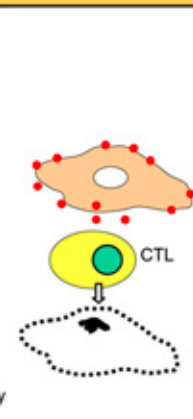
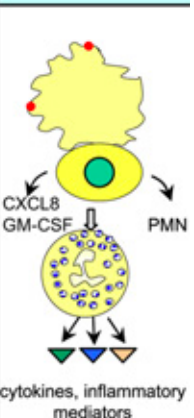
Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)



Courtesy of Jan Mekkes, huidziekten.nl

Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée (PEAG ou AGEP)

# Allergies médicamenteuses - classification

	TYPE 1 IgE-mediated	TYPE 4 T-cell mediated			
		4a Contact dermatitis	4b MPE <b>DRESS</b>	4c Contact dermatitis <b>SJS/TEN</b>	4d <b>AGEP</b>
Immune reactant	IgE	$\text{IFN}\gamma$ , $\text{TNF}\alpha$ ( $T_H1$ cells)	IL-5, IL-4/IL-13 ( $T_H2$ cells)	Perforin/ GranzymeB (CTL)	CXCL-8, IL-17 (?). GM-CSF (T-cells)
Antigen	Soluble antigen	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
