

Hypersensibilité aux antibiotiques: Mythe ou réalité?

Dr Anne Prévotat
Service de Pneumo-immuno-allergologie

Jeudi 12 octobre 2017
7^{ème} journée de pharmacovigilance

Epidémiologie

- B-lactamines : 1ère cause d'allergie médicamenteuse
 - 5 à 10% des patients rapportent une allergie aux B-lactamines
 - Parmi eux: seuls 15% présentent une allergie prouvée par des tests allergologiques
 - Conséquence de cette surestimation:
 - Utilisation d'alternatives moins adaptées au spectre
 - Emergence de résistances bactériennes
 - Surcout
- Quinolones : rare – 0,1 à 2% des traitements
- Macrolides : rare – 0,5% des traitements
- Sulfamides : fréquent – 10% des traitements

Demoly P, Rev Fr Allergol 2008

Benhayoun M, Rev Fr Allergol 2015

Définition

Allergie:

Symptômes ou signes cliniques

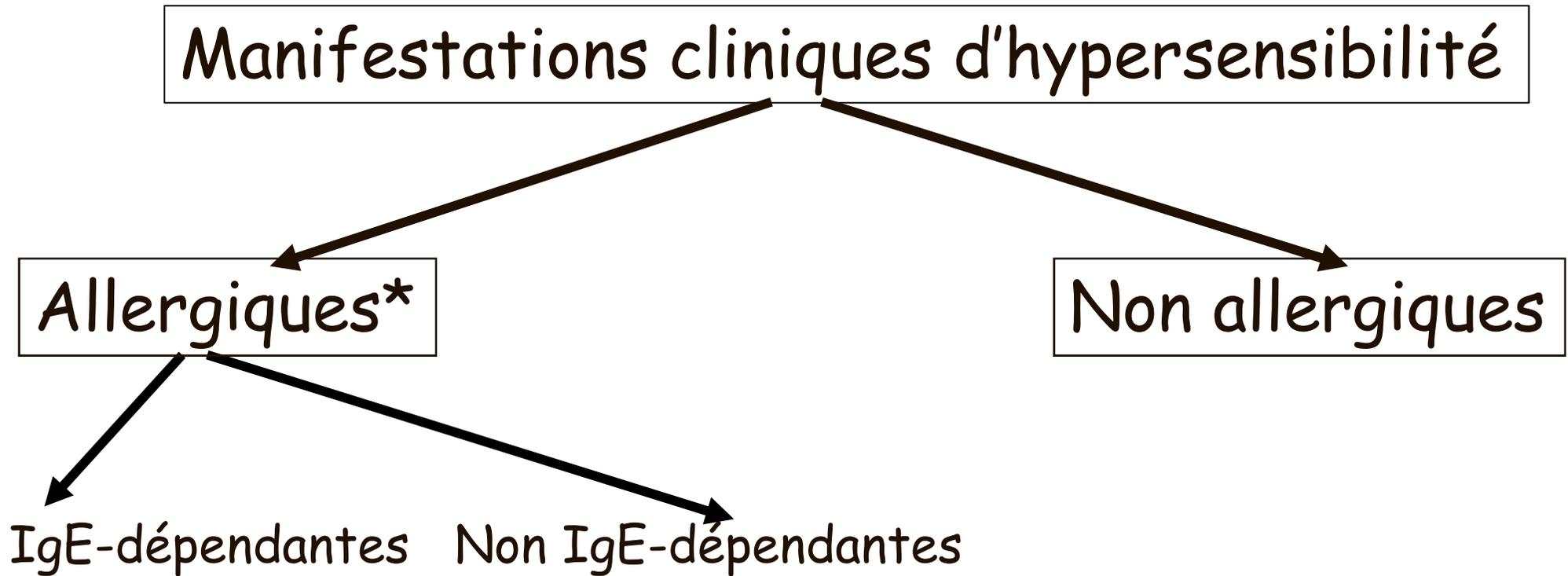
- objectivement reproductibles
- provoqués par exposition à un stimulus précis
- à une dose tolérée par des sujets normaux

Allergie médicamenteuse:

Réaction pathologique lié à un mécanisme immunologique et induite par une prise médicamenteuse

Beaucoup de réactions ressemblant cliniquement à de l'allergie se traduisent par une authentique réaction allergique, mais ne résultent pas d'un mécanisme immunologique = **Hypersensibilité médicamenteuse**

Définition:
Nomenclature révisée en allergologie



* *Mécanisme immunologique prouvé* : anticorps et/ou lymphocytes T activés dirigés contre le médicament ou ses métabolites

Hypersensibilité non spécifique

- **Hypersensibilité médicamenteuse non allergique:**
 - Réaction secondaire à une prise médicamenteuse: Symptomatologie mime une allergie
 - Nature immunologique non prouvée.
- Réactions le plus souvent imprévisibles secondaires à une histaminolibération non spécifique : dégranulation directe des mastocytes (opiacés, produits de contraste iodés, certains curares, vancomycine...)

Classification de Gell et Coombs révisée

Tableau 1. Classification des réactions immunologiques provoquées par les antibiotiques [adaptée d'après 3, 10].

