

Allergies aux antibiotiques : aspects cliniques, explorations, conduite à tenir pratique

Angèle Soria

Service de dermatologie et allergologie, hôpital Tenon, APHP, Paris

Sorbonne-Université

Centre d'Immunologie et Maladies infectieuses, INSERM U 1135

angele.soria@aphp.fr



Allergie aux antibiotiques: épidémiologie

- Incidence globale des réactions allergiques aux antibiotiques (hors bêtalactamines): 1 et 3% dans la population générale
 - 1^{ers} ATBQ: bêtalactamines: 5 à 15% patients étiquetés allergiques à la pénicilline dans les pays développés
 - 2^{ème} ATBQ: sulfamides antibactériens: Bactrim[®]: 2 à 10% des patients
 - Autres ATBQ: FQ, macrolides, tétracyclines, glycopeptides

Hypersensibilités médicamenteuses

Type	Mécanisme immunologique impliqué	Délai apparition/prise ATBQ	Signes cliniques/tableau cliniques
Type I Hypersensibilité immédiate (HSI)	IgE MRGPRX2	<1 heure après le début du traitement	Urticaire superficielle/ Angio-œdème (ou urticaire profonde) Rhinite, Conjonctivite Troubles digestifs; Bronchospasme Choc anaphylactique
Type II Hypersensibilité par cytotoxicité	IgG, IgM	4 ^{ème} et le 5 ^{ème} jour du traitement	Cytopénies Anémies hémolytiques
Type III Hypersensibilité par dépôts de complexes immuns	Complexes immuns	15 à 21 jours du traitement	Alvéolites Vascularites Glomérulonéphrites Maladie sérique : fièvre, arthralgies, adénopathies et éruption cutanée+/-protéinurie (céfaclor chez 0,4- 0,5% des enfants et 1-2% des adultes traités par cet antibiotique)
Type IV Toxidermies	Lymphocytes T	Quelques heures à plusieurs semaines après le début du traitement	Exanthème maculo-papuleux Nécrolyse épidermique toxique/SJS Pustulose exanthématique aiguë généralisée Erythème pigmenté fixe DRESS syndrome Eczéma de contact (ATBQ topique)

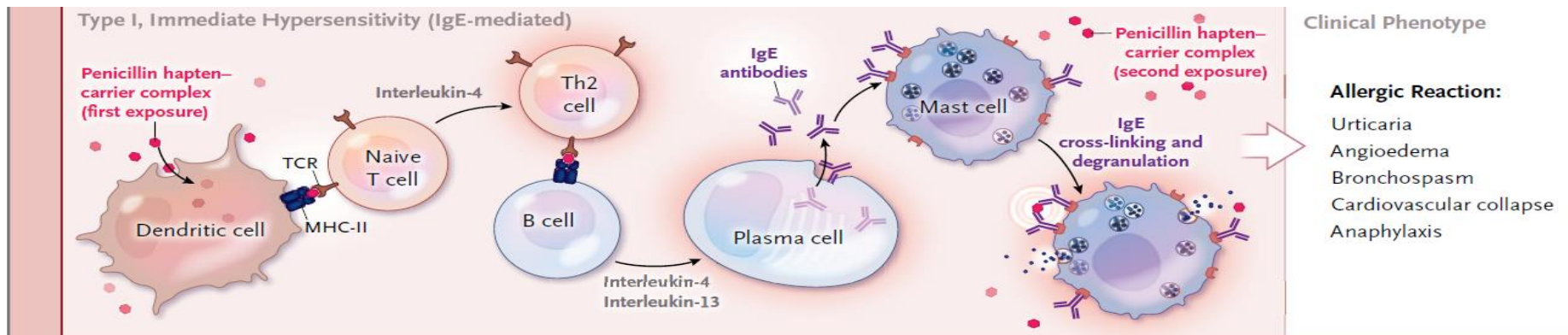
Réactions anaphylactiques

Anaphylaxie ATBQ: épidémiologie, physiopathologie

- Principalement les bêtalactamines
- Anaphylaxie aux pénicillines
 - 0,001% lors expositions parentérales
 - 0,0005 % lors expositions orales
- Moins d'anaphylaxie aux pénicillines
 - Molécules moins réactogènes
 - Modification des voies d'administration
 - En Angleterre: 1 seul décès attribuable à un choc à l'amoxicilline entre 1972 et 2007
- Physiopathologie
 - Majoritairement réactions IgE médiées ou mettant en jeu FcεRI
 - Rarement autres mécanismes immunologiques (MRGPRX2: vancomycine et FQ, système du complément, voie coagulation...)

Les mécanismes immunologiques des allergies sont mieux connus

1^{ère} exposition « silencieuse »



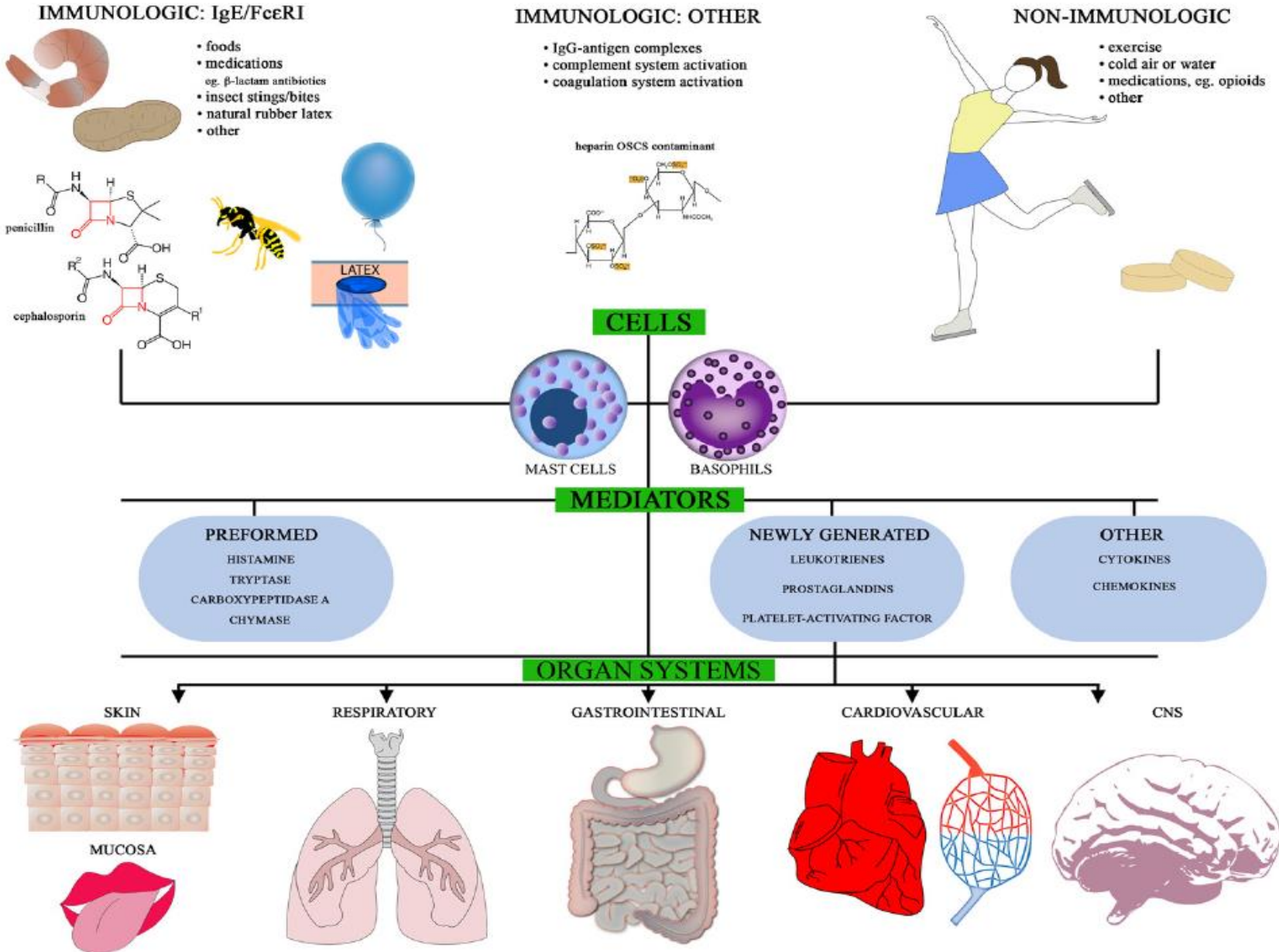
2^{ème} exposition symptomatique

En cas de ré-exposition manifestations cliniques plus rapides et souvent plus sévères

Mémoire immunitaire: à vie

MECHANISMS AND TRIGGERS

Simons JACI 2009



Anaphylaxie: clinique et délai

- Manifestations cliniques: Urticaire superficielle, angio-œdème, rhinorrhée, conjonctivite, troubles digestifs, bronchospasme, choc anaphylactique
- Délai **COURT** entre le début symptômes et l'exposition au médicament < 2heures
- Résolution spontanée rapide en quelques heures (<24 heures)

Classification de Ring et Messmer (N Engl J Med 1957)

Grade	Peau et muqueuses	Gastro-intestinal	Respiratoire	Cardio-vasculaire
I	Erythème localisé ou généralisé Urticaire Œdème	Aucun	Aucun	Aucun
II	Idem	Nausées	Toux Dyspnée	Tachycardie > 30% Hypotension (= chute systolique > 30%)
III	+/-	Vomissements et/ou diarrhée	Bronchospasme Cyanose	Choc (= PA systolique < 80mmHg et pouls > 100 bpm en l'absence de β-bloquant)
IV	+/-	+/-	Arrêt respiratoire	Arrêt circulatoire

Anaphylaxie: définition de Sampson

Anaphylaxie = 1 des 3 critères

1- **Atteinte cutanée et/ou muqueuse** aiguë (urticaire, flush, œdème labial, langue, luette)

Et au moins 1 autre manifestation parmi:

- **Atteinte respiratoire** (dyspnée, respiration sifflante, bronchospasme, stridor, hypoxémie)
- **Hypotension** ou défaillance d'organes secondaires à une hypoperfusion

2. Deux ou plusieurs des manifestations suivantes qui se produisent rapidement après l'exposition à un allergène probable (minutes à plusieurs heures)

- **Atteinte cutanée et/ou muqueuse**
- **Atteinte respiratoire**
- **Hypotension** ou défaillance d'organes secondaires à une hypoperfusion
- **Troubles digestifs** (douleurs abdominales, vomissements)

3. **Hypotension** après exposition à un allergène connu de le patient (minutes à plusieurs heures)

- Nourrissons et enfants: TA basse systolique (spécifique à l'âge) ou diminution supérieure à 30% de la TA systolique
- Adultes: TA systolique inférieure à 90 mm Hg ou supérieure à 30% de diminution par rapport au niveau de référence de cette personne

Anaphylaxie: clinique: signes cutanés au 1^{er} plan

- Urticaire aigue superficielle +/-
- Angioedème= urticaire profonde
- Exanthème rapidement résolutif
- Angioedème
- Prurit palmo-plantaire, scalp, OGE

Urticaire aiguë

- Fréquente:
 - entre et 20 % de la population présenterait au moins un épisode d'urticaire aiguë au cours de sa vie (Zuberbier et al., 2010)
- **Facteurs favorisants:**
 - Contexte infectieux: 28 et 62% (Zuberbier, 2003)
 - infections virales (mononucléose infectieuse, hépatites A, B, C, infections à VIH, CMV, à coxsackies, à parvovirus B19...)
 - bactériennes (campylobacter jéjuni, borreliose...)
 - parasitoses digestives (borréliose, anguillulose, ankylostomiase, ecchinococcose, bilharziose, taeniasis, distomatose, trichinose, toxocarose...)
 - Prise de médicaments : AINS, aspirine (inhibition COX1), pénicillines, PCI
 - Association infections/prise médicamenteuse
 - Pas de facteur déclenchant retrouvé : non exceptionnel

L'urticaire est un symptôme fréquent liée à une activation mastocytaire

Aspect clinique identique: 2 maladies dont le pronostic est très différent

Urticaire aigue non allergique



Très fréquente
Non immunologique
Favorisée par: un état inflammatoire, une prise
médicamenteuse (AINS, aspirine, codéine...), un
stress...

