

# COMMENT EST EXPLORÉE/DÉCLASSÉE UNE ALLERGIE AUX BLACTAMINES ?

---

Dr Diane PELLETIER de CHAMBURE

PH Allergologie

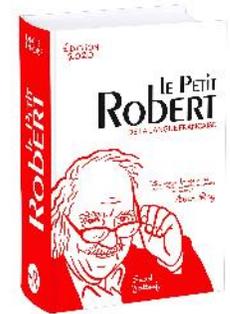
Service de Pneumologie et Immuno-Allergologie

7 novembre 2024



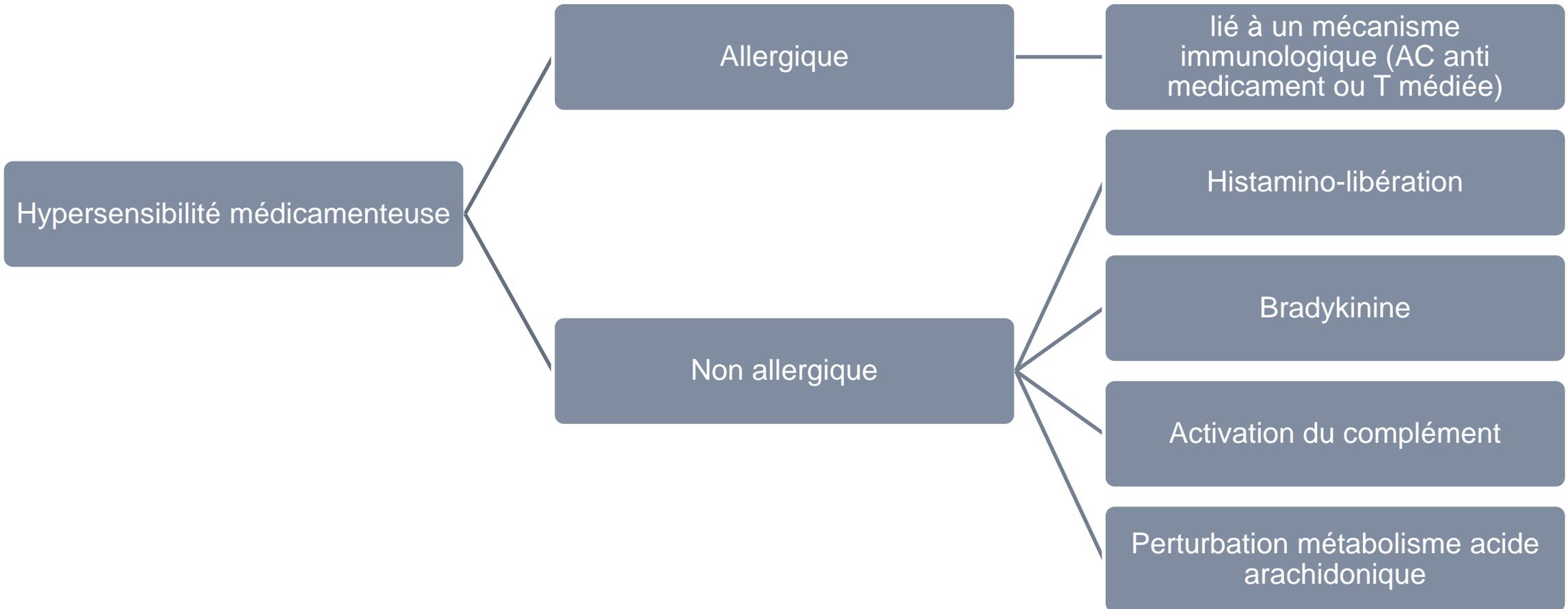
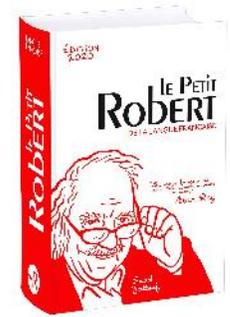
# Quelques définitions