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) ¹
Type I	IgE	Activation des mastocytes et des basophiles	Choc anaphylactique Œdème de Quincke Urticaire Bronchospasme	De quelques minutes à 1 heure après la dernière prise médicamenteuse
Type II	IgG et FcR ²	Cytotoxicité dépendant du FcR ²	Cytopénie	5 à 15 jours
Type III	IgG ou IgM et Complément ou FcR ²	Dépôts d'immuns complexes	Maladie sérique Urticaires Vascularites Lupus induit	7-8 jours pour la maladie sérique 7-21 jours pour les vascularites
Type IVa	Th1 (IFN γ)	Activation des monocytes	Eczémas	5-21 jours
Type IVb	Th2 (IL-4 et IL-5)	Inflammation éosinophilique	Exanthèmes maculopapuleux et bulleux	2-6 semaines pour le syndrome d'hyper-sensibilité médicamenteuse (DRESS) ³
Type IVc	Lymphocyte T cytotoxique (perforine, granzyme B, FasL)	Lyse des kératinocytes médiée par les lymphocytes T CD4- ou CD8-	Exanthèmes maculopapuleux, bulleux et pustuleux	Moins de 2 jours pour l'érythème pigmenté fixe 7-21 jours pour les syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell
Type IVd	Lymphocyte T (IL-8/CXCL8)	Recrutement et activation des neutrophiles	Pustulose exanthématique aiguë généralisée	Moins de 2 jours

Formes cliniques

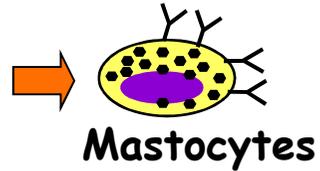
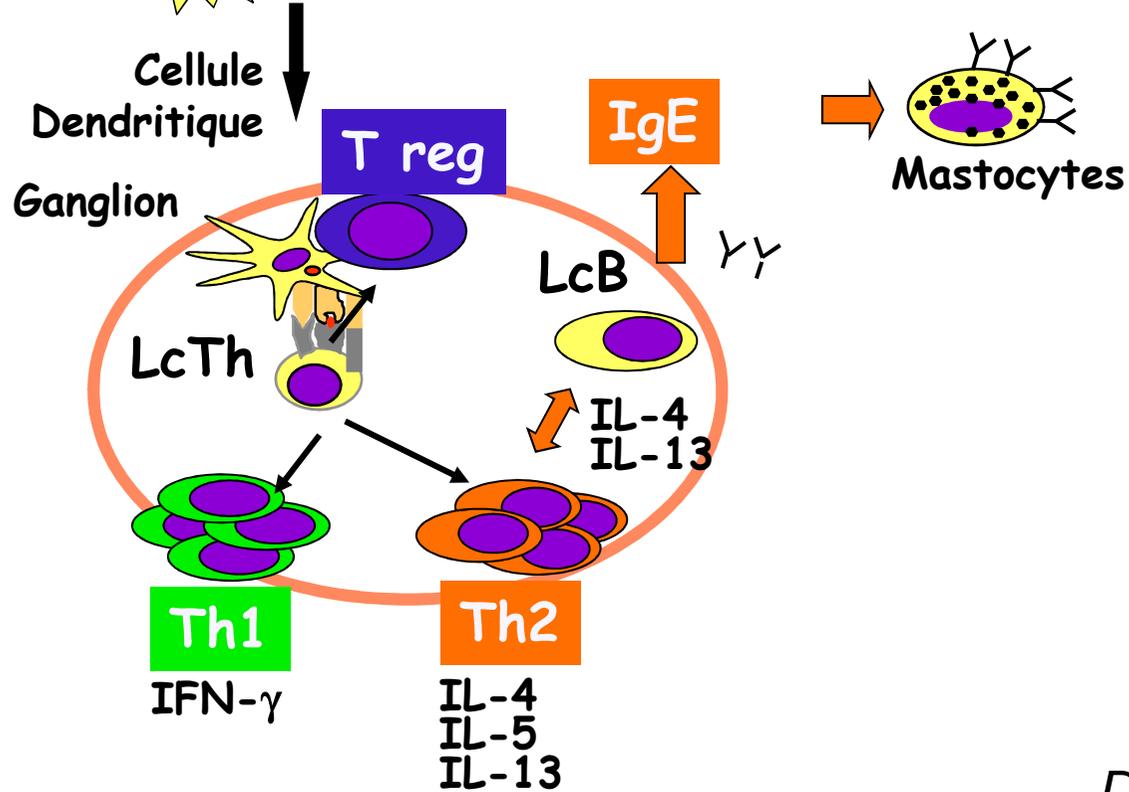
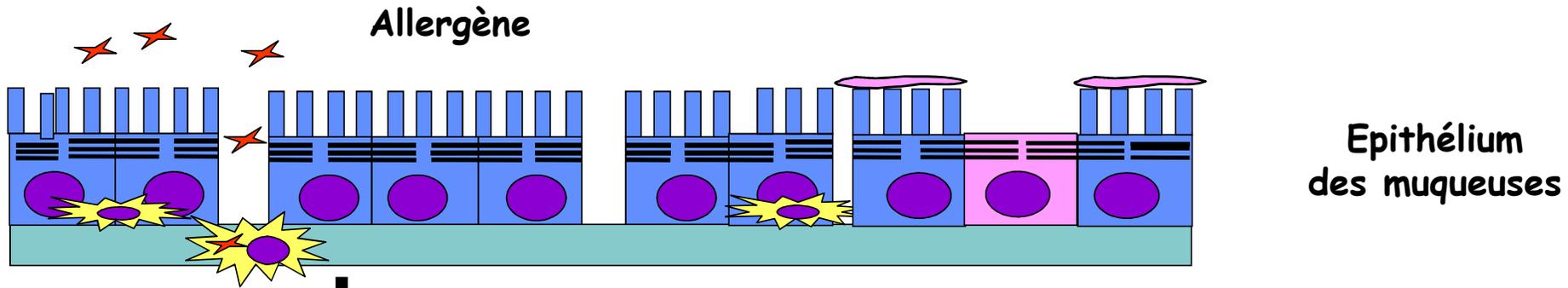
- Formes peu sévères

- Urticaires / angioœdèmes
- Exanthèmes maculo-papuleux
- Erythèmes pigmentés fixes
- Réactions de photosensibilité