PAS DE DANGER

Evolution possible vers l'urticaire chronique

**Pas de bilan particulier ni
d'explorations allergologiques**

Examen clinique
Traitement antihistaminiques

Urticaire aigue allergique



Rare
Liée à des IgE dirigées contre un antigène
-Alimentaire,
-Médicamenteux
-Venin hyménoptère
-Protéines du latex

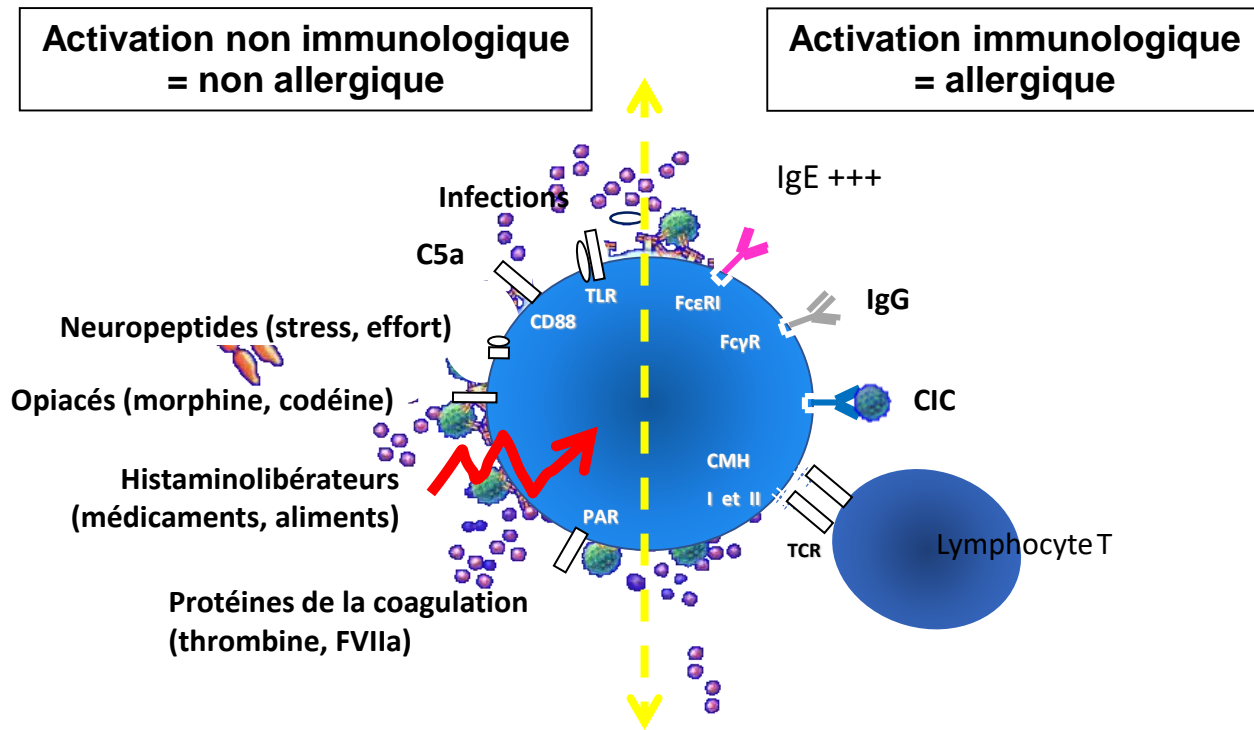
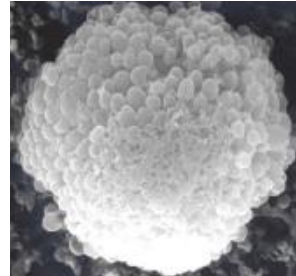
Rarement isolée: toux, gêne respiratoire,
douleurs abdominales, sensation de malaise,
arrêt cardio-respiratoire

Risque : ANAPHYLAXIE

Bilan allergologique

Trousse d'urgence
Eviction allergène (carte allergie)

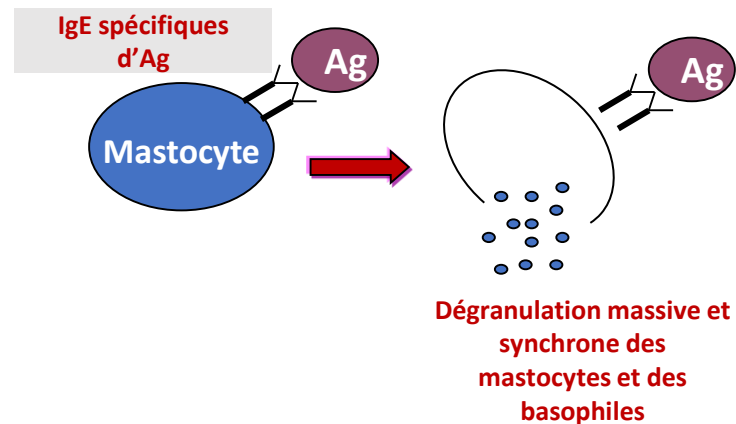
Activation mastocytaire



Altrichter PLoS One 2011, Hide N Engl J Med 1993, Berard Ann Dermatol Venereol 2003

Quand suspecter une urticaire aigue allergique médicamenteuse?

Urticaire aigue allergique



3 CONDITIONS INDISPENSABLES

- **Allergène en cause** : médicament (souvent connu par le patient)
- **Délai rapide** entre contact avec l'allergène et la réaction allergique < 2h
- **Évolution rapidement résolutive** à l'arrêt de l'exposition à l'allergène < 24 heures

Démarche diagnostique en cas de suspicion d'anaphylaxie aux antibiotiques

Entre 4 et 6 semaines après l'épisode aigu (risque de faux négatifs)
Arrêt des antihistaminiques, anxiolytiques au moins 5 jours avant les tests.
En milieu hospitalier

Clinique : molécule
(délai début symptômes/exposition à l'antibiotique)

- 3 CONDITIONS INDISPENSABLES**
- **Allergène en cause** : médicament (souvent connu par le patient)
 - **Délai rapide** entre contact avec l'allergène et la réaction allergique < 2h
 - **Évolution rapidement résolutive** à l'arrêt de l'exposition à l'allergène < 24 heures

Biologie
en phase aiguë
(tryptase)

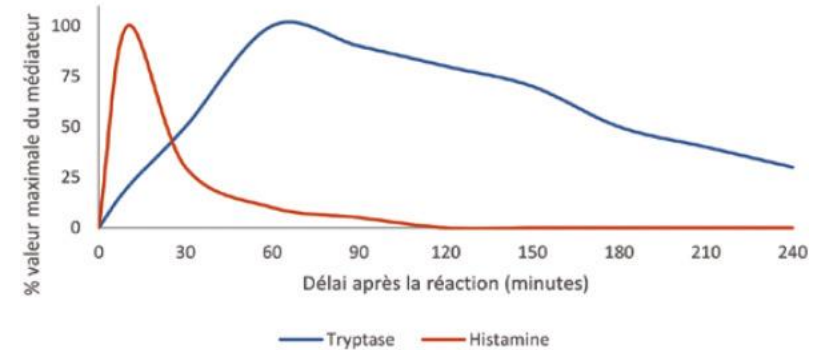
Exploration allergologique
Prick tests/IDR si négatifs
Réintroduction en hospitalisation

Anaphylaxie: quels examens biologiques?

PHASE AIGUE

- **Histamine plasmatique**
 - Prélèvement de 5 min à 30-120 min
- **Tryptase sérique**
 - 1h à 2h après la réaction
 - Taux > 12 µg/l - Dégranulation uniquement des mastocytes (tissulaires)
 - Taux > 25 µg/l - Mécanisme immunologique, le plus souvent IgE

Cinétique des médiateurs



A DISTANCE

Tryptase sérique

Pas d'indication en routine

- au dosage des IgE spécifiques en cas anaphylaxie en routine (sensibilité et spécificité moindres que les tests cutanés)
- aux tests d'activation des basophiles (positifs si > 4% de basophiles CD63+ en ICS): tests fonctionnels mais délicats d'interprétation

Table 17: Clinical evidence profile: serum specific IgE – beta-lactam antibiotics, neuromuscular blocking agents, chlorhexidine

Number of studies	Study designs	N	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Sensitivity – range, median (95% CI)	Specificity – range, median (95% CI)	ppV – range, median (95% CI)	NPV – range, median (95% CI)	Quality
Serum IgE (for beta-lactams)											
11	Cohort, case-control and case series	1624	serious risk of bias ^a	serious inconsistency ^b	no serious indirectness	very serious imprecision ^c	Range 30–85%, median 54% (33–73%)	Range 54–100%, paired median 76% (67–83%)	Range 32–95%, paired median 32%	Range 42–98%, paired median 89%	VERY LOW

Anaphylaxie : les tests cutanés

Prick tests

- Objectifs : éliminer une réaction anaphylactique
 - **Prick tests et tests intradermiques (médicaments injectables uniquement)**
 - Lectures immédiates à 20 minutes
- Risques: réactions systémiques pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique
 - Effectués à l'hôpital
 - Proximité d'une réanimation
 - Équipes entraînées
- Pour les bêtalactamines:
 - Spécificité excellente de l'ordre de 97 à 99%
 - Sensibilité plus difficile à déterminer
 - Un test négatif n'élimine pas une allergie

Tests intradermiques

Référence: réintroduction de l'ATBQ testé négativement à dose thérapeutique en hospitalisation

Anaphylaxie : les tests de réintroduction

- Uniquement si les tests cutanés sont négatifs
- **Gold standard**
- En hospitalisation
- En simple aveugle contre placebo

Objectifs de la réintroduction

- Lever la contre-indication à une classe médicamenteuse si le patient n'est pas allergique
- Avoir une ou plusieurs alternatives thérapeutiques dans la même classe (betalactamines)

Homme 55 ans

- prurit palmo-plantaire, hypotension, malaise, perte connaissance, érythème généralisé
- 5 minutes après prise concomitante d'**amoxicilline** et de **paracétamol**

Test Amox positif



- Bilan allergologique
 - Prick tests et tests intradermiques amoxicilline et paracétamol
 - Tests paracétamol négatifs
 - Prick test dilué positif pour l'amoxicilline

Choc anaphylactique amoxicilline

- Contre-indication bêta-lactamines sauf **ceftriaxone et cefpodoxime testées négativement et réintroduites sans réaction en HDJ**