---



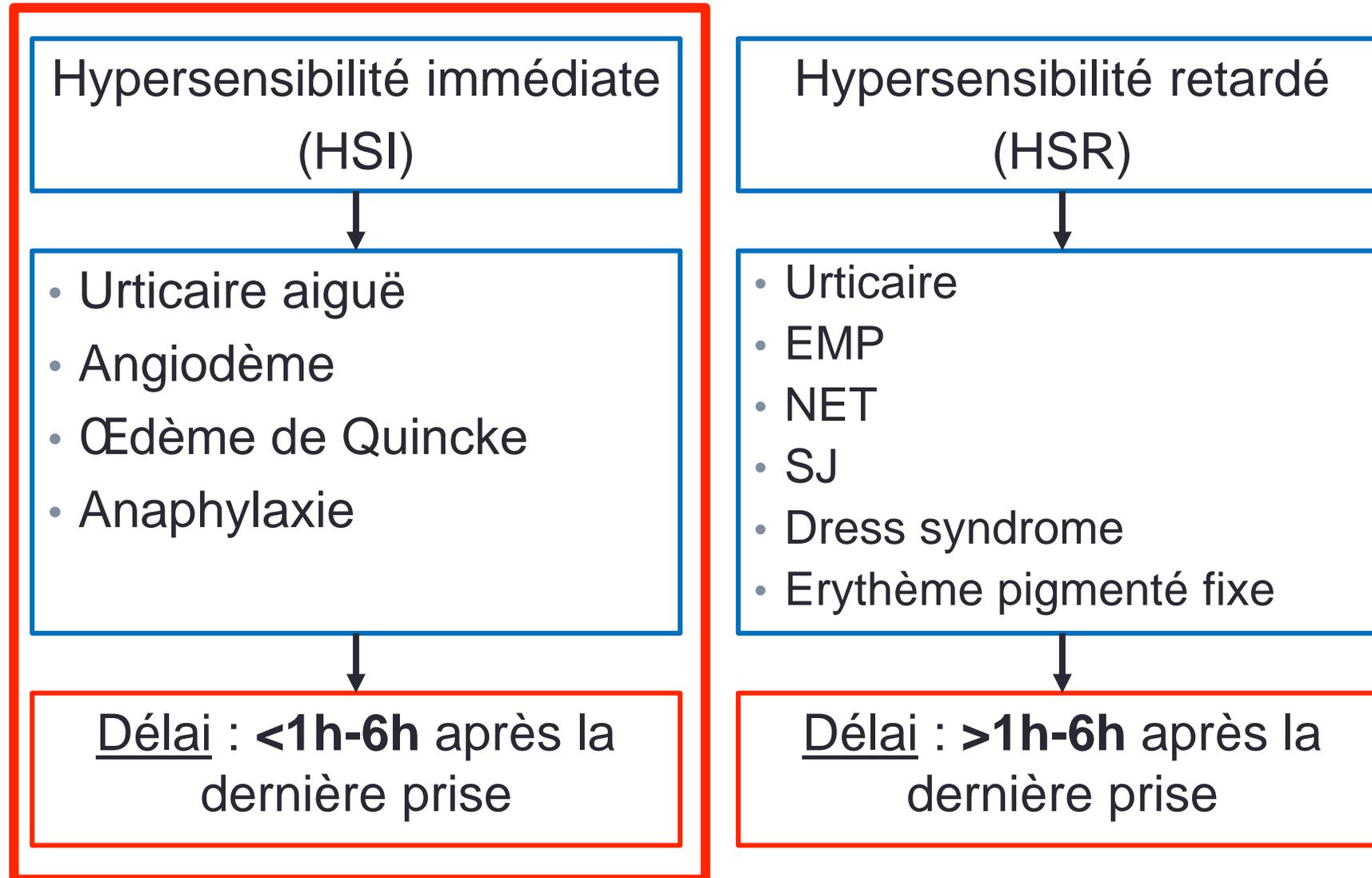
- **Réaction d'hypersensibilité médicamenteuse** : effets secondaires ressemblant cliniquement à une réaction allergique
- **Allergie médicamenteuse** : réaction d'hypersensibilité lié à un mécanisme immunologique
- « Réaction d'hypersensibilité immuno-allergique secondaire à un médicament prescrit à posologie standard humaine, dont l'effet est dose-indépendant, non prédictible et nocif »