- Formes sévères

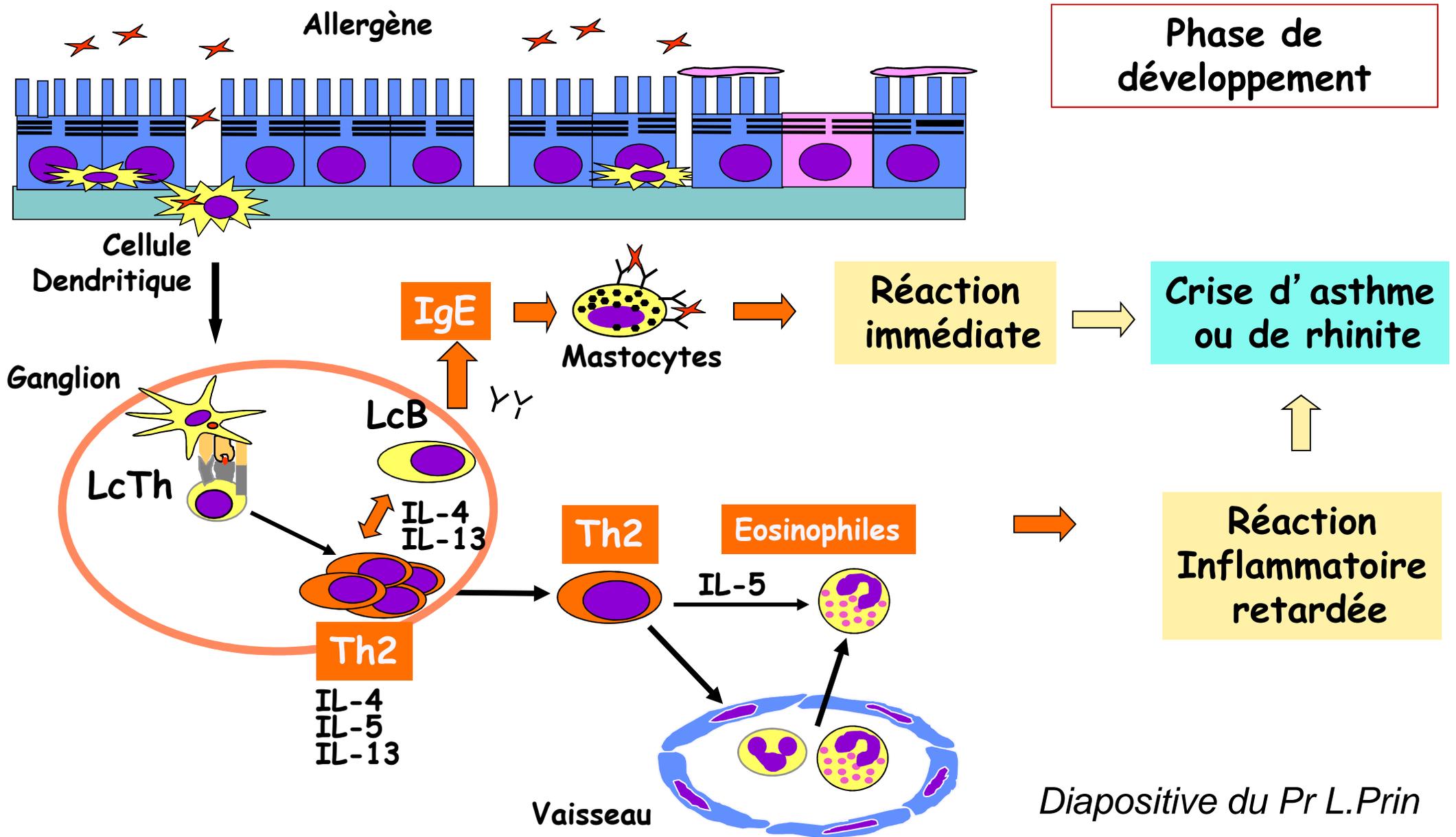
- Pustuloses exanthématiques aiguës généralisées
- Syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson
- DRESS - *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*
- Vascularites/hépatites/néphrite
- Choc anaphylactique, œdème laryngé

HS immédiate: La réaction immunitaire primaire



Phase de sensibilisation

La réaction inflammatoire allergique (2)



Réaction immédiate < 1h: Urticaire et angio-oedème

- L'urticaire et l'œdème de Quincke résultent d'une **vasodilatation** avec augmentation de la perméabilité capillaire provoquant un **œdème** situé :
 - dans le derme dans l'**urticaire** (= **urticaire superficielle**)
 - dans le derme profond et l'hypoderme dans l'**œdème de Quincke ou angio-oedème**(= **urticaire profonde**)
- Œdème secondaire à la libération de nombreuses substances, notamment l'**histamine**

Possibilité de **mise en jeu du pronostic vital** +++ si :

- œdème de Quincke avec atteinte muqueuse (filière respiratoire)
- association à un choc anaphylactique