**Prick test 1/1000^e amox
Lecture à 20 minutes**

Les toxidermies

Les toxidermies: types et épidémiologie

- Les toxidermies sévères sont attribuées aux ATBQ dans $\frac{1}{4}$ à $\frac{1}{2}$ des cas
- Étude américaine a montré une incidence annuelle calculée/millions d'habitants
 - De 8,61 à 9,69 cas de SSJ
 - De 1,46 à 1,84 cas de SSJ/TEN
 - De 1,58 à 2,26 cas de TEN

sévérité

Toxidermies sévères

- Nécrolyse épidermique toxique (NET ou syndrome de Lyell)/ syndrome de Stevens-Johnson
- DRESS syndrome

Toxidermies potentiellement sévères

- Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)
- Erythème pigmenté fixe bulleux généralisé

Autres toxidermies non sévères

- Exanthème maculo-papuleux (la plus fréquente)
- Erythème pigmenté fixe (EPF)
- SDRIFE

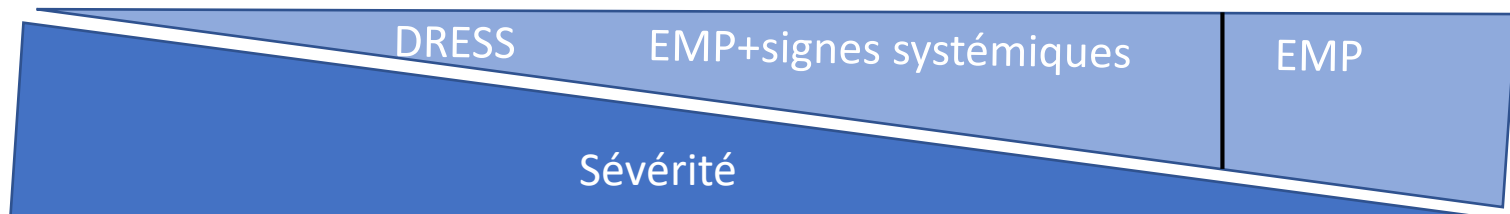
Toxidermies: quels enjeux?

- En faire le diagnostic: polymorphisme et présentation atypique, manifestations associées
- Identification de la molécule imputable pour arrêt précoce du médicament si signe de gravité

Toxidermies: les plus fréquentes: l'exanthème maculo-papuleux

- 50 et 95% des toxidermies
- Clinique, biologie et histologie: non spécifiques parfois hyperéosinophilie, cytolyse...
- Parfois indissociable d'une éruption virale
- Délai de survenue: entre 5 à 21 jours (10 jours en moyenne)
- Guérison: 1 à 3 semaines +/- desquamation
- Généralement pas signe de gravité, mais **parfois DRESS débutant**

Probable spectre de gravité continu entre MPE+SS et DRESS



Médicaments inducteurs d'EMP

Médicaments « à risque » d'EMP:

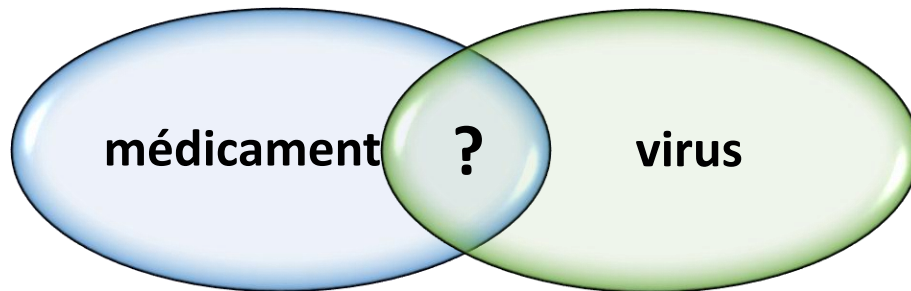
Antibiotiques : bêtalactamines (en particulier les aminopénicillines) et les sulfamides antibactériens

Anticomitiaux

AINS

Allopurinol

EMP médicamenteux et EMP viral : comment les différencier?



Liens entre virus et médicaments décrits depuis 1960

- EMP sous pénicilline A lors de la primo-infection à Epstein Bar virus (EBV)
- EMP sous cotrimoxazole (Bactrim®) au cours du VIH

- Pas de caractéristiques cliniques, biologiques ou histologiques permettant de les distinguer
- EMP médicamenteux: 50 et 95% des toxidermies

Primo-infection EBV et pénicillines

- Interactions complexes EBV/pénicillines
- Toxidermie non exceptionnelle (30 à 50% cas)

EMP à l'amoxicilline et primo-infection EBV : est-ce de l'allergie?

- 10 patients PI EBV et un EMP amoxicilline ou Amox/Ac clavulanique
- **4/6 explorés** sont allergiques vrais à la amoxicilline ou Amox/Ac clavulanique



Figure 1 Amoxicillin rash in a patient with infectious mononucleosis (patient 4). The cutaneous eruptions developed a

Patient	Age (years)	Gender	Culprit drug	LTT results	Prick test results	Intradermal test results	Patch test results
1	15	female	amoxicillin/clavulanic acid	Negative	Negative	PPL 1:100 and 1:10 Positive	Not performed
2	19	female	amoxicillin	Negative	Negative	MDM undiluted Positive	Not performed
3	29	female	amoxicillin/clavulanic acid	Negative	Negative	PPL 1:10 Positive	Not performed
4	23	male	amoxicillin/clavulanic acid	Negative	Negative	MDM 1:100 and 1:10 Positive	Not performed
5	35	male	amoxicillin/clavulanic acid	Negative	Negative	Negative	Negative
6	24	female	amoxicillin/clavulanic acid	Negative	Negative	Negative	Negative
7	21	male	amoxicillin	Negative	Not performed	Not performed	Not performed
8	20	female	amoxicillin/clavulanic acid	Negative	Not performed	Not performed	Not performed
9	16	male	amoxicillin/clavulanic acid	Negative	Not performed	Not performed	Not performed
10	27	male	amoxicillin/clavulanic acid; cefixime	Positive: cefixime	Not performed	Not performed	Not performed

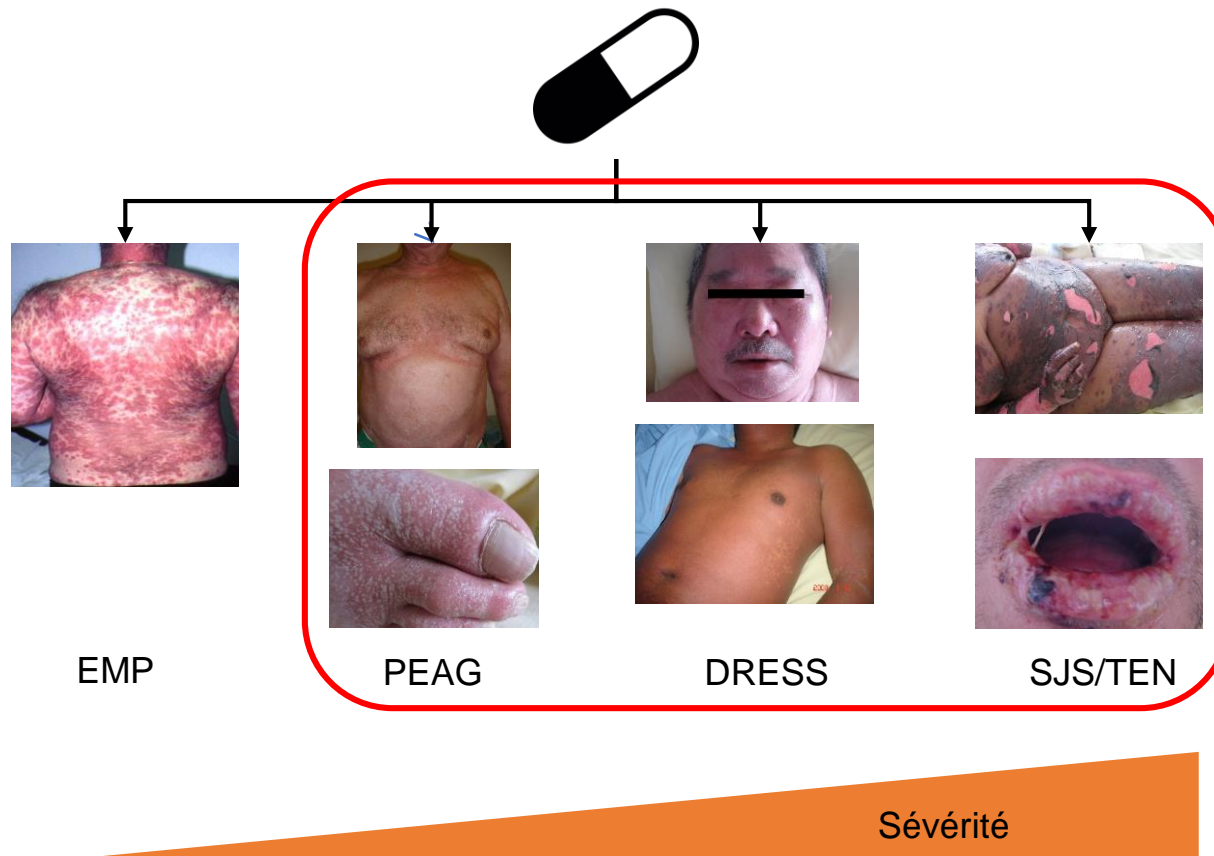
EMP à l'amoxicilline et primo-infection EBV

221 enfants avec PI EBV /120 (54.3%) traités par ATBQ pendant PI EBV

- EMP chez 41 enfants (**18.6%**)
 - 20 (16.6%) traités par ATBQ (aminopenicillines: 72.5%)/ 21 (20.8%) sans ATBQ ($p = 0.43$)
- 20 enfants EMP pendant PI EBV + ATBQ
 - 10 refus explorations allergologiques, et 5/10 récurrence EMP après prise ATBQ
 - 3/10 EMP Amoxicilline-Ac clavulanique

	Patients		Oral provocation test			
	antibiotic treatment	developing rash with antibiotics	positive	negative	could not be performed	could not be performed but rash was reported after suspected drug reuse after infection
<i>Males</i>	81 (67.5%)	14 (70%)	3 (100%)	5 (71.4%)	6 (60%)	4 (80%)
<i>Drugs</i>						
Penicillins	99	10				
Amoxicillin-clavulanate	80	10	3	3	4	4
Ampicillin-sulbactam	7	–	–	–	–	–
Penicillin	11	–	–	–	–	–
Piperacillin-tazobactam	1	–	–	–	–	–
Cephalosporins	16	5				
Cefuroxime	4	2	–	–	2	–
Ceftriaxone	4	1	–	–	1	–
Cefdinir	2	1	–	1	–	–
Cefixime	2	–	–	–	–	–
Cefaclor	1	–	–	–	–	–
Cefepime	1	–	–	–	–	–
Cefotaxime	1	1	–	–	1	–
Cefprozil	1	1	–	–	1	1
Macrolides	4	3				
Clarithromycin	4	3	–	3	–	–
Other						
Clindamycin	1	1	–	–	1	–
Total	120	20	3	7	10	5
Patient age (median), years	5.33	2.69	3.77	1.57	4.21	2.48