Effector	Mast-cell activation	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

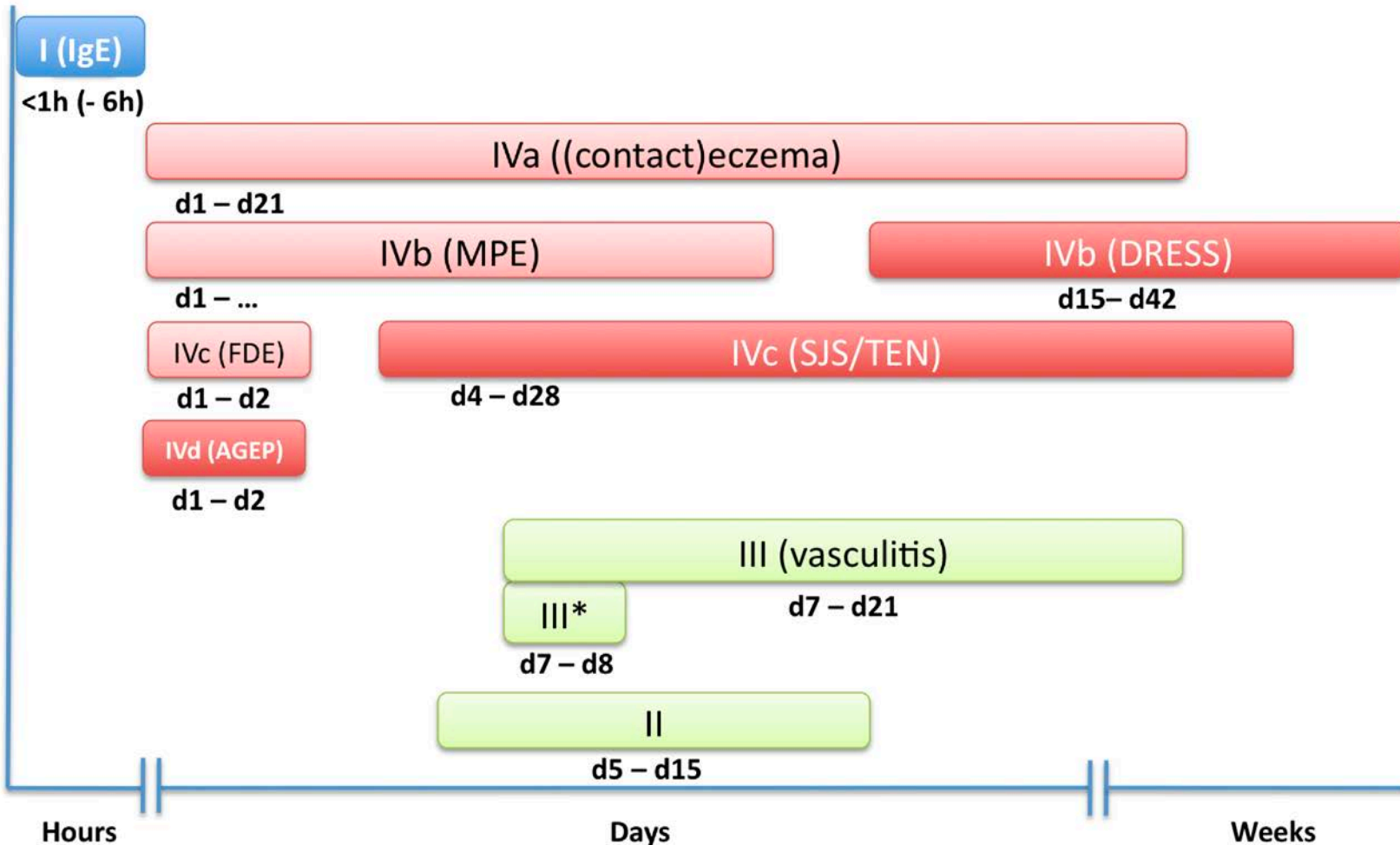
Drug	Cases related to the Drug
Abacavir	5
Allopurinol	19
Amoxicillin plus clavulanic acid	1
Amitriptyline	2
Atorvastatin	1
Aspirin	1
Captopril	1
Carbamazepine	47
Cafadroxil	1
Celecoxib	1
Chlorambucil	1
Clomipramine	1
Clopidrogrel	1
Codein phosphate	1
Cotrimoxazole / Cefixime	1
Cyanamide	1
Dapsone	4
Diaphenylsulfone	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
Spiroinolactone	1
Streptomycin	1
Strontium ranelate	2
Sulfalazine	10
Sulfamethoxazole	2
Tribenoside	1
Vancomycin	4
Zinosamide	1