# Quelques définitions

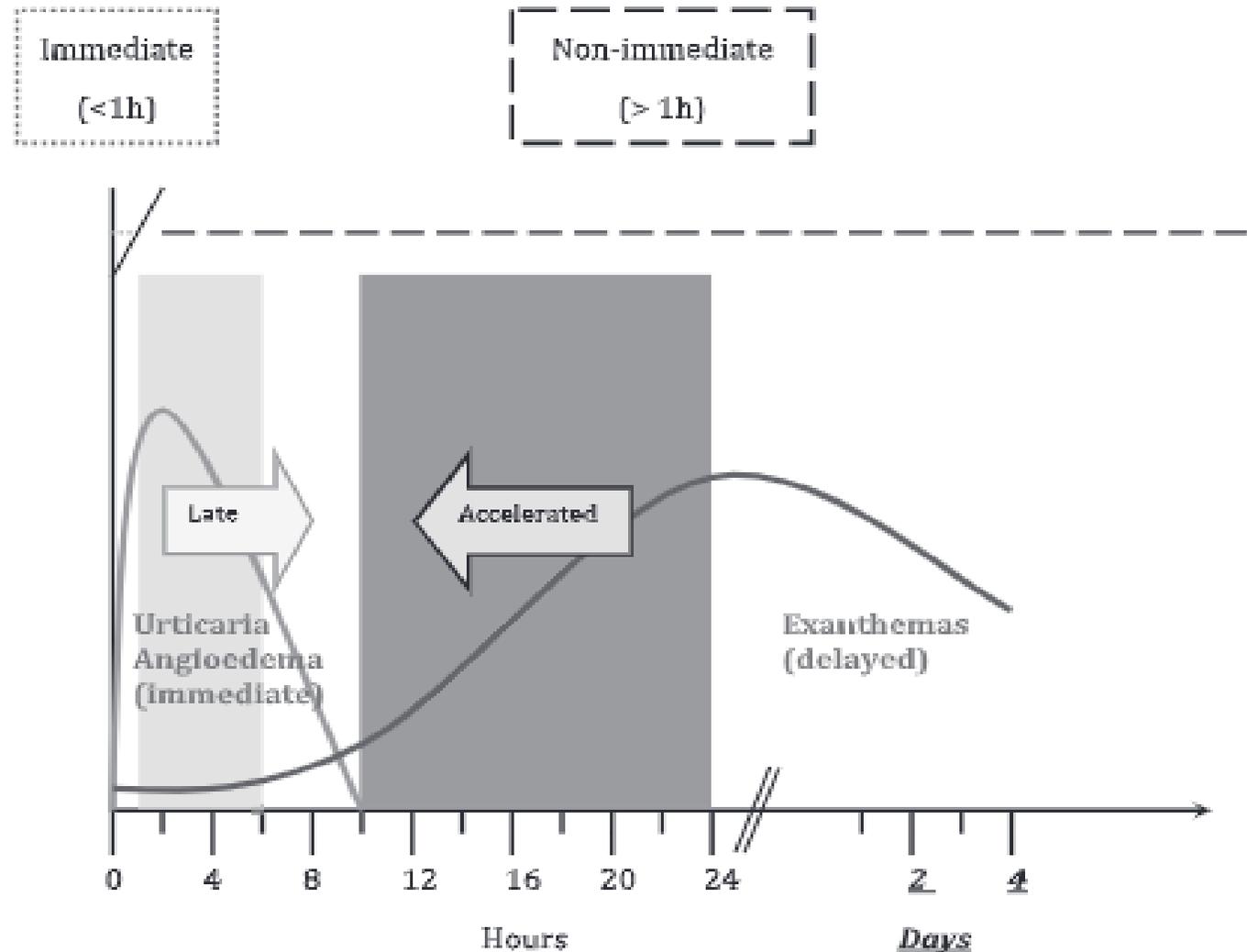


# Classification des réactions d'HS

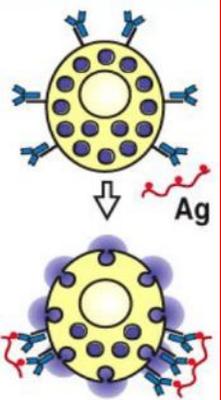
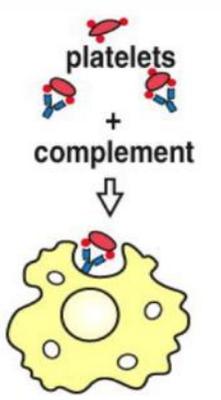
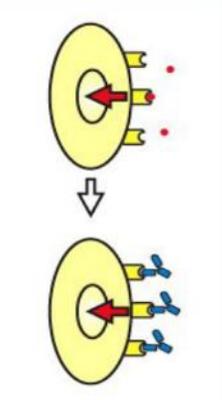
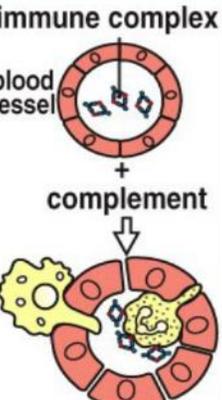
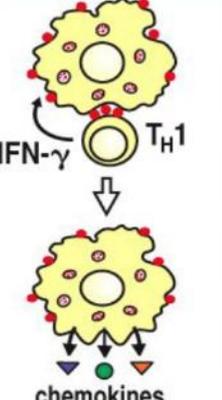
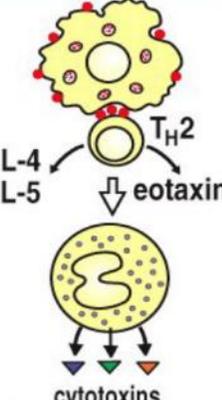
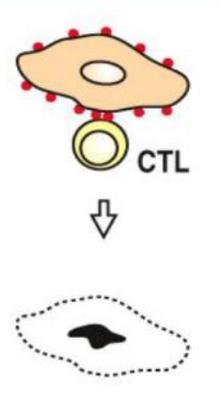
---



# Classification des réactions d'HS



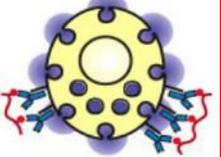
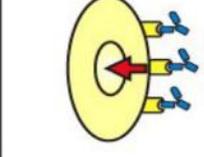
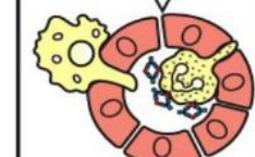
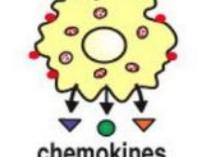
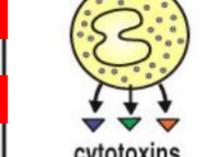
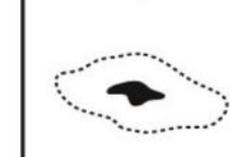
# Mécanismes d'hypersensibilité allergique

Type I	Type II		Type III	Type IV		
IgE	IgG		IgG	CD4 Th1	CD4 Th2	CD8 cytotox.
Antigènes solubles	Ag cellulaires ou matriciels	Récepteur cellulaire	Ag solubles	Ag soluble	Ag soluble	Ag cellulaire
Mastocyte	Complément, Phagocytes, NK	Ac altère la signalisation	Complément, Phagocytes	Macrophage	Eosinophiles	Cytotoxicité
						
Rhinite all. Asthme all. Choc anaph. Anaphylaxie	Cytopénies médic. Réaction transfus. Anémie hémolytique	Thyroidite Myasthénie	Maladie sérique Lupus érythémateux	(IDR tuberculine) Rejet de greffes Arthrite Diabète	Asthme all. chr. Rhinite all. chr.	°Rejet de greffes °Diabète type I
Urticaire de contact	Pemphigus Pemphigoïde	Urticaire chronique Pemphigus	Vascularites immunoall.	Psoriasis	Dermatite atopique	Eczéma all.de contact Vitiligo Pelade

# Mécanismes d'hypersensibilité allergique

Type I	Type II		Type III	Type IV		
IgE	IgG		IgG	CD4 Th1	CD4 Th2	CD8 cytotox.
Antigènes solubles	Ag cellulaires ou matriciels	Récepteur cellulaire	Ag solubles	Ag soluble	Ag soluble	Ag cellulaire
Mastocyte	Complément, Phagocytes, NK	Ac altère la signalisation	Complément, Phagocytes	Macrophage	Eosinophiles	Cytotoxicité

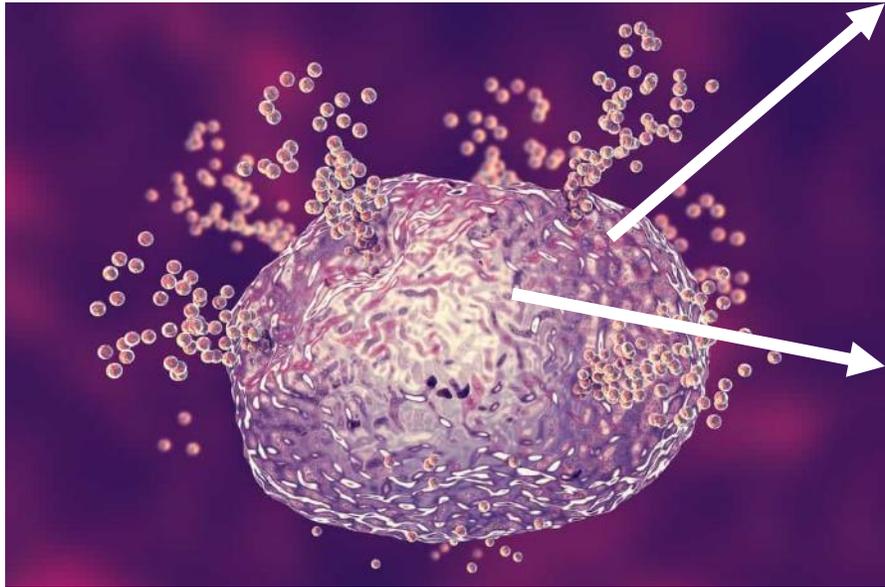
Seul mécanisme pour lesquels nous avons des tests cutanés disponibles

						
Rhinite all. Asthme all. Choc anaph. Anaphylaxie	Cytopénies médic. Réaction transfus. Anémie hémolytique	Thyroidite Myasthénie	Maladie sérique Lupus érythémateux	(IDR tuberculine) Rejet de greffes Arthrite Diabète	Asthme all. chr. Rhinite all. chr.	°Rejet de greffes °Diabète type I
Urticaire de contact	Pemphigus Pemphigoïde	Urticaire chronique Pemphigus	Vascularites immunoall.	Psoriasis	Dermatite atopique	Eczéma all.de contact Vitiligo Pelade

# Cellule impliquée dans l'HSI

---

- **MASTOCYTE**



- **Médiateurs préformés :**

- Histamine
- Tryptase
- Molécules chimiotactiques : ECF, NCF, ...

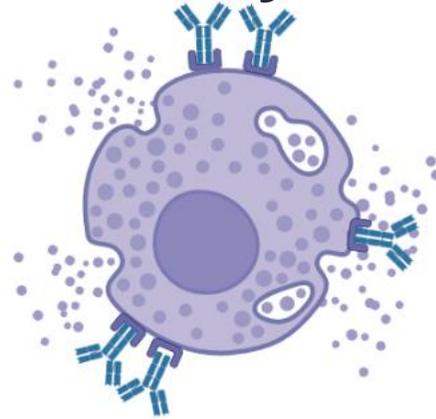
- **Médiateurs néoformés :**

- Leucotriènes
- PAF
- prostaglandines

# Activation du mastocyte ?



**Dégranulation  
mastocytaire**



↗ tryptase

↗ histamine



prostaglandines



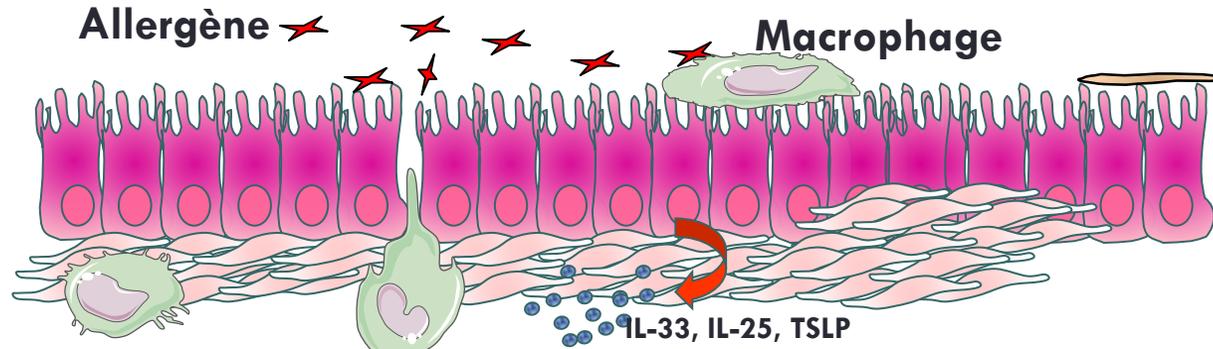
**Symptômes HSI**



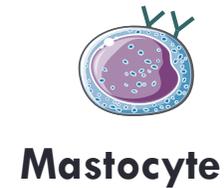
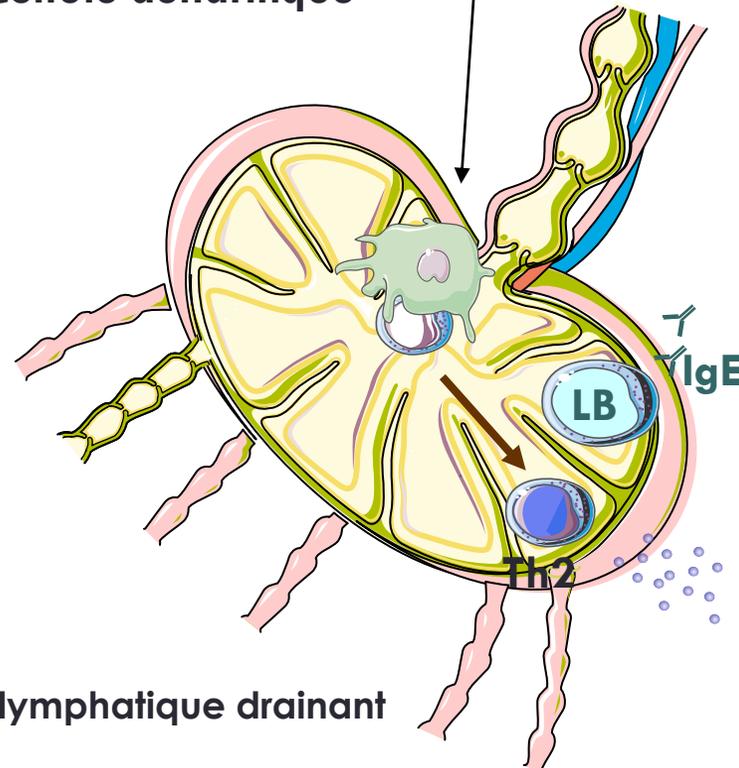
# Mécanisme allergie IgE médiée

## 1/ Sensibilisation

Epithélium  
bronchique



Cellule dendritique

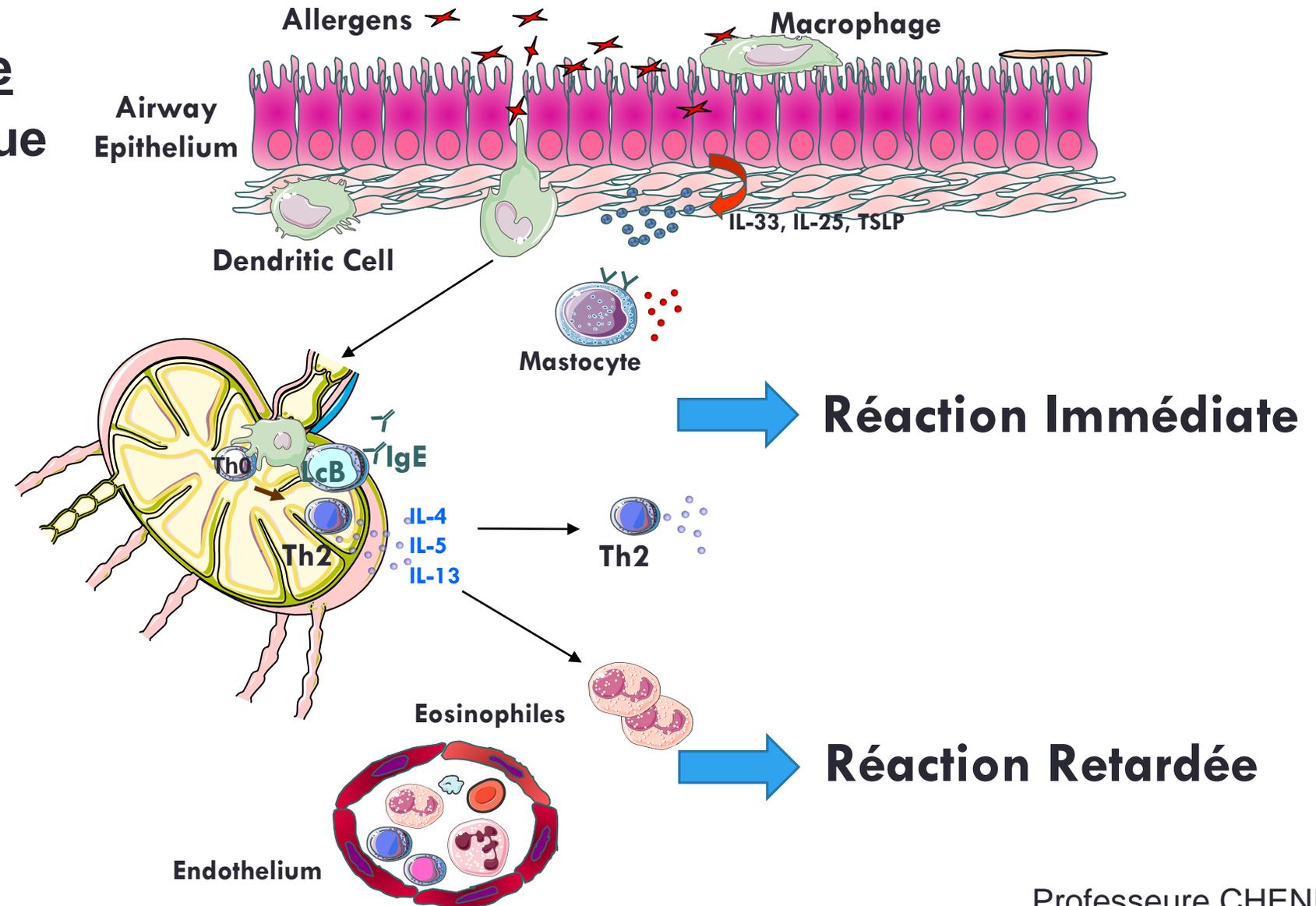


IL-4, IL-5  
IL-13

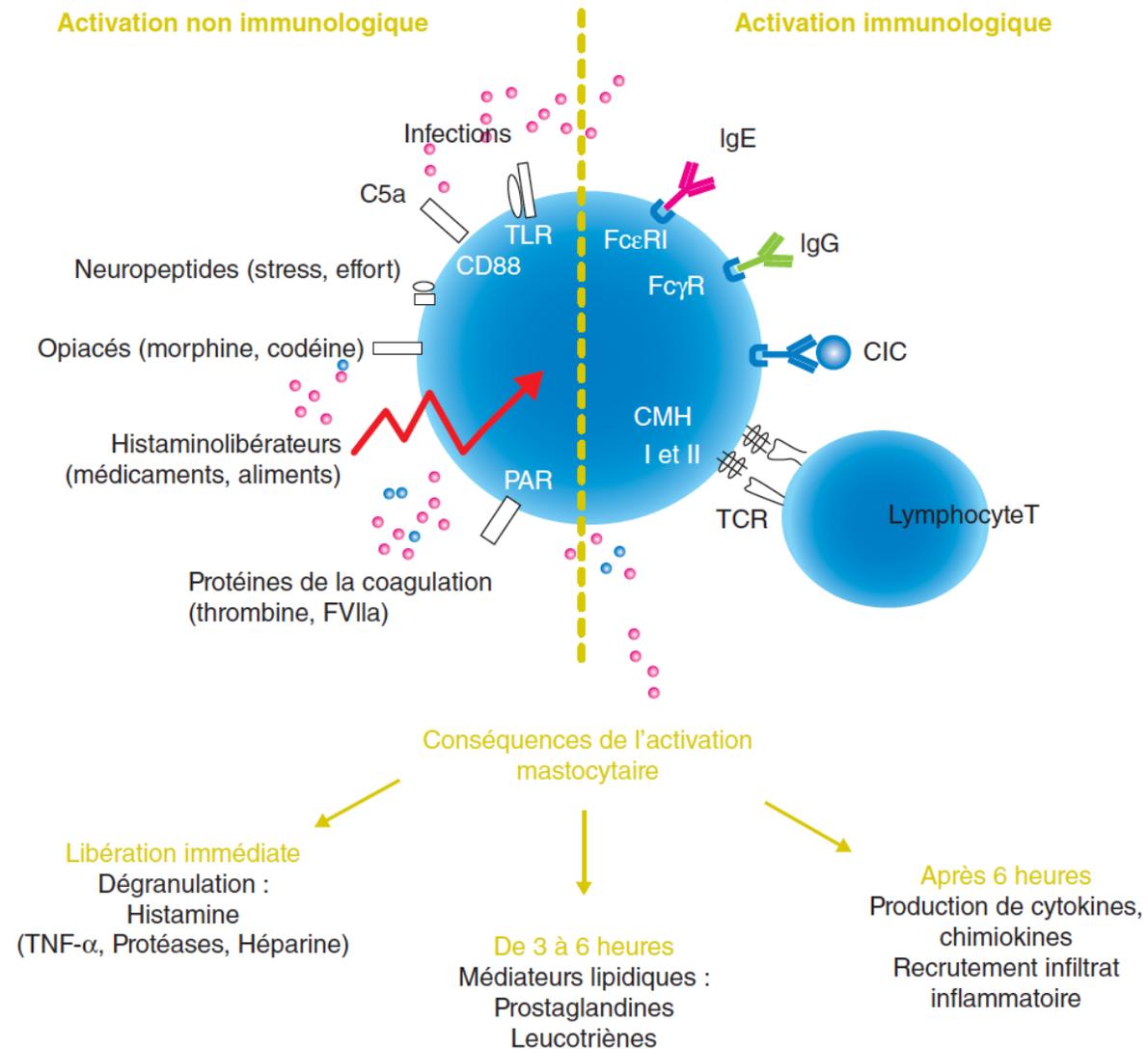
Ganglion lymphatique drainant

# Allergie IgE-médiée

1/ Phase effectrice  
= réaction allergique



# Activation mastocytaire



# Mécanismes d'hypersensibilité

---

- Gell et Coombs : *un peu out of date ...*
- **Approche récente des manifestations d'hypersensibilité**
  - Phénotypes
  - Endotypes
  - Biomarqueurs

# Signes cliniques : hypersensibilité immédiate

- **Urticaire aiguë** : papules ou plaques érythémateuses ou rosées, œdémateuses à bords nets, **fugaces** (<24h), **migratrices** et **prurigineuses**
- **Angioedème** (urticaire profond) : de la peau ou des muqueuses, ferme, non érythémateuse, non prurigineuse. Sensation de tension douloureuse
- **Œdème de Quincke** (angioedème VAS) : dysphonie, dyspnée, hypersalivation (trouble déglutition). **Signal d'alarme qui peut précéder l'asphyxie.**



# Anaphylaxie – formes cliniques

---

Choc anaphylactique



Oedème de Quincke



Asthme aigu grave



Eruptions cutanées



Angiooedème



Signes digestifs



# Signes cliniques – hypersensibilité retardée



Exanthème maculo-papuleux

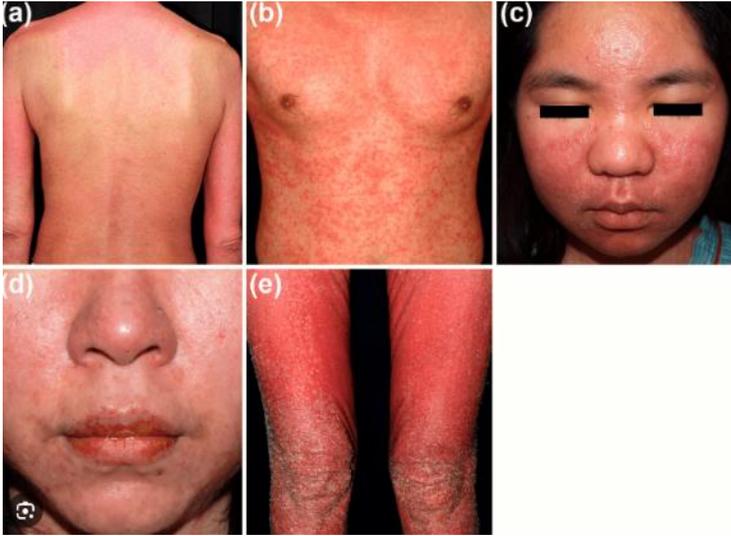


SDRIFE syndrome



Erythème Pigmenté Fixe

# Signes cliniques – hypersensibilité retardée



**DRESS syndrome**  
(drug reaction with eosinophilia  
and systemic symptoms)



**Stevens-Johnson et Lyell**  
( $<10\%$ )  
Nécrolyse Epidermique  
Toxique



**PEAG**  
Pustulose Exanthématique  
Aigue Généralisée

# Hypersensibilité Beta-Lactamines

---

- Allergie au BL mentionnée dans 5 à 15% des dossiers médicaux
- **Mais l'hypersensibilité aux BL est RARE**
  - Probabilité de présenter une HS (allergique ou non allergique) aux pénicillines et céphalosporines : 1.11% à 1.45% et 0.6% à 1.08% respectivement
  - **Dans 95% des cas, absence d'allergie**
- **Etiquette « allergie BL », augmente**
  - Morbi-mortalité hospitalière
  - Durée de séjour hospitalier
  - Risque de réadmission
  - Résistance bactérienne aux antibiotiques
  - Incidence des infections liées aux soins

# Que faire en cas de suspicion d'allergie aux BL

---

- **Qui adresser en allergologie ?**
  - **Etiquette « allergie aux BL »**
  - Manifestations cliniques **évocatrices d'une réaction allergique**
    - Urticaire, angioœdème, éruption cutanée, anaphylaxie
    - Et pas : malaise, vertiges, palpitations, douleurs abdominales, diarrhées isolées

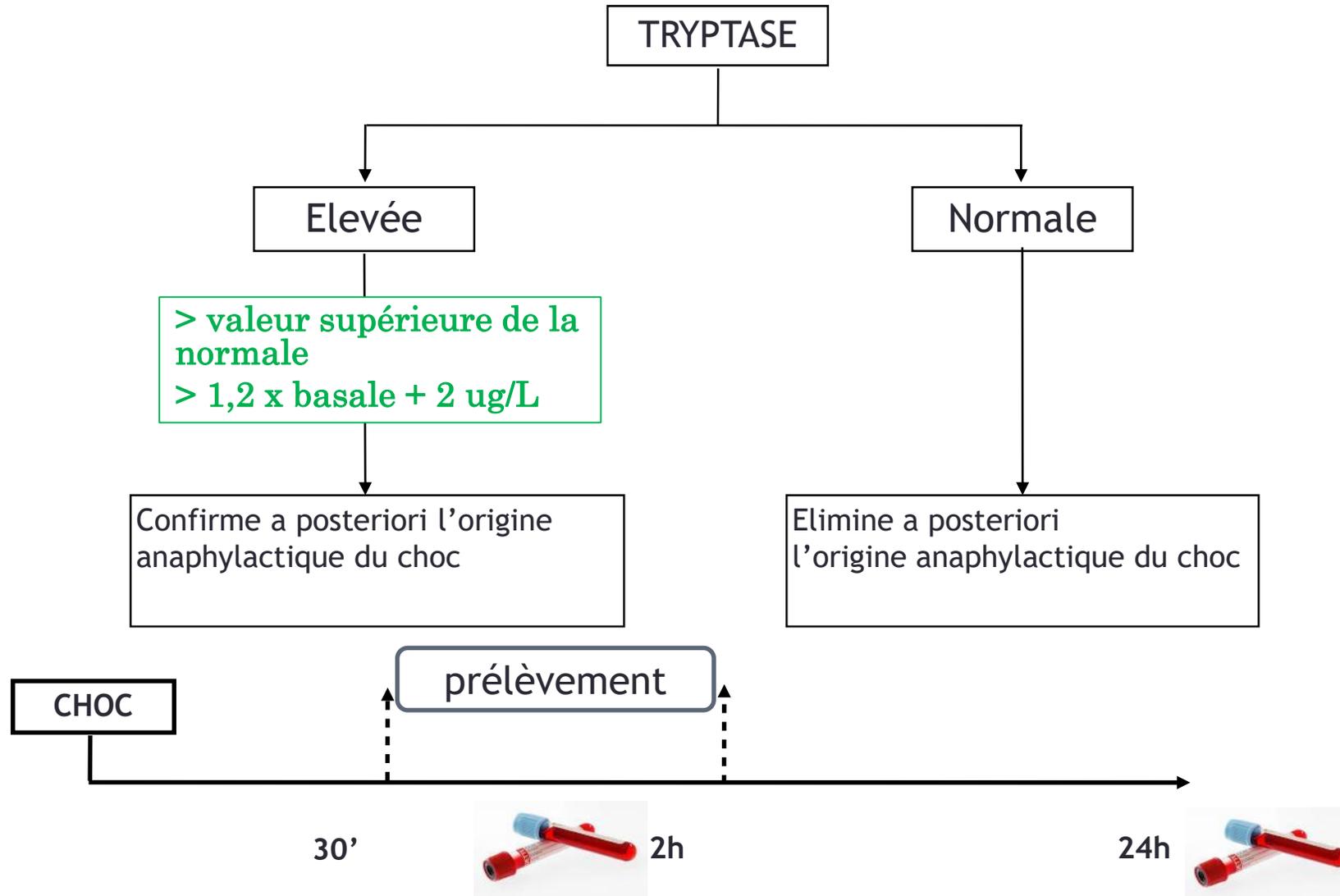
**IMPORTANTANCE du  
« DELABELLING »**

# Quand ne pas évaluer ?

---

- **Absence d'histoire clinique** : pas de tests prédictifs
- **Manifestation clinique non évocatrice d'une réaction d'hypersensibilité**
  - Symptômes non compatibles
  - Chronologie non compatible
  - Médicament repris depuis sans réaction
  - Diagnostic différentiel (urticaire chronique, éruption liée à une infection virale HSV, ...)
- Pour **les tests de provocation** : réaction très sévère et mise en jeu du pronostic vital

# Bilan allergologique IMMEDIAT



# Bilan allergologique

---



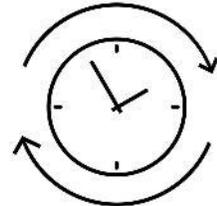
- Histoire de la maladie :

- IDENTIFIER :



- **Médicament suspecté, date de la réaction, contexte de prise**

- CHRONOLOGIE :



- Prise antérieure
- Délai apparition
- **Autres prises médicamenteuses/alimentaires associées**
- Médicaments/Aliments repris depuis

# Bilan allergologique

## • Histoire de la maladie :

### • **SEVERITE** de la réaction

- Consultation aux urgences, prise en charge en réa

- Traitement effectué ?



## Hypersensibilité immédiate – Classification de Ring et Messmer modifiée

Non sévère : atteinte cutanée isolée (urticaire et/ou angioœdème)	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ <b>Grade I</b> : signes cutanéomuqueux généralisée : érythème, urticaire, avec ou sans angioedème</li></ul> <p>NB : Il est recommandé de demander au patient de préciser les détails de la réaction lorsqu'il évoque la survenue d'un œdème de Quincke (OQ). Un véritable OQ implique une atteinte des voies aériennes supérieures, avec des symptômes évocateurs tels que la dyspnée laryngée, la dysphonie et l'hyperlarrhée, nécessitant le plus souvent une prise en charge spécifique.</p>
Sévère et très sévère : réaction mettant en jeu le pronostic vital et nécessitant une prise en charge hospitalière	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ <b>Grade II</b> : Atteinte multiviscérale modérée (au moins 2 fonctions atteintes) : signes cutanéomuqueux, hypotension (PAS &lt; 30%) et tachycardie (Fc &gt; 30%), hyperréactivité bronchique</li><li>▪ <b>Grade III</b> : Atteinte multiviscérale sévère menaçant la vie et imposant un traitement spécifique : collapsus cardio-vasculaire, tachycardie-bradycardie, bronchospasme</li><li>▪ <b>Grade IV</b> : Arrêt circulatoire, arrêt respiratoire</li></ul>

## Hypersensibilité retardée

Non sévère	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ EMP isolé (&lt;50% de la surface corporelle, sans atteinte des muqueuses, sans purpura, sans décollement ou bulle) évoluant depuis moins de 7 jours <b>ET</b> sans signe systémique associés (absence de fièvre, absence d'éosinophilie &gt;0.5G/L, absence d'atteinte organique biologique (cytolyse, néphrite, ...))</li></ul> <p>NB : la notion rapportée par le patient d'un érythème cutané isolé survenue dans l'enfance et n'ayant pas motivé de prise en charge spécifique et/ou hospitalière n'est pas une HSR grave</p>
Sévère	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ EMP &gt;50% de la surface corporelle, et/ou atteinte des muqueuses, et/ou présence d'un purpura, et/ou décollement ou bulle, et/ou œdème de la face, et/ou signes systémiques associés (fièvre, éosinophilie &gt;0.5G/L, atteinte organique biologique (cytolyse, néphrite, ...))</li><li>▪ Erythème pigmenté fixe (parfois bulleux généralisé)</li><li>▪ DRESS syndrome</li><li>▪ Syndrome de Steven-Johnson</li><li>▪ Epidermolyse toxique de Lyell</li><li>▪ PEAG</li></ul>

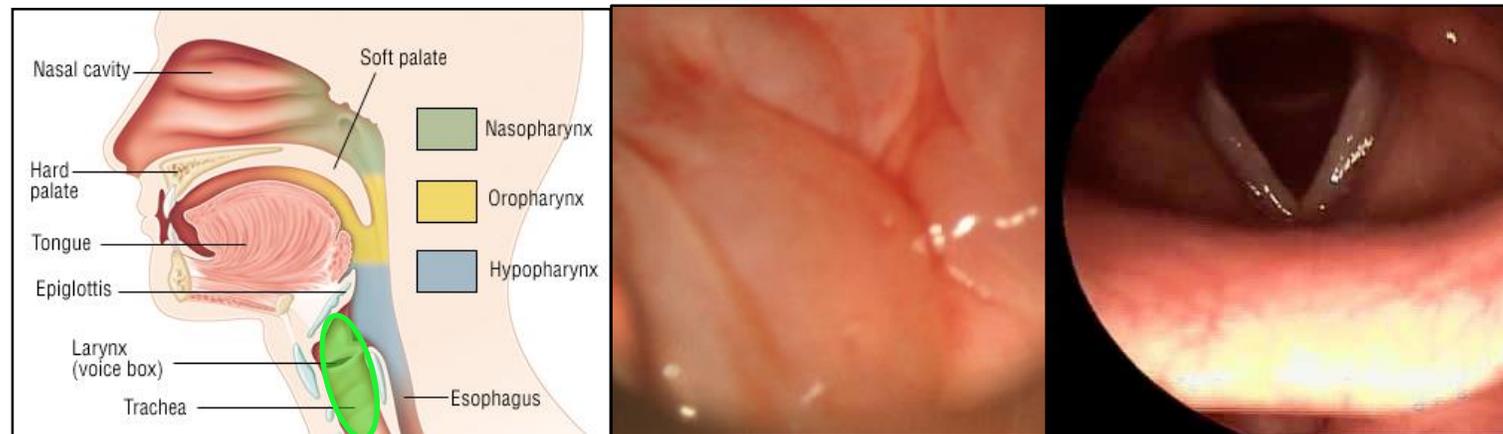
# Anaphylaxie

- Œdème de Quincke = **angioedème des voies aériennes supérieures**

**Œdème du pharynx : visible à l'examen clinique**



**Œdème du larynx : non visible à l'examen clinique**



# Anaphylaxie

= réaction d'hypersensibilité systemique sévère mettant en jeu le pronostic vital

## Classification de Ring et Messmer

Grade	Définition	Signes cliniques
1	Atteinte cutanéomuqueuse isolée, avec ou sans angioœdème	Erythème généralisé, Urticaire, Oedème péri-orbitaire Angioœdème
2	Atteinte multi-viscérale modérée	Signes cutanéomuqueux ± hypotension artérielle ± tachycardie ± toux ± dyspnée ± signes digestifs
3	Atteinte mono ou multi-viscérale sévère	Collapsus cardio-vasculaire, tachycardie ou bradycardie ± troubles du rythme cardiaque ± bronchospasme ± signes digestifs Les signes cutanéomuqueux peuvent être absents ou n'apparaître qu'au moment de la restauration hémodynamique
4	Arrêt cardiaque	

# Bilan allergologique – A DISTANCE