Les toxidermies graves



THE GLOBAL EPIDEMIOLOGY OF SEVERE CUTANEOUS ADVERSE DRUG REACTIONS

COMMON OFFENDERS

Allopurinol (highest single offending agent in Europe, China and USA) · Aromatic anticonvulsants (phenytoin, carbamazepine, lamotrigine and phenobarbital) · Anti-infectives (co-trimoxazole, quinolones and cephalosporins) · Sulphonamides · Oxycam NSAIDs

HLA allele frequency: **HLA-B*57:01** (abacavir) · **HLA B*58:01** (allopurinol) · **HLA B*15:02** (carbamazepine)

USA

SJS 7/million **TEN** 1.8/million
SSLR 0.02% per course of cefaclor
DRESS 1-4/10000 aromatic anticonvulsant doses
5-10% · **1-4%** · **<1%**
 HIV population 1-2/1000 SCAR
 Common offenders and Antiretroviral SCAR e.g. abacavir
 New anticancer drugs e.g. BRAF inhibitors

EUROPE

Largest datasets available (EuroSCAR, RegiSCAR)
SJS 1.2-6/million **TEN** 0.4-1.2/million
DRESS 1-4/10000 aromatic anticonvulsant doses
AGEP 0.35-1/million
5-10% · **1-4%** · **<1%**
 Majority common offenders

INDIA

SJS/TEN > DRESS 0-9/100000
11-20%* · **11-20%** · **5-10%**

CHINA

SJS 6/million **TEN** 2/million
DRESS 1/million
<1% · **11-20%** · **5-10%**
 Major common offenders

SOUTH AMERICA

Brazilian study reflects common offenders
DRESS more common than **SJS**
5-10% · **1-4%** · **<1%**

AFRICA

Very limited prevalence data
<1% · **5-10%** · **<1%**
 Major disease burdens HIV and TB
HIV SCAR 2/1000
 Common offenders anti-tuberculous agents, nevirapine and sulfonamide antibiotics

THAILAND / MALAYSIA

SJS/TEN > DRESS
5-10%* · **11-20%** · **11-20%**

* High prevalence of HLA-B*57:01 refers to Northern Thailand and Northern India only with intermediate percentages or <1% prevalence reported in other regions.

Pustulose Exanthématique Aigue Généralisée: PEAG

Sidoroff et al. Br J Dermatol 2007

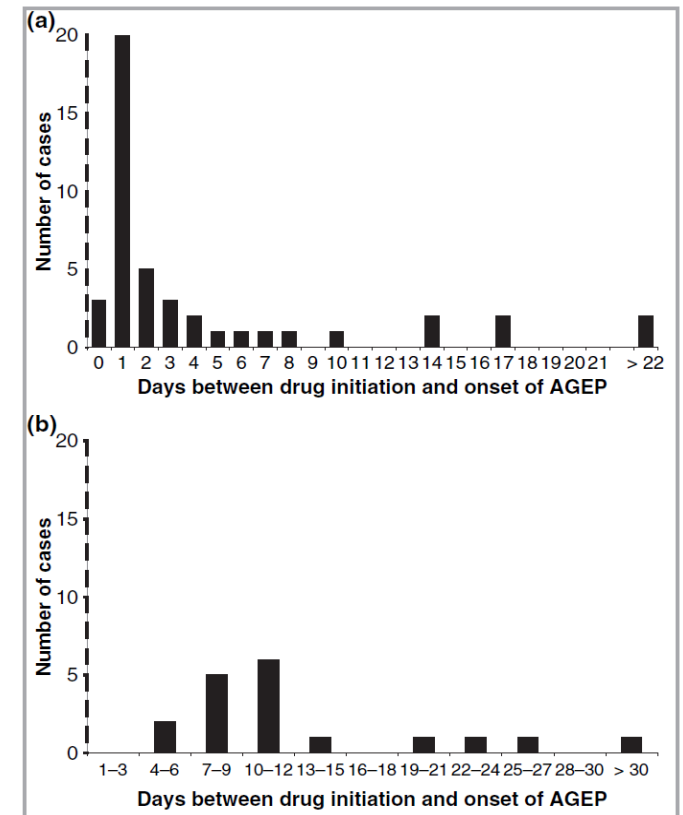
- **Incidence:** évaluée à 1 à 5 cas /million d'habitant/an
- **Age moyen de survenue :** entre 40,8 et 56 (existe chez l'enfant)
- **Ratio homme/femme:** 0,8

CLINIQUE

- Eruption de **pustules sur un érythème** de fond parfois œdémateux
- Atteinte initialement des **grands plis**
- **Fièvre et asthénie**
- Apparition brutale
- Atteinte muqueuse dans 20% des cas
- Délai d'apparition entre 2 et 3 jours avec des écarts allant de 1 à 5 jours

GRAVITE POTENTIELLE

- Atteinte viscérale possible (foie, rein, poumon), 17.2% (10/58)



Médicaments inducteurs de PEAG

Médicaments identifiés « à risque » de PEAG:

Antibiotiques: pristinamycine, ampicilline,
fluoroquinolones, sulfamides antibactériens

Hydroxychloroquine, diltiazem

Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS

- **Epidémiologie:**

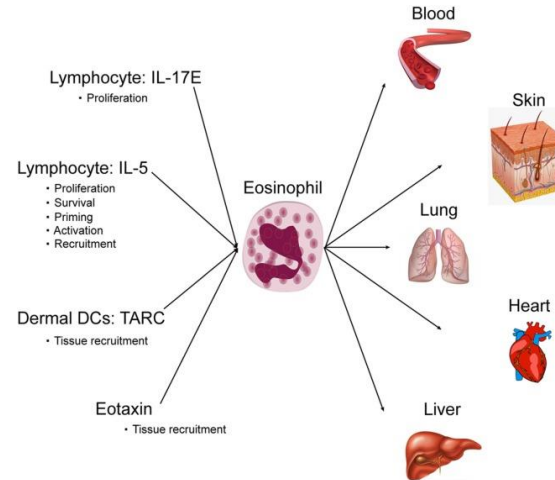
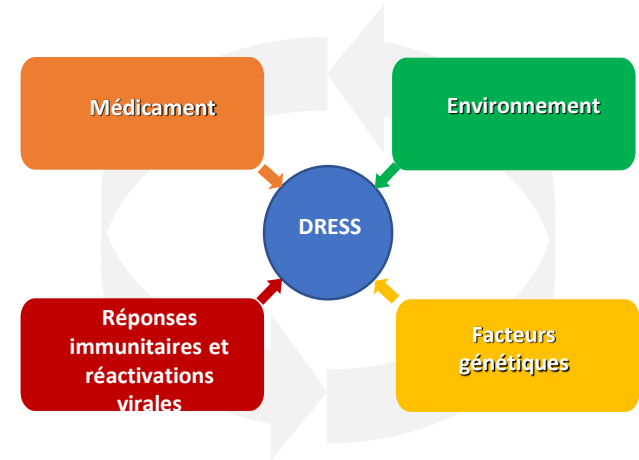
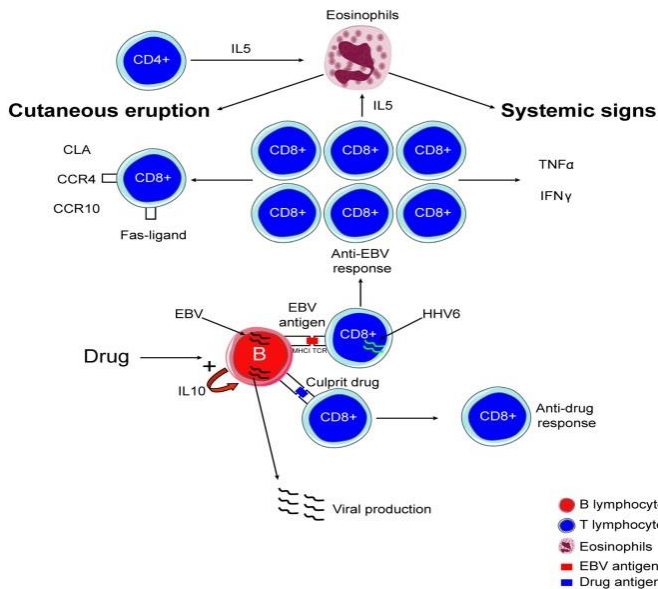
- Incidence inconnue
- Incidence estimée entre 1/1000 et 1/10000 avec les anti-épileptiques
Gennis Am J Med 1991

- **Facteurs génétiques favorisants:** plus fréquent chez les asiatiques

- HLA-B*5801: Allopurinol
- HLA-A*3101: Carbamazépine (population japonaise)
- Étude Taïwanaise: 100% patients DRESS allopurinol sont HLA-B*5801 contre 15% patients tolérant allopurinol

Hung et al. Proc Ntle Acad Sci USA 2005

DRESS et physiopathologie



Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS

- Délai de 2 à 6 semaines après initiation du traitement
- Altération de l'état général: hyperthermie et contexte pseudo-grippal: arthralgies, myalgies...

Diagnostic positif: atteinte de la peau+ 2 atteintes viscérales

➤ GRAVITE POTENTIELLE: Mortalité globale 10%

Présentations dermatologiques du DRESS: non spécifiques

Cacoub 2011 (méta-analyse 172 patients)

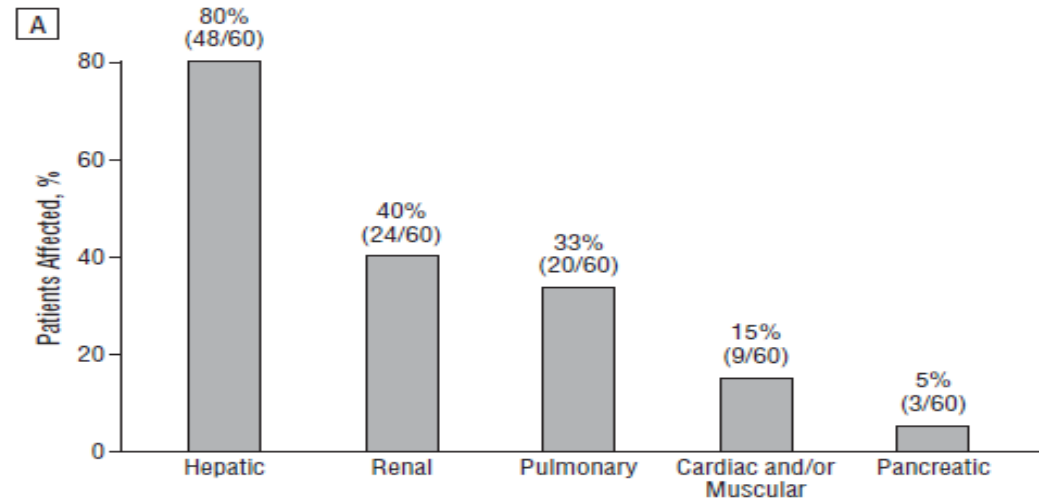
- 5/172 pas d'atteinte cutanée (3/5, score regiSCAR <2)
- Pas de lien statistique entre l'éruption cutanée et score regiSCAR >4
- **Pas de caractère particulier de l'éruption**
- **Œdème facial (très évocateur) mais présent 1/3 cas**

Chen 2010 (60 patients)

- 29/60 (48%) atteinte au moins 1 muqueuse (bouche)
- Desquamation (12%)
- Lésions bulleuses ou purpuriques (10%)

Atteinte viscérales au cours du DRESS

- Hépatiques
cytolyse le plus souvent, cholestase (souvent avec la dapsonne)
- Rénales
allopurinol reste le plus fréquent :
FDR: âge et insuffisance rénale chronique
- Pulmonaires
SDRA, syndrome interstitiel, pleurésie.
LBA: pas toujours des éosinophiles



Critères diagnostiques rétrospectifs de DRESS

Table 2 Scoring system for classifying HSS/DRESS cases as definite, probable, possible or no case

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	J	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

- Critères de RegiScar:
 - Aucun obligatoire
 - Calcul score final
 - < 2 : exclu
 - 2-3: possible
 - 4-5: probable
 - > 5 : certain

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.

Médicaments inducteurs de DRESS

- **Anti-épileptiques**
 - Amines aromatiques: Phénobarbital, Carbamazépine, Phénytoïne
 - Lamotrigine
- **Allopurinol**
- **Minocycline**
- **Sulfamides** (sulfasalazine, salazopyrine, sulfamides antibactériens)...
- **Bétalactamines**
- **Inhibiteurs de la pompe à protons**
- Autres: Ranelate de strontium (Protelos), AINS...

Syndrome de Stevens-Johnson/Nécrolyse toxique épidermique SSJ/NET

- Incidence du SSJ et NET : 2 cas /million d'habitants/par an en Europe
- **Facteurs génétiques favorisants**: dans certains pays asiatiques (Taïwan), prévalence de certains allèles HLA
 - HLA-B*5801: Allopurinol (Chinois Han et européens)
 - HLA-B*1502: Carbamazépine (Chinois Han)
- VIH+ : incidence 10 à 100 fois plus élevée
- **Nécrose aigue épidermique**
 - SSJ < 10% de surface corporelle décollée**
 - NET > 30%**
 - 10% à 30%: Sd de chevauchement SSJ/NET**
- Atteintes viscérales possibles: pulmonaires, rénales, hépatiques et digestives => **nécrose des épithéliums**

SSJ/NET: facteurs de risque et pronostic

- **Facteurs de risque:**
 - 5% des patients sont VIH+
 - radiothérapie
 - maladies systémiques
 - prédisposition génétique et allèles prédisposant bien connus pour certains médicaments et dans certaines populations (asiatiques)
- **Evolution:**
 - **NET: 30 à 50% de mortalité**
 - **SSJ: 5% à 10% de mortalité**
 - **Mortalité globale en France en 2002 des SSJ/NET : mortalité globale: 23% à 6 semaines et 34% à un an**

Clinique

Délai de survenue: 4 à 28 jours après initiation **nouveau médicament**

- Altération de l'état général souvent au 1^{er} plan
- Hyperthermie
- Asthénie
- Douleurs muqueuses, cutanées
- Etat pseudo-grippal

Médicaments et facteurs inducteurs de SSJ/NET

- **Médicaments à haut risque** chez adulte (cas témoins)

Sulfamides antibactériens , Sulfasalazine

Allopurinol

AINS: Oxicams

Anti-épileptique: Carbamazépine, Phénytoïne, Phénobarbital, Lamotrigine

IPP: Pantoprazole

- **Médicaments à haut risque** chez l'enfant (cas témoins)

Anti-épileptiques

Antibiotiques

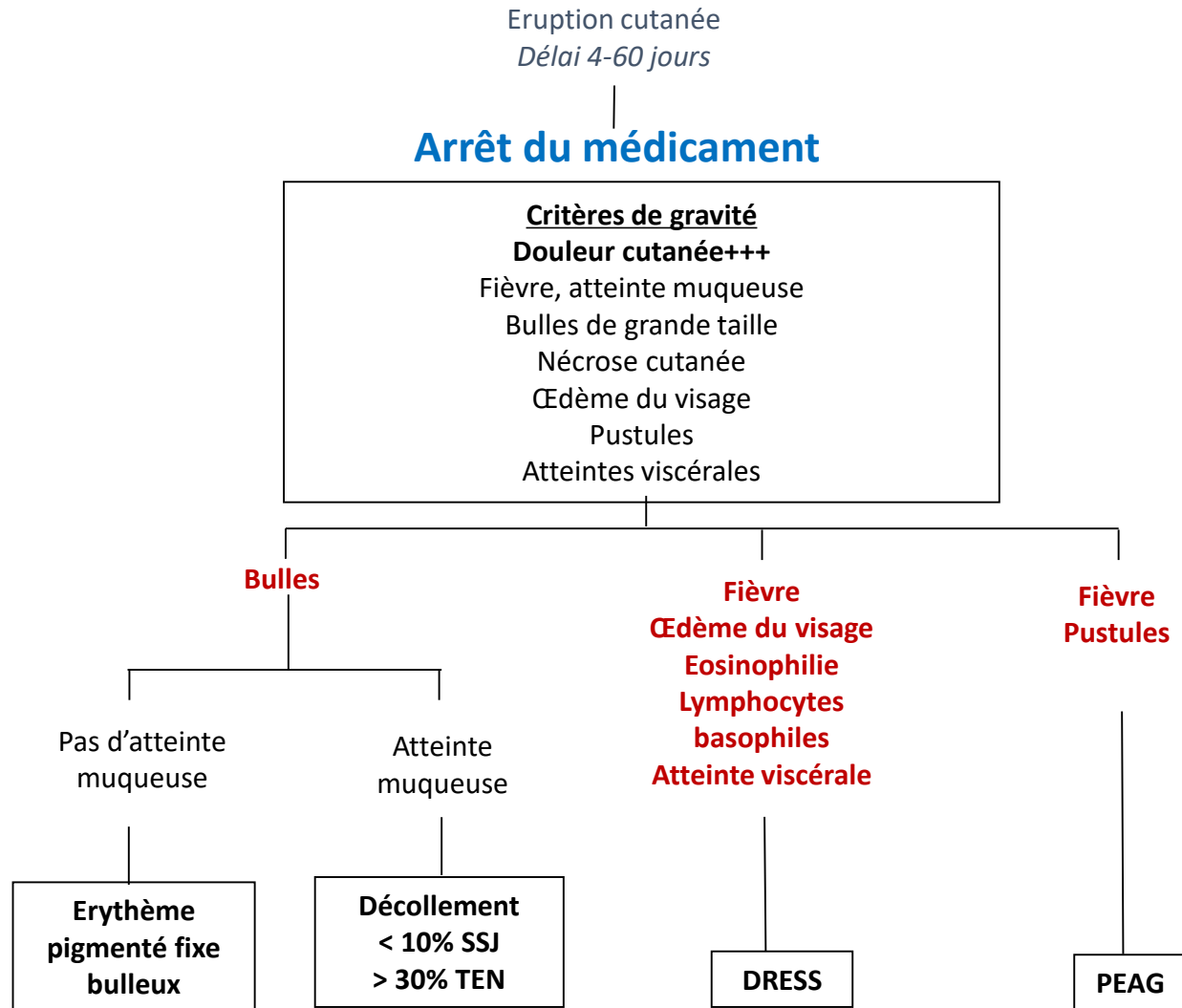
Paracétamol

- 10% des cas aucun médicament retrouvé
- Autres facteurs : *Mycoplasma Pneumoniae*, Coxsackie virus A6

Erythème Pigmenté fixe bulleux généralisé

- Pas de signe généraux
- Délai < 48 heures
- Bulles de grande taille, macule pigmentée
- Parfois large décollement
- Réintroduction du médicament causal = extension décollement
- Forme étendue = Pas de différence significative de mortalité SSJ/TEN

Devant une toxidermie: quels signes cliniques doivent alerter et faire évoquer une toxidermie grave?



Transfert en service spécialisé

Quels sont les critères de gravité biologiques devant une toxidermie?

- Hyperéosinophilie $> 1500/\text{mm}^3$ ou $> 10\%$
- Cytolyse Hépatique $> 2\text{N}$, cholestase avec PAL $> 1,5\text{N}$
- Insuffisance rénale organique Na^+/K^+ urinaire > 1
- Altération des gaz du sang, élévation de la troponine, Sd interstitiel radio poumons

Démarche diagnostique en cas de toxidermie aux antibiotiques

Au moins 6 semaines après la guérison
En cas de DRESS ou atteinte sévère après disparition totale des lésions cutanées et/ou de l'hyperéosinophilie et des défaillances d'organes
En milieu hospitalier

Clinique (délai /imputabilité)

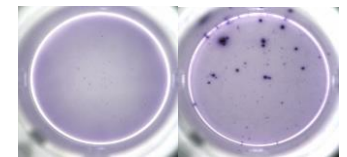
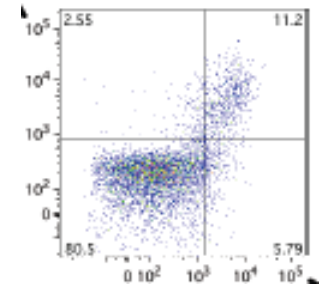
Biologie : en fonction des défaillance d'organes en phase aigue

Exploration allergologique
Patch tests+/-IDR
lectures retardées
Réintroduction en hospitalisation

Toxidermies: quels examens biologiques?

Aucun test validé actuellement pour l'exploration des toxidermies

- **Test de prolifération des lymphocytes (TTL)**
 - Traceur radiomarqué/cellules T mémoires
 - Sensibilité 33-78% et spécificité 8-100% (**93% pour les bêta-lactamines**)
 - Sensibilité faible pour SJS/TEN
- **Cytométrie de flux**
 - Dosage de cytokines
- **Elispot IFN-gamma**
 - Stimulation des LT mémoires spécifiques du médicament sur PBMCs
 - Mesure de la sécrétion d'IFN-gamma produit
 - Sensibilité 91%, spécificité 95% pour l'amoxicilline



Comment faire le diagnostic de toxidermie?

Les explorations allergologiques

Patch tests

- Batteries standardisée et produits personnels
- Pose 2j
- Lectures entre J2 et J7

Prick test, test ID : lecture tardive: J1 et J3 :
toxidermies (médicaments injectables)

Si les tests cutanés sont négatifs dans les toxidermies non sévères **réintroduction à doses thérapeutiques des molécules testées négativement** = GOLD STANDARD

En cas de toxidermies sévères: prise en charge dans des centres spécialisés pour réintroduction (alternatives/séquentielles)

Patch tests

Toxidermies : les tests cutanés

- Objectifs: reproduire expérimentalement la toxidermie de façon localisée lors du contact de la peau avec l'allergène

Patch tests

Patch tests

- Batteries standardisée et produits personnels
- Pose 2j
- Lectures entre J2 et J7

Prick test, test ID (si patch tests négatifs): lecture tardive: J1 et J3 : toxidermies (médicaments injectables)

En cas de toxidermies sévères: prise en charge dans des centres spécialisés pour réintroduction (alternatives/séquentielles)

- Pour les bêtalactamines:
 - VPN des patch tests 95,2% pour les bêta-lactamines et à 98.3% pour l'amoxicilline
 - Sensibilité 60 à 100% pour les bêtalactamines tests fréquemment positifs: cotrimoxazole, pristinamycine
 - VPN non connues pour les autres antibiotiques

Tests intradermiques

Référence: réintroduction de l'ATBQ testé négativement à dose thérapeutique en hospitalisation

Toxidermies : les tests de réintroduction

- Uniquement si les tests cutanés sont négatifs
- **Gold standard**
- A doses fractionnées
- Dans les toxidermies sévères: uniquement si traitement indispensable

Objectifs de la réintroduction

- Lever la contre-indication à une classe médicamenteuse si le patient n'est pas allergique
- Avoir une ou plusieurs alternatives thérapeutiques dans la même classe (betalactamines)

En pratique...

- Difficulté de distinguer à posteriori une allergie immédiate ou retardée
- Pour les bêtalactamines, souvent notion floue «d'allergie à la pénicilline» datant de l'enfance sans précision concernant la molécule, le délai ou le tableau clinique présenté car non exploré
- L'interrogatoire permet en général de distinguer les tableaux sévères: choc anaphylactique ou toxidermies bulleuses (hospitalisation)

Ce qu'il faut retenir sur les allergies médicamenteuses/ATBQ

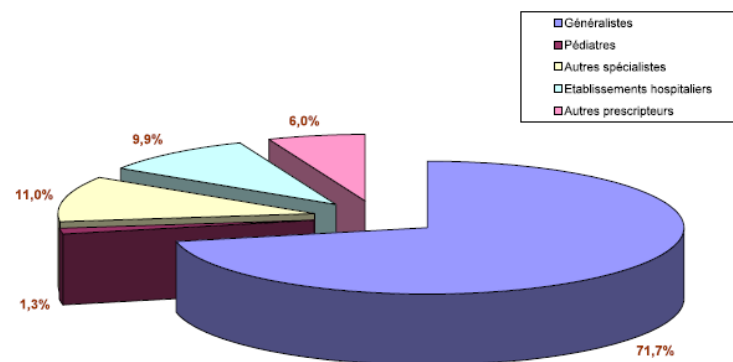
Anaphylaxie

1. Survenue rapide <2h après l'initiation d'un médicament déjà administré
 2. Durée >24h
- **Urticaire superficielle/angioedème aigu**
- Rarement allergique
 - Traitement symptomatique
 - Evoquer l'allergie si:
 - apparition <2h/allergène
 - guérison rapide <24h
 - signes d'accompagnement
 - Plus simple si choc anaphylactique

Toxidermies

1. Survenue >2h à 2 mois après l'initiation d'un médicament déjà administré (sauf pour NET/SJS)
 2. Durée >3 jours à plusieurs semaines
- Connaître l'EMP: toxidermie la plus fréquente
 - Savoir détecter les toxidermies graves:
 - Bulles: SSJ/NET, EPF bulleux
 - Signes généraux+atteintes viscérales+hyperéosinophilie: DRESS
 - Pustules+fièvre: PEAG
 - Arrêt médicament imputé
 - Orienter service spécialisé

Les bêtalactamines



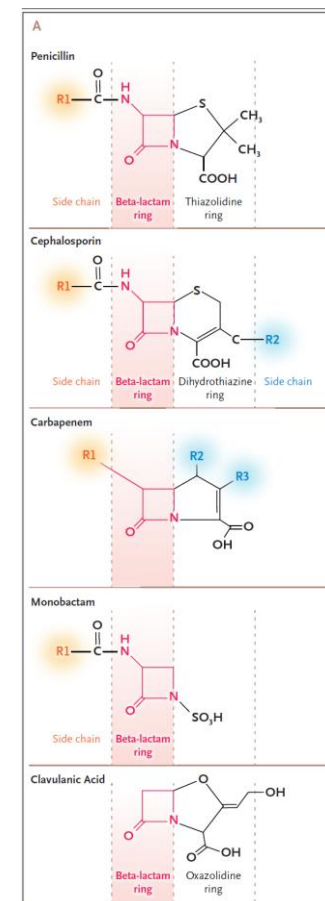
- Antibiotiques les plus prescrits en France en 2009
- En France: 87% des antibiotiques sont prescrits par les médecins de ville dont 71% par les médecins généralistes
 - Fréquence de l'allergie aux bêtalactamines: 2% des traitements
 - Prévalence de l'allergie aux céphalosporines: 1 à 3% de la population générale
 - **Fréquence anaphylaxie aux bêtalactamines: 0,2% et taux de mortalité: 0,02%**
 - **Incidence anaphylaxie aux pénicillines: 0,015 et 0,004%, taux de mortalité: 0,02 et 0,0015%** (Idsoe Bull World Health Organ 1968)
 - 10% des adultes rapportent une allergie à la pénicilline

Les bêtalactamines sont les antibiotiques les plus fréquemment incriminés dans les réactions allergiques en France

Allergies à la pénicilline

L'allergie à la pénicilline reste l'allergie médicamenteuse plus fréquente dans le monde

- Prévalence dans le monde: 6 à 25%
- Majoritairement des toxidermies peu sévères: urticaire et exanthème maculo-papuleux
- Incidence (nouveaux cas) USA en 2007: 1,4% femmes/1,1% hommes (register assurance Kaiser Permanente sur 411 534 patients)
- 1ère cause d'anaphylaxie aux USA et Royaume Uni
- Les aminopénicillines sont les 1ères causes d'EMP et de PEAG, des cas de toxidermies sévères existent



The diagnosis and management of antibiotic allergy in children: Systematic review to inform a contemporary approach

Tom Marrs,^{1,2} Adam T Fox,^{1,2} Gideon Lack,^{1,2} George du Toit^{1,2}

- Revue systématique allergie aux antibiotiques (1948-2014)
- 43-61% enfants entre 0-4 ans (Suède, USA) suspectés allergiques ATBQ
- Prévalence d'une exploration allergologique positive (tests cutanés+tests de provocation) aux ATBQ chez les enfants : **0,21%**
- Grande majorité de réactions non anaphylactiques non sévères
- Nécessité d'une exploration allergologique avec réintroduction médicamenteuse

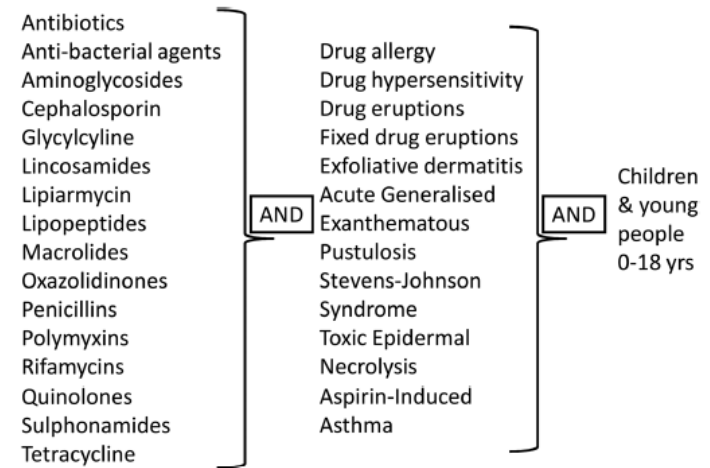


Figure 2 Search strategy.

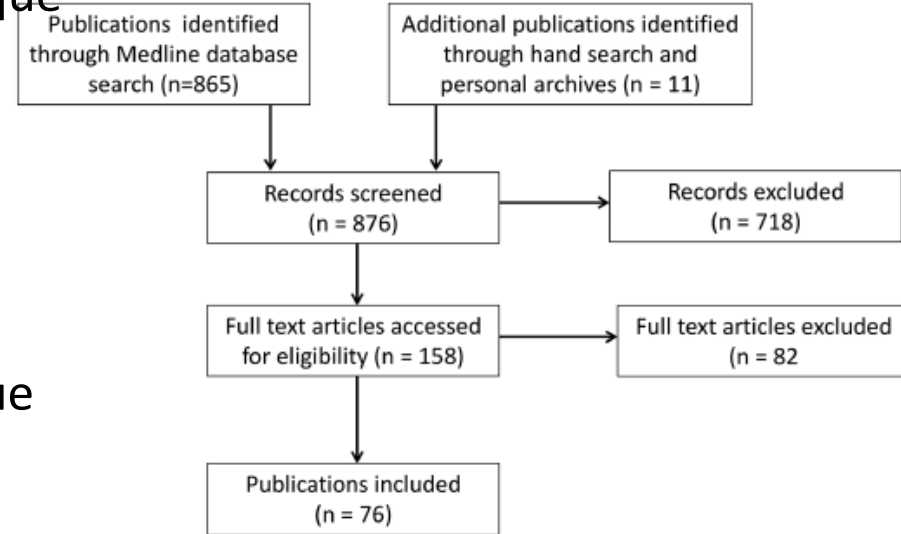
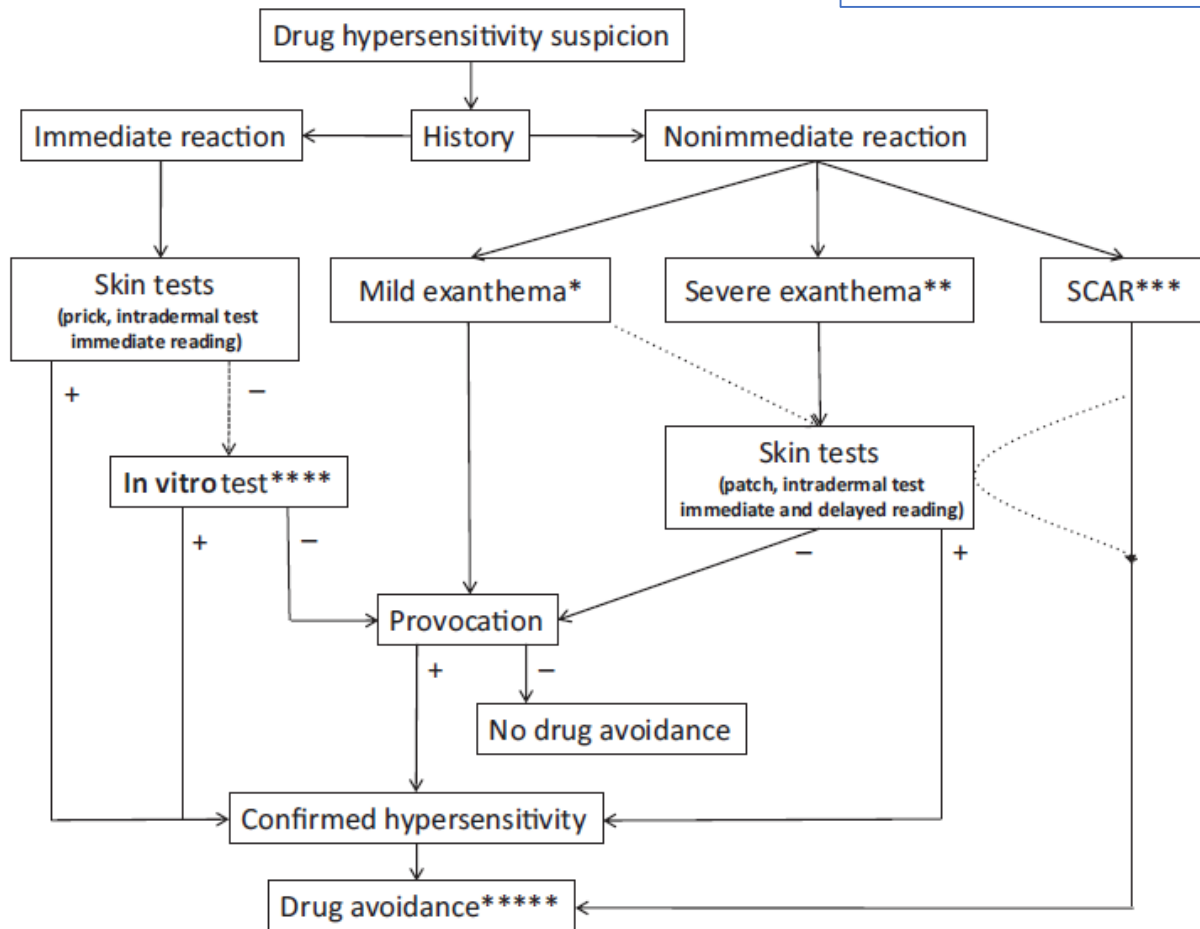


Figure 3 Flow chart of study selection process.