Exploration par des pricks tests/IDR

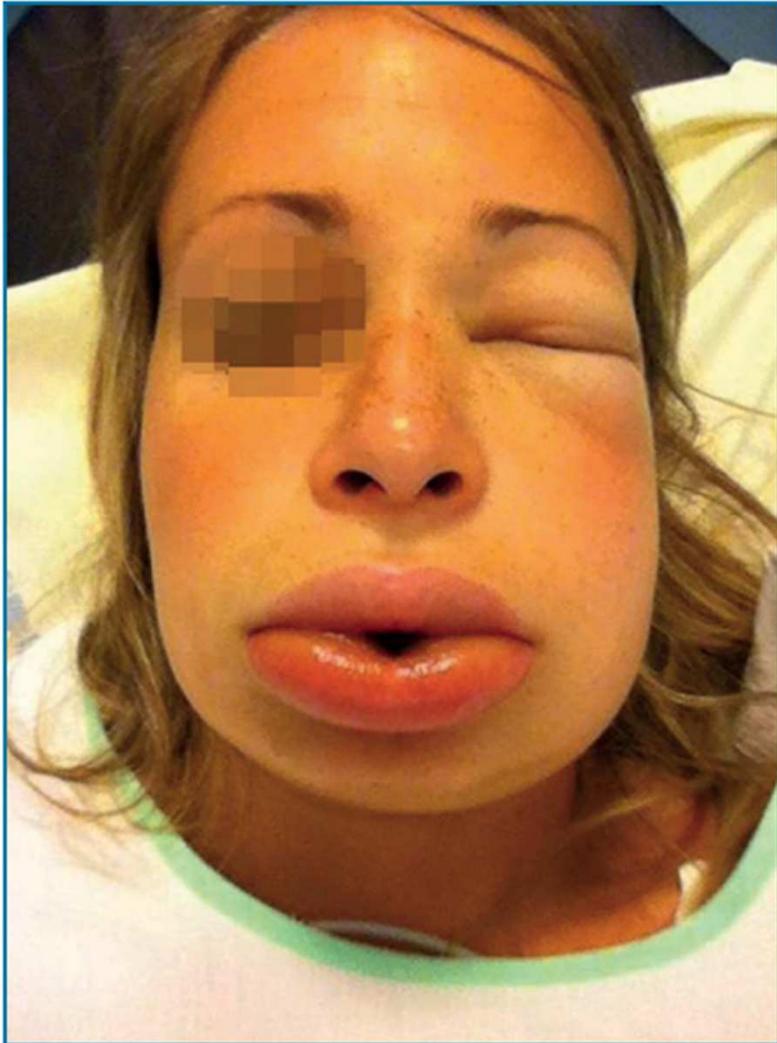


Figure 6. Angioedème de luette.

Angio-oedème de Quincke = risque d'asphyxie par œdème pharyngé

Démarche diagnostique:

1) Interrogatoire de l'allergie médicamenteuse

- **Minutieux: description précise de la symptomatologie, contact antérieur avec l'antibiotique**
- **Préciser le type de lésions (sémiologie) :**
 - polymorphisme des toxidermies ++ /photos
 - rechercher les atteintes organiques
- **Préciser la chronologie : immédiate < 1h, non immédiate > 1h**
- **Médicaments co-prescrits+++/aliments**
- **Contexte**
- **Evaluer les facteurs de risque : sévérité, co-morbidités**
- **Il existe des questionnaires standardisés**

Démarche diagnostique:

2) Tests cutanés

- ✓ Variable selon le médicament et la présentation clinique
- ✓ Optimal pour les β -lactamines et standardisés (*indications, précautions, technique, interprétation des résultats*)
 - Pénicillines : 70% sensibilité et 97% spécificité pour prick et/ou tests ID avec 4 déterminants
 - Céphalosporines : 86% sensibilité pour prick et/ou tests ID avec la céphalosporine en cause (seule 2/3) :
- ✓ Petites séries avec d'autres médicaments

1) Clinique immédiate:

Tests Cutanés = pricks-tests



- Application du médicament suspect sur une partie de la peau (face antérieure de avant bras ou bras)
- Micropiqûre au moyen d'un petit baton à la partie superficielle de la peau au travers de l'allergène appliqué
- Lecture à 20 minutes
- Positivité: papule > 3mm

Recommandations

Recommandations de la Société Française d'Allergologie. Indications des actes allergologiques en Hôpital de Jour

Chez les patients ayant un test cutané positif à la pénicilline:

2,3% de réactions systémiques

De l'éruption cutanée au choc anaphylactique

Le plus souvent chez les patients avec antécédent d'anaphylaxie

Recommandations

1. Aéroallergènes : Il n'y a pas de justification à tester les aéroallergènes usuels en HDJ.

2. Trophallergènes : Il n'y a pas de justification à pratiquer les tests cutanés aux trophallergènes en HDJ, en dehors de tests avec des aliments natifs chez les jeunes enfants.

3. Médicaments : Dans le cadre de l'exploration d'une anaphylaxie modérée à sévère à un médicament (pénicillines...), on peut envisager la réalisation des tests cutanés allergologiques en HDJ en raison du risque anaphylactique nécessitant une surveillance hospitalière particulière.

Outre le risque anaphylactique, s'ajoute les conditions réglementaires de délivrance exclusive en établissements de santé justifiant leur réalisation en hôpital de jour (anesthésiques généraux : curares, morphiniques, hypnotiques), il en va de même pour d'autres thérapeutiques réservées à usage hospitalier (chimiothérapies, certaines antibiothérapies, biothérapies...).

1) Clinique immédiate: Tests Intradermiques: IDR



IDR: injection au niveau de l'avant bras de 0,02 et 0,05 ml.
Le volume injecté doit créer à la surface cutanée une bulle en "peau d'orange"
d'environ 2 à 3 mm de diamètre.

Lecture à 15-20 min

Si la clinique est anaphylactique

- ✓ Pratiquer des pricks avant les IDR, voire des pricks dilués
- ✓ 4-6 semaines après la réaction
- ✓ Valeur diagnostique variable selon les médicaments
- ✓ Contre-indications : Anti-H1 et β -bloquants (pour les antibiotiques)
- ✓ Précautions +++ : si choc (2-8% d'anaphylaxies avec les β -lactamines)
- ✓ Suivis d'un TPO si les TC sont négatifs

Mme A. Céline, 28 ans

- ATCD: Appendicectomie
- Pas de traitement
- Ingénieur

Le 25 janvier 2017, patiente à **38 SA**

Injection **d'amoxicilline** 2g IV (strepto B) avant déclenchement prévu de l'accouchement

A quelques minutes du début de la perfusion :

- *Sensation de chaleur, Erythème cutané, prurit ?*
- *Chute tensionnelle à 89-90 mmHg*

Mme A. Céline, 28 ans

- ✓ Arrêt immédiat de la perfusion
- ✓ Mise en décubitus latéral gauche/ Oxygénothérapie
- ✓ Ephédrine 12 mg IVD
- ✓ Ringer Lactate® 500mL
- ✓ Prélèvements histamine/tryptase
- ✓ Amélioration tension en 20 minutes
- ✓ Accouchement sous péridurale 12 heures après
- ✓ Injection de DALACINE® sans problème

Selon vous, à ce stade, il faut :

1. Remettre une carte d'allergique à l'amoxicilline
2. Effectuer des tests cutanés aux β lactamines
3. Récupérer les feuilles d'anesthésie
4. Récupérer les résultats des dosages de tryptase

Selon vous, à ce stade, il faut :

1. Remettre une carte d'allergique à l'amoxicilline

2. Effectuer des tests cutanés aux β lactamines

3. Récupérer les feuilles d'anesthésie

4. Récupérer les résultats des dosages de tryptase

LES DOSAGES DE MEDIATEURS :

✓ T0 :

-Histamine < 1 nmol/L

-Tryptase 4,8 µg/L: normale

✓ A 24 h :

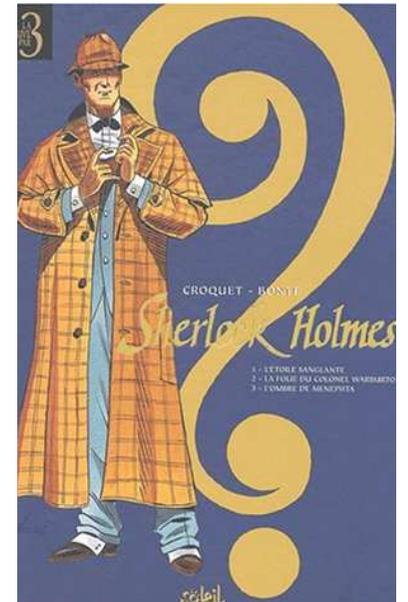
-Histamine < 1 nmol/L

-Tryptase 1,3 µg/L

 **Toujours basse chez la femme enceinte**
(dégradation très rapide par diamine-oxydase placentaire)

Selon vous, à ce stade, il faut :

1. Remettre une carte d'allergique à l'amoxicilline (imputabilité clinique forte)
2. Proposer un test d'alternative avec une céphalosporine
3. Proposer un test de réintroduction à l'amoxicilline
4. Interdire toutes les β lactamines
5. Autoriser la reprise d'amoxicilline à domicile



Selon vous, à ce stade, il faut :

1. Remettre une carte d'allergique à l'amoxicilline (imputabilité clinique forte)
2. Proposer un test d'alternative avec une céphalosporine
- 3. Proposer un test de réintroduction à l'amoxicilline**
4. Interdire toutes les β lactamines
5. Autoriser la reprise d'amoxicilline à domicile

TEST DE PROVOCATION ORALE AMOXICILLINE

- ✓ Réalisé en septembre 2017
- ✓ AUCUNE REACTION
- ✓ Dose totale tolérée = 1600 mg

A votre avis, que s'est-il passé ?

1. Elle a « perdu » son allergie entre la réaction et les tests
2. Le test de réintroduction a fait une accoutumance
3. Il faut chercher autre chose qu'une allergie pour expliquer sa réaction du 25/01/17
4. Elle n'avait pas reçu d'amoxicilline, c'était un autre antibiotique

A votre avis, que s'est-il passé ?

1. Elle a « perdu » son allergie entre la réaction et les tests
2. Le test de réintroduction a fait une accoutumance
- 3. Il faut chercher autre chose que l'allergie pour expliquer sa réaction du 25/01/17**
4. Elle n'avait pas reçu d'amoxicilline, c'était un autre antibiotique

SUIVI DE LA GROSSESSE

U60 ~~Gifo~~ Suspicion RPE à 14³⁰ cette nuit

MOTIF DE CONSULTATION Antécédents de p...
par : Nom : L. Richardeau Date

Fonction : SF

INTERROGATOIRE : MF ⊕ ^{à eu}
A ⊕ ^{à p}
SFU ⊕ ^{à obtur}
BU ⊕

Examen général et obstétrical : SF pyro 14

Fonction immédiate du Cameroun

Appel IDG Anesth

INTERROGATOIRE:

Phase Monitor

bradycardie à 50 bpm

102 prise en charge par DA

(IDG Anesth)

Appel IDG D. FERRIER et Dr. BOUQUIN

Passage

TV: Col post; com 1982 PDE perue, l'ACQUA REAPPLIQUEE.

Examen général et obstétrical :

Traitement en cours :

IDG - Dr BOUQUIN

- Echara élargie à la pénit.

- état de conscience à 8-9 de SAS.

bradycardie à 60 bpm

RCF oralement

11 minutes à la pénit.

15h55 RAPIDE restante 4AC

16h15 IV = col quasi centré - épais - tonique - 2 doigt.

16h30 : adentiment + 80 bpm sur 4 min (hypertonie) TV idem - Femme réopérée DLR

Dalacine 600 mg IV

ralentissement important en OD

température normale.

Malaise avec hypotension lors perf
d'amoxicilline mais aussi DECUBITUS DORSAL
BRADYCARDIE +++

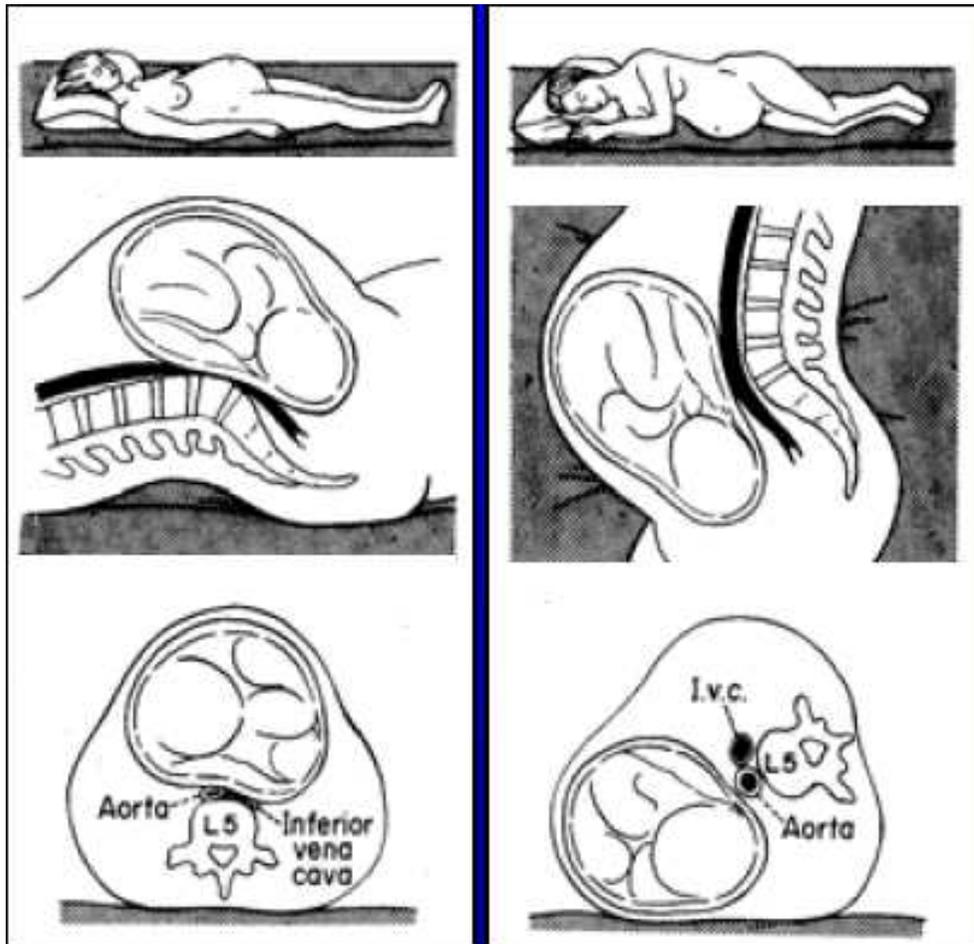
Reproduction de ce phénomène 12h + tard, en
l'absence d'amoxicilline

Bilan allergologique

- ✓ Pas d'élévation de tryptase
- ✓ IDR aux pénicillines négatifs
- ✓ Reprise sans pb de l'amoxicilline orale



COMPRESSION CAVE ET GROSSESSE



Hypotension sur
compression cave

Démarche diagnostique

- Confirmation diagnostique:
 - Histoire clinique compatible avec une allergie médicamenteuse
 - Tests cutanés
 - Test de provocation

- Cependant :
 - l'histoire clinique est rarement fiable
 - les tests cutanés ne sont pas validés pour tous les médicaments
 - les tests de provocation peuvent être dangereux

Réaction retardée > 1h

- Eruptions maculo-papuleuses
- Eczéma de contact
- Pustulose exanthématique aiguë généralisée
- Syndrome de Lyell
- Syndrome de Stevens-Johnson
 - ➔ Physiopathologie incertaine
 - ➔ caractère « allergique » incertain (médiation immunologique mais pas d'Ac, Test bio négatifs...)

Exploration par des PATCH tests

Réaction retardée > 1h

- ✓ Pratiquer **des patch tests 4-6 semaines** après la réaction (lecture à 20 min, J2, J3 et + avec les cp pulvérisés ou en solution dilués à 5% dans de l'eau et/ou de la vaseline)
- ✓ En milieu spécialisé: peuvent induire à eux seuls un choc anaphylactique
- ✓ Ou des IDR à lecture retardée (Se=40% pour les β -lactamines)
- ✓ Suivis d'un TPO si les TC sont négatifs et si la réaction n'a pas été grave

Réaction retardée > 1h

Principe: mettre en contact la peau avec le médicament qu'on souhaite étudier, de façon prolongée

Utilisé en cas de suspicion d'une réaction d' **hypersensibilité retardée**

Laissé en place pendant 48 heures; **lecture à 48 et 72 heures**





Clinical picture	Score	Conclusion
Faint erythema only	? or + ?	Doubtful reaction
Erythema, infiltration, possibly discrete papules	+	Weak positive reaction
Erythema, infiltration, papules, vesicles	+ +	Strong positive reaction
Intense erythema, infiltration, coalescing vesicles	+ + +	Extreme positive reaction
	-	Negative reaction
	IR	Different irritant reactions
	NT	Not tested



+++

Démarche diagnostique: en fonction des résultats des tests

- Si concordance clinique et explorations positives → diagnostic positif d'allergie médicamenteuse
- Si explorations positives et discordance clinique → TPO à envisager
- Si résultats négatifs → TPO à envisager

Diagnostic de certitude:

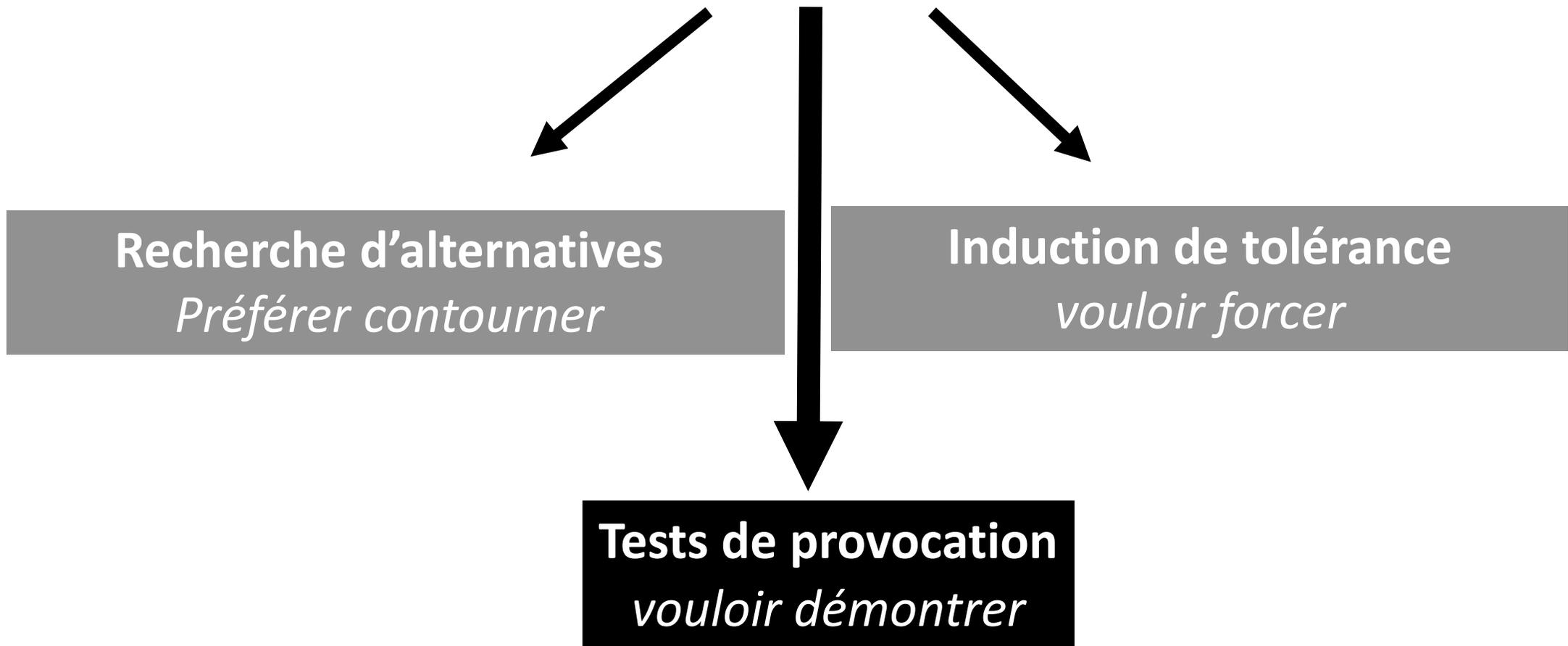
Histoire clinique compatible avec une allergie médicamenteuse et

- Tests cutanés positifs et validés

- TPO positif

Prise en charge:

Tests de réintroduction médicamenteuse



Test de provocation:démarche prudente

- ✓ **Considérations préalables** : seulement en l'absence d'autres tests disponibles, fiables et moins dangereux
- ✓ **Doivent répondre aux besoins du patient**
- ✓ **Dans des conditions optimales de sécurité :**
 - ✓ perfusion,
 - ✓ accès facile à une USI,
 - ✓ chariot d'urgence prêt,
 - ✓ augmentation lente et progressive des doses...

Non-indication d'un TPO

- Médicament obsolète
- Alternative thérapeutique
- Traitement d'intérêt thérapeutique mineur



Contre-indications du test de provocation

- ✓ **Réactions immunocytotoxiques sévères:** Lyell, Stevens-Johnson, vascularites, DRESS, atteintes d'organes (cytopénie, hépatite, néphrite, pneumonie)
- ✓ **Maladies autoimmunes médicamenteuse:** ex. lupus, pemphigus, pemphigoïde bulleuse
- ✓ **Grossesse**
- ✓ **β-bloquants et maladies cardiovasculaires**

Modalités de réalisation d'un TPO

- Patient hospitalisé (hôpital de jour)
- Pose d'une voie veineuse
- Consentement éclairé du patient ou du tuteur légal
- Chariot d'urgence vérifié et disponible
- Arrêt des anti-histaminiques 5 jours avant
- Arrêt des corticoïdes (réactions retardées)
- Délai **d'au moins 4 semaines** entre épisode supposé allergique et la réalisation des tests

Recommandations

En cas d'hypersensibilité médicamenteuse, la réalisation du TPO est recommandée en HDJ, en raison du risque anaphylactique nécessitant une surveillance hospitalière particulière. Pour les réactions non immédiates non graves, le secteur hospitalier sera privilégié en fonction du risque présumé.

Beta lactamines

Cause la plus fréquente d'allergie médicamenteuse

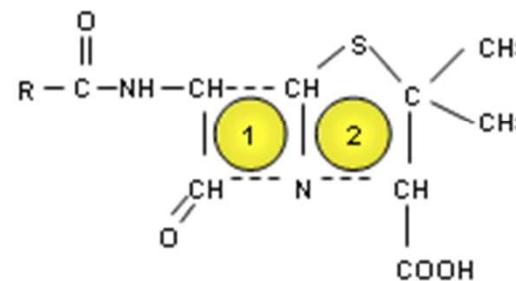
Responsable de 0,7 à 10% des anaphylaxies

Peuvent induire tous les types de réactions de Gell et coombs

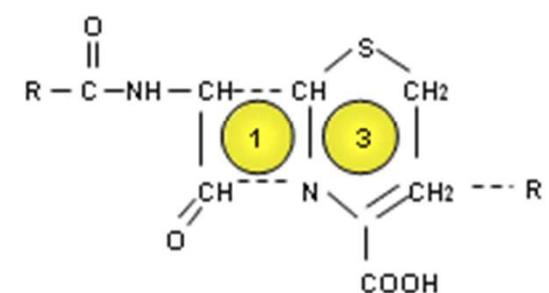
Tests cutanés à lecture immédiate validés: positifs chez 3 allergiques/5

Structure des bêta-lactamines :

Noyau pénème



Noyau céphème



Réactions croisées de 10% entre
céphalosporines et pénicilline

① Cycle bêta-lactame

② Cycle thiazolidine

Céphalosporines

- 1 à 3 % des traitements
- Réactions les plus fréquentes: prurit, urticaire, exanthème
- Réactions anaphylactiques très rares
- Hypersensibilité survient par le biais de la sensibilisation aux déterminants antigéniques propres aux céphalosporines ou partagés avec les pénicillines

- Tests cutanés non validés: prick tests et IDR, concentration non standardisée
- Réactions croisées entre pénicillines et C1G/ C2G: 10%, entre pénicillines et C3G 2-3%
- Allergie immédiate aux céphalosporines: 6 à 15% d'allergie croisée aux pénicillines

Quinolones

- Antibiotiques de synthèse
- Allergie aux quinolones rare: 0,1 à 2% des traitements
- Réactions évoquant des mécanismes IgE médié: Urticaire, œdème de Quincke, choc anaphylactique

- Aucune méthode de diagnostic in vitro validée,
- La pratique des tests cutanés et test de provocation est réalisée en cas de suspicion diagnostique

- Réactions croisées entre quinolones: toutes les quinolones doivent être évitées en cas d'allergie

Macrolides

- Classés selon le nombre de chaînons du cycle :
 - 14 chaînons: erythromycine, roxithromycine, clarithromycine
 - 15 chaînons: azithromycine
 - 16 chaînons: spiramycine
- Allergie rare: 0,5 % des traitements
- Hypersensibilité immédiate avec tests cutanés positifs
- Mécanisme inconnu avec tests négatifs: Faire TPO
- Pas d'allergie de classe: seul le macrolide incriminé doit être évité

Les accoutumances médicamenteuses

- Diagnostic précis +++
- Pas d'alternative possible
- Pas de contre-indication
- En milieu hospitalier

- Un traitement quotidien ou poursuivi (doit se refaire à chaque traitement)



Contre-indications d'une accoutumance

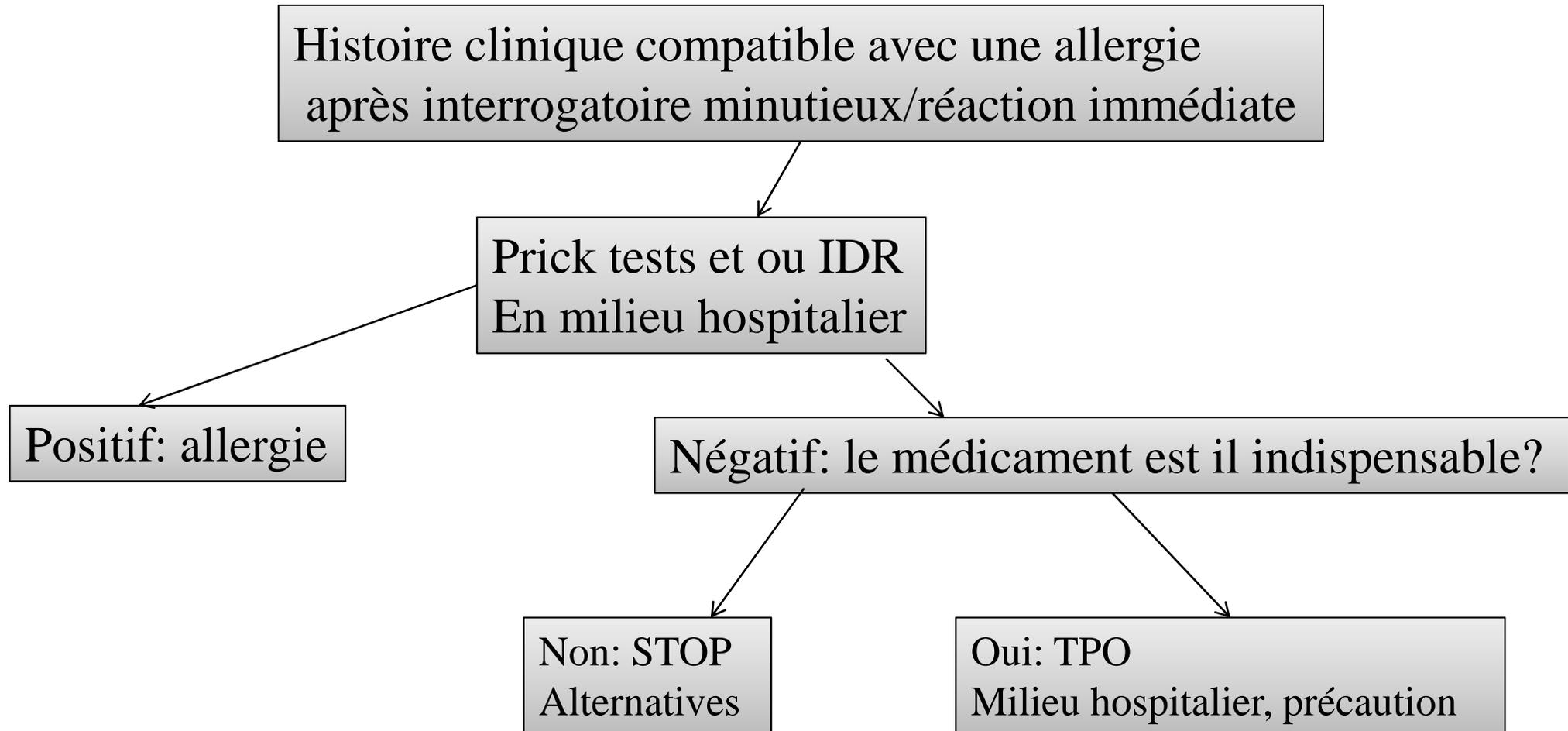
- **Absolues**

- Éruptions cutanées bulleuses (Sd de S.J., Lyell)
- Dress-Syndrome
- Vascularite systémique
- PEAG
- Maladie auto-immune induite
- Manifestations spécifiques d'organes : PNP médicamenteuses, hépatites, néphropathies, cytopénies sanguines...

- **Relatives**

- Femme enceinte
- Infections aiguës
- asthme incontrôlé
- maladies cardiaque, hépatique, rénale susceptibles d'être décompensées par le TPO
- Traitement β -bloquant

Conclusion



Si réaction non immédiate :faire IDR retardées/patch tests et si négatifs, le TP est réalisable

Où faire les explorations?



Réaction immédiates

Service de Pneumo-immuno-
allergologie

Pr Benoit Wallaert

Dr Cécile Chenivresse

Consultation

03 20 44 55 38

FAX Hôpital de jour:

03 20 44 57 68

Réactions retardées/toxidermies:

Service de Dermatologie

Pr Delphine STAUMONT

MERCI POUR VOTRE ATTENTION