Score	-1	0	1	2	Min.	Max.
Fever $\geq 38.5$ °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 <sup>a</sup>					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 $\geq 15$ 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 $\geq 3$ 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. <sup>a</sup>After 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 diagnostique 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)



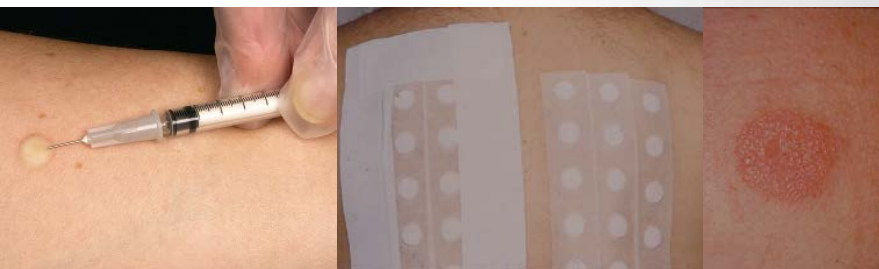
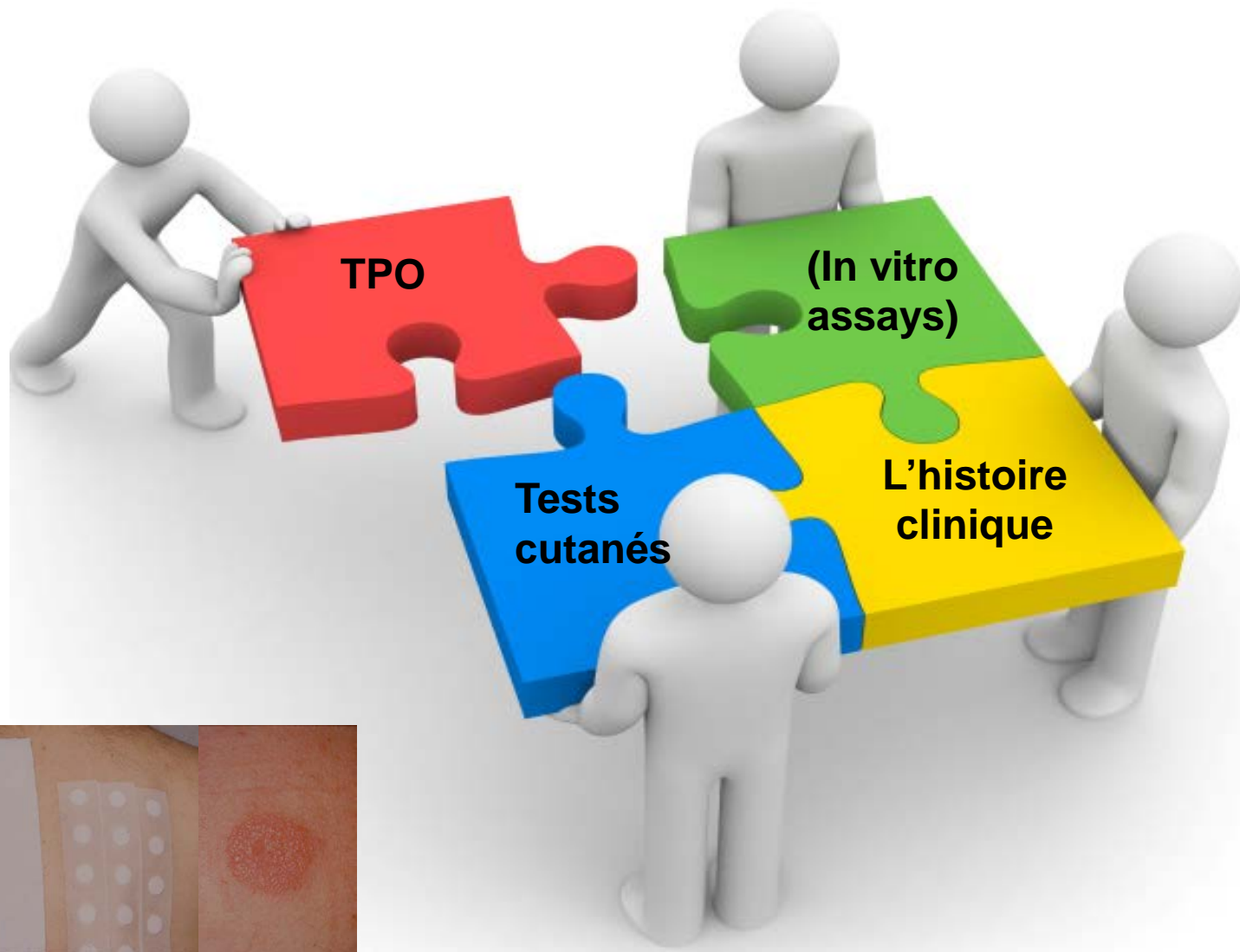
- Erythema infectiosum (5-ième maladie), ParvoB19
- Slapped-cheek syndrome → pancorporel (7-10j)