Algorithme diagnostic des hypersensibilités médicamenteuses de l'enfant

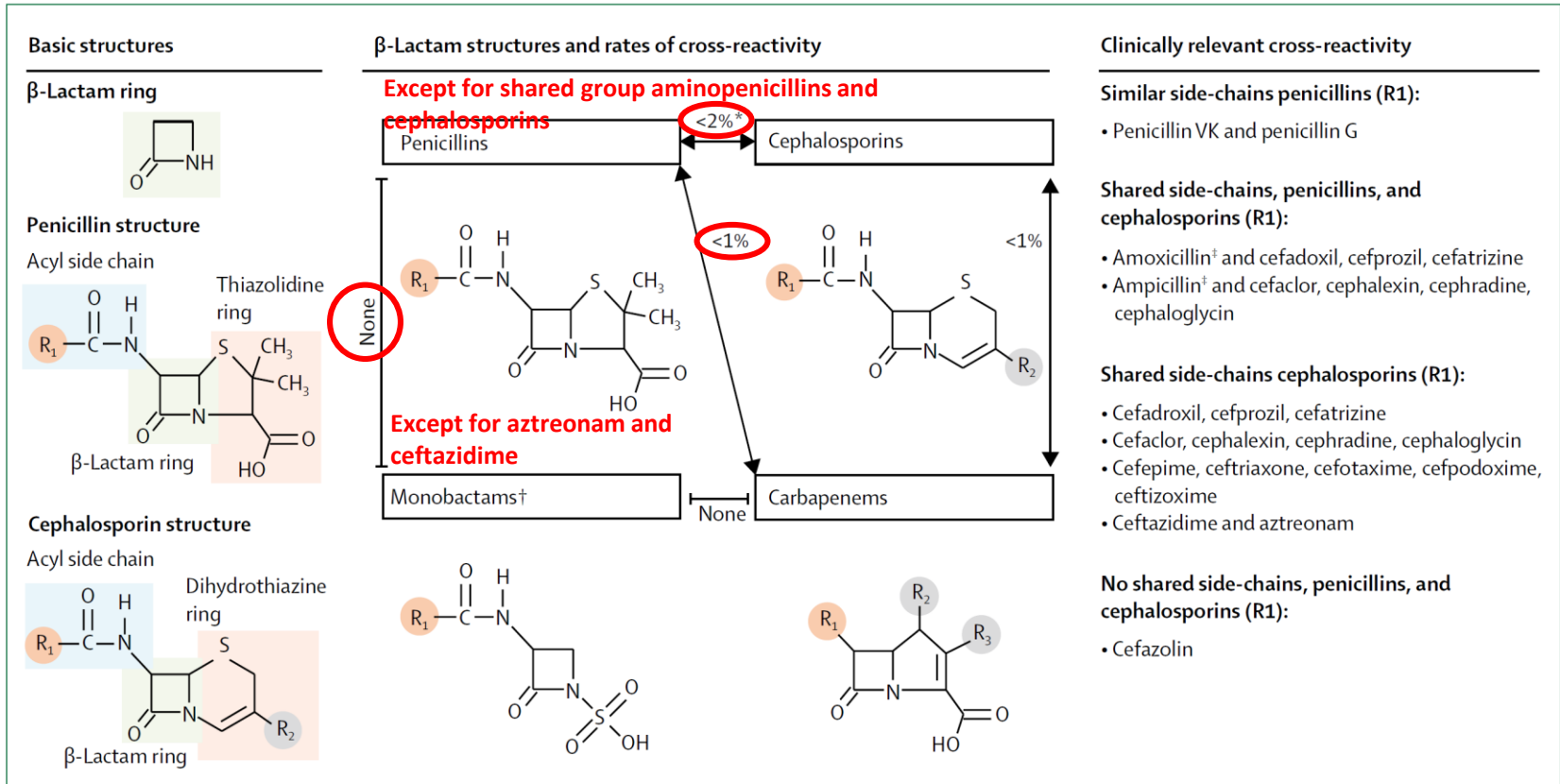
(Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group E. R. Gomes et al.; [Allergy](#). 2015 Sep 28.)

➤ Chez l'enfant en cas d'exanthème isolé médicamenteux: **tests de provocation DIRECTEMENT** sans test cutané préalable

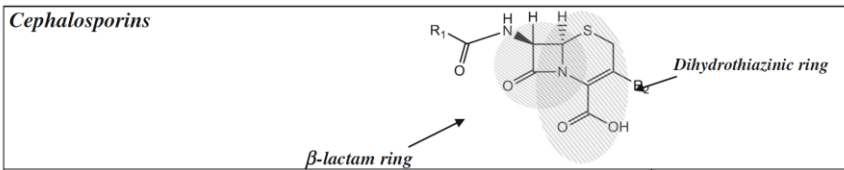
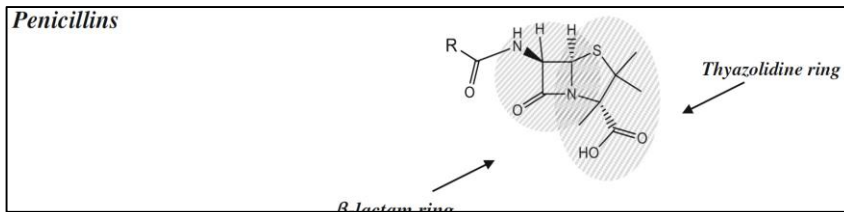


Pénicillines et céphalosporines: allergies croisées

Blumenthal et al. Lancet 2018



Allergies croisées pénicillines/céphalosporines



<2%

		R ₁	R ₂
Group A cephalosporins	Ceftriaxone		
	Cefotaxime		
	Cefodizime		
	Cefuroxime		
	Cefepime		
	Ceftazidime		

25-35%

Group B cephalosporins (Aminocephalosporins)	Cefactor		Cl
	Cephalexin		CH ₃
	Cefadroxil		CH ₃
Group C cephalosporins	Cefazolin		
	Cefamandole		
	Cefoperazone		
	Ceftibuten		

Trubiano JA, et al., J Allergy Clin Immunol Pract 2017; 5: 1532-42, Romano et al. J Allergy Clin Immunol Pract 2018; 6: 1662-72, Romano A, et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(5):1662-1672

Au total allergies aux pénicillines

- Allergie à la pénicilline confirmée dans 5 à 20% des cas, après bilan allergologique
- 60 et 80 % d'exanthèmes maculo-papuleux (non sévère)
- **Allergies croisées : surévaluées**
 - Anaphylaxie: entre pénicillines et carbapénèmes et pénicillines et monobactams et pénicillines C1G: 1 et 10%
 - Toxidermies: pénicillines et carbapénèmes: 0 à 5,5% (peu études)

Anaphylaxies et quinolones/FQ

- Incidence effets secondaires cutanés aux FQ 0,5 à 3%
- Incidences des réactions **anaphylactiques**
 - 4,3% moxifloxacine [IC95%: 3,5–5,3]
 - 5,4% ciprofloxacine [4,4–6,5]
 - 8,7% levofloxacine [7,4–10,0]
- Moxifloxacine le plus souvent en cause dans les réactions sévères anaphylactiques

Leone R, et al. Drug Saf 2003;26:109–12,

Campi P, Pichler WJ. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2003;3:275–81

Aranda A et al. Allergy 2011;66:247–254,

Blanca-López N et al. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2011;11:285–291,

Sachs Bet al.: Drug Saf 2006;29:1087–1100.

Allergies aux fluoroquinolones

- Étude rétrospective 215 patients suspicion d'allergie FQ: 69 allergiques (66 HSI/3 HSR)
- Anaphylaxie FQ en augmentation
- Surtout moxifloxacin

Table 2. Results of the drug provocation test in immediate and non-immediate reactions

	Immediate	Non-Immediate
Positive DPT (N)	42	3
Fluoroquinolones (N,%)		
Ciprofloxacin	17 (40.48%)	3 (100%)
Moxifloxacin	22 (52.38%)	0 (0%)
Levofloxacin	2 (4.76%)	0 (0%)
Norfloxacin	1 (2.38%)	0 (0%)
Symptoms		
Anaphylaxis	27 (64.29%)	0 (0%)
Urticaria	15 (35.71%)	2 (66.67%)
Exanthema	0 (0%)	1 (33.33%)
Time interval (min, median, IR)	30 (10–50)	1440 (600–4320)
Cumulative dose (mg, median, IR)	305 (155–355)	505 (505–505)

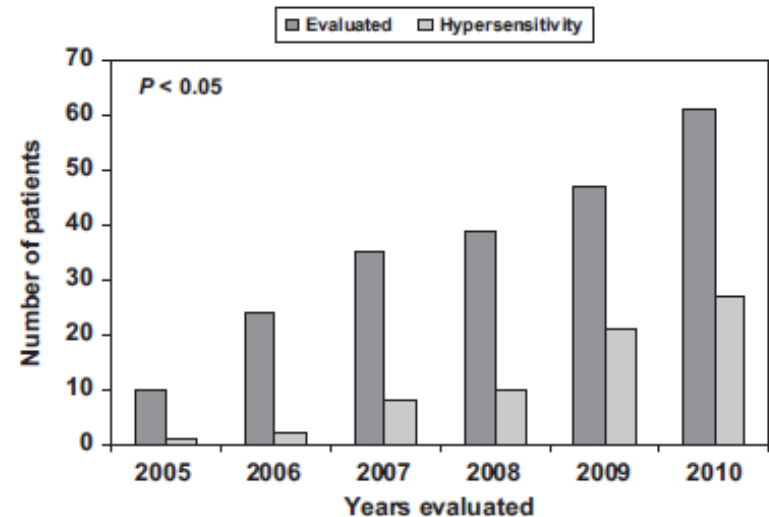


Fig. 2. Number of patients evaluated with a history of hypersensitivity reactions to fluoroquinolones and with confirmed hypersensitivity reactions to fluoroquinolones from 2005 to 2010.

Toxidermies et quinolones/FQ

- Incidence non connue
- FQ/Q:
 - facteur de risque de PEAG (OR 33, IC95%: 8.5–127)
 - facteur de risque de toxidermies bulleuses (SJS/NET) (OR 6,9, IC95%: 1.8–27) et (OR 10, IC95%: 2.6–38)
- Exanthème maculo-papuleux (39,7%), vasculites, photosensibilités
- Allergies croisées Q/FQ: non connues
- ATCD allergie bêtalactamines serait un facteur de risque allergie Q/FQ

Sidoroff A et al. Br J Dermatol 2007;157:989–96,
Mockenhaupt M, et al. The EuroSCAR-study. J Invest Dermatol 2008;128:35–44,
Roujeau JC, et al. N Engl J Med 1995;333:1600–7
Roujeau JC et al. Immunol Allergy Clin North Am 2014;34:473–87,
Someshwar S, Jerajani HR. Med Sci 2014;1:84–94.
Blanca-Lopez Clin Exp Allergy 2013;43(5):560-7.

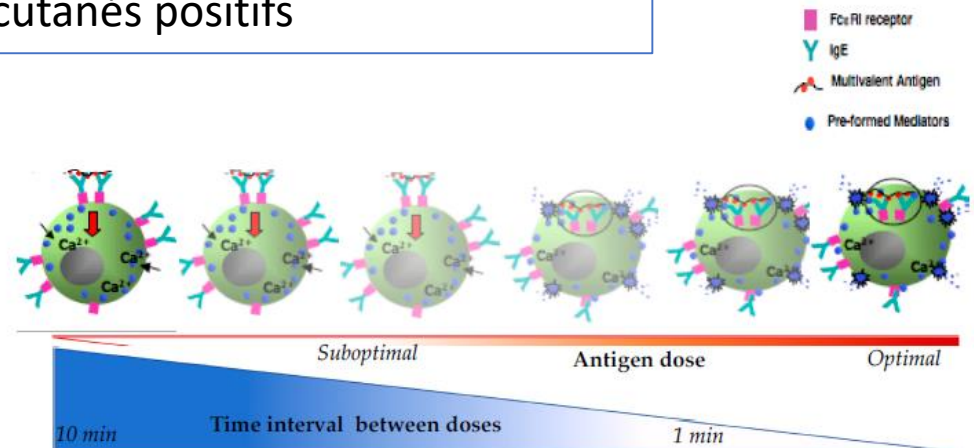
Désensibilisation/
induction de tolérance

Désensibilisation/ induction de tolérance

- Initialement développée dans les HSI type I médiée par les IgE
- Objectif: **induire une tolérance** au médicament sans manifestations cliniques secondaires (en diminuant le nombre de récepteurs aux IgE sur les mastocytes)
- Méthodes: induire une tolérance par l'administration à doses **croissantes et successives** de l'allergène incriminé jusqu'à la dose thérapeutique souhaitée
- A réitérer lors d'une nouvelle administration à distance
- Conditions : en hospitalisation, personnel formé entraîné à prendre en charge les réactions anaphylactiques

En pratique

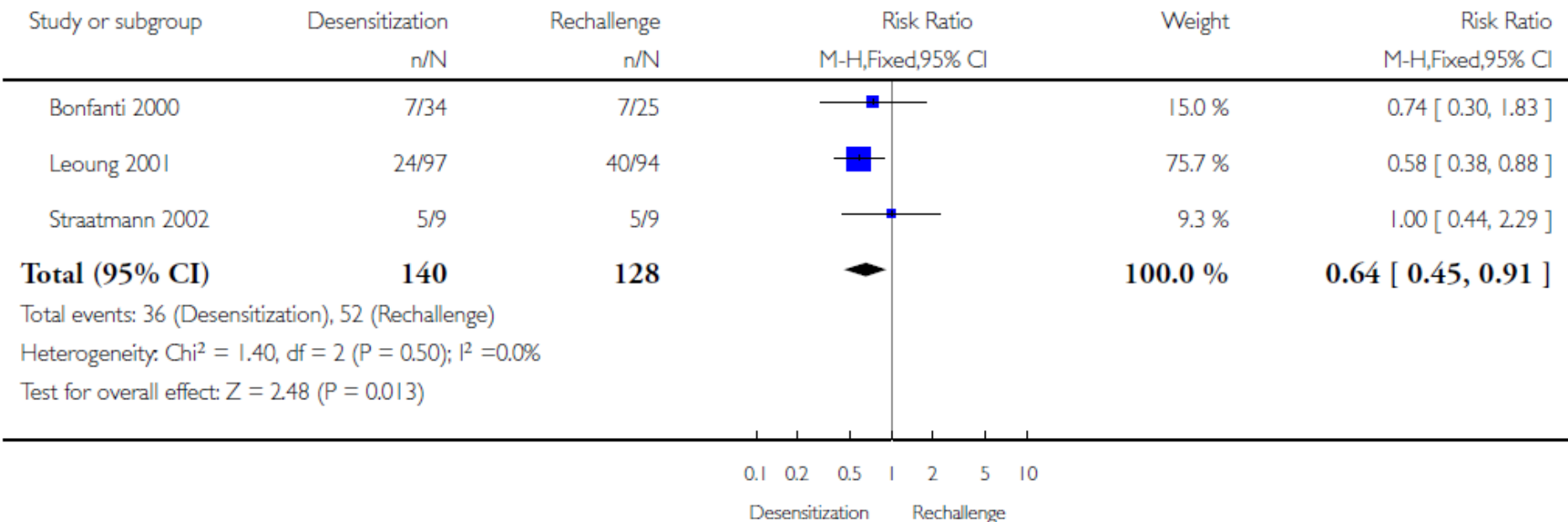
- Pour les antibiotiques avec tests cutanés positifs ou réaction allergique sévère et urgence thérapeutique
- Pour les chimiothérapies avec tests cutanés positifs



Depuis longtemps c'est ce qui a été fait avec le cotrimoxazole au cours du VIH...

- Méta-analyse : 3 études chez 268 adultes VIH+
- **44,4% à 79,4%** de patients encore traité par cotrimoxazole à 6 mois
- Pas de réactions sévères

Comparison 1 Desensitization vs. Rechallenge, Outcome 1 Discontinuation before completion of 6 month follow up.



Savoir stratifier le risque en cas de suspicion d'allergie médicamenteuse

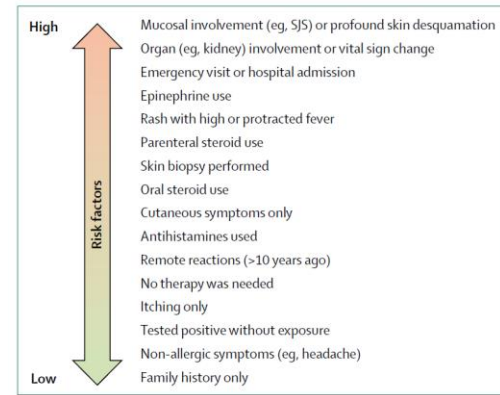


Table 3. Risk Stratification for Penicillin Allergy Evaluation

	Low Risk	Medium Risk	High Risk
History^a	Isolated reactions that are unlikely allergic (eg, gastrointestinal symptoms, headaches) Pruritus without rash Remote (>10 y) unknown reactions without features of IgE ^b Family history of penicillin allergy	Urticaria or other pruritic rashes Reactions with features of IgE but not anaphylaxis ^b	Anaphylactic symptoms ^c Positive skin testing Recurrent reactions Reactions to multiple β -lactam antibiotics
Action	Prescribe amoxicillin course or perform a direct amoxicillin challenge under observation. ^d	Skin test followed by amoxicillin challenge under observation if the skin test is negative. ^e Consider allergy/immunology referral.	Allergy/immunology referral or desensitization.



Low-Risk History:
Prescribe Amoxicillin or
Perform a Direct
Amoxicillin Challenge

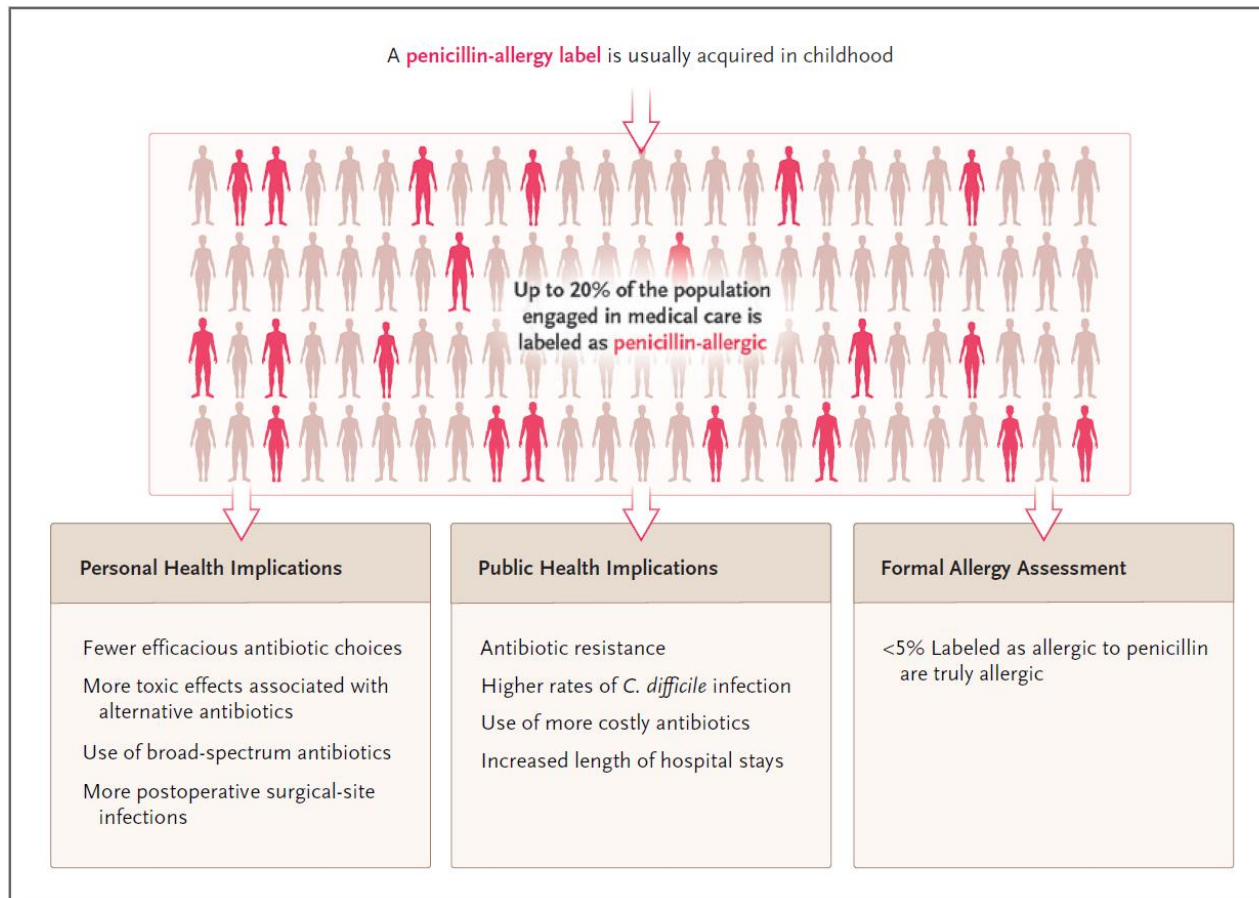


Moderate-Risk History:
Skin Test and
Amoxicillin
Challenge



High-Risk History:
Referral to
Allergy/Immunology
Specialist or
Desensitization

Le « delabelling »: objectif des explorations allergologiques



Conclusion

- Explorer les patients ayant une histoire d'allergie médicamenteuse
- Le tableau clinique initial permet de distinguer les différents types d'hypersensibilités allergiques
 - Manifestations cliniques
 - Délai et chronologie d'apparition
 - Évolution
 - Molécules incriminées
- Objectifs des explorations allergologiques
 - prouver ou récuser l'allergie
 - trouver des alternatives thérapeutiques pour les classes d'ATBQ importantes en cas d'allergie
- Induction de tolérance à standardiser