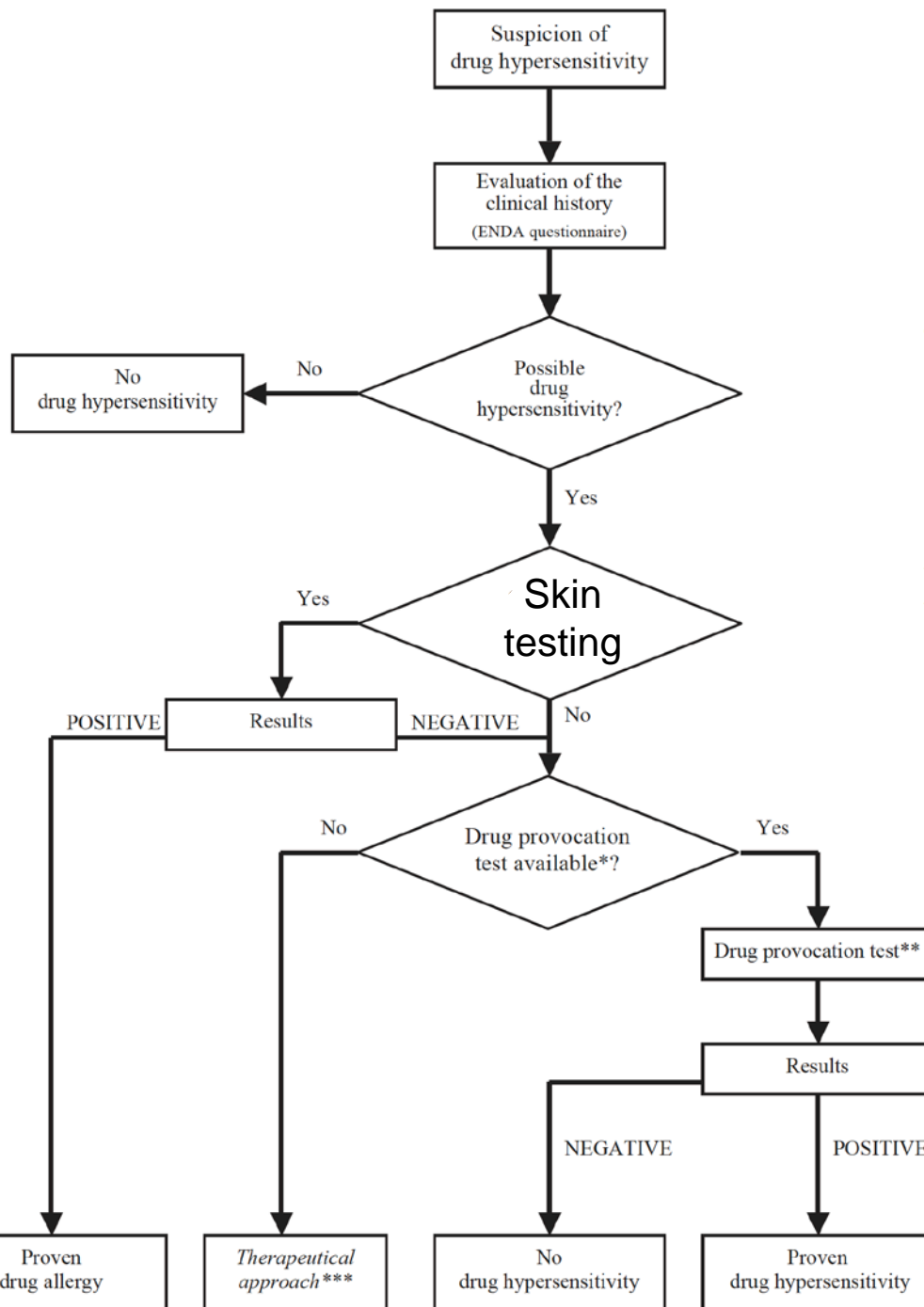


# Le bilan allergologique

- 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	$5 \times 10^{-5}$ mM	$5 \times 10^{-5}$ mM	NA
Minor determinant mixture	$2 \times 10^{-2}$ mM	$2 \times 10^{-2}$ 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 antibiotica<sup>1</sup>

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

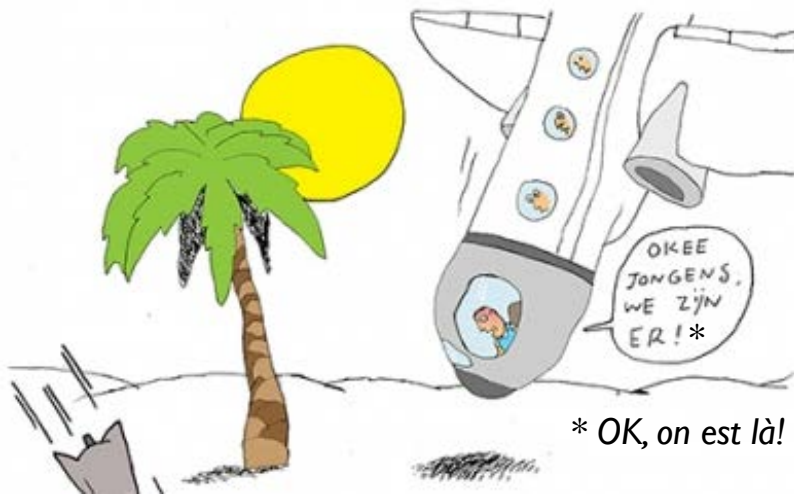
- Le but
  - Invalider (plutôt que valider) une allergie
  - Montrer les alternatives
- Les conditions:
  - Pas d'autres tests disponibles
  - Si le patient a vraiment besoin de ce médicament (ou classe)?
  - La sécurité doit être 'optimale'
  - Pas de contre-indications
- Le TPO
  - Informed consent
  - 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?



Merci de votre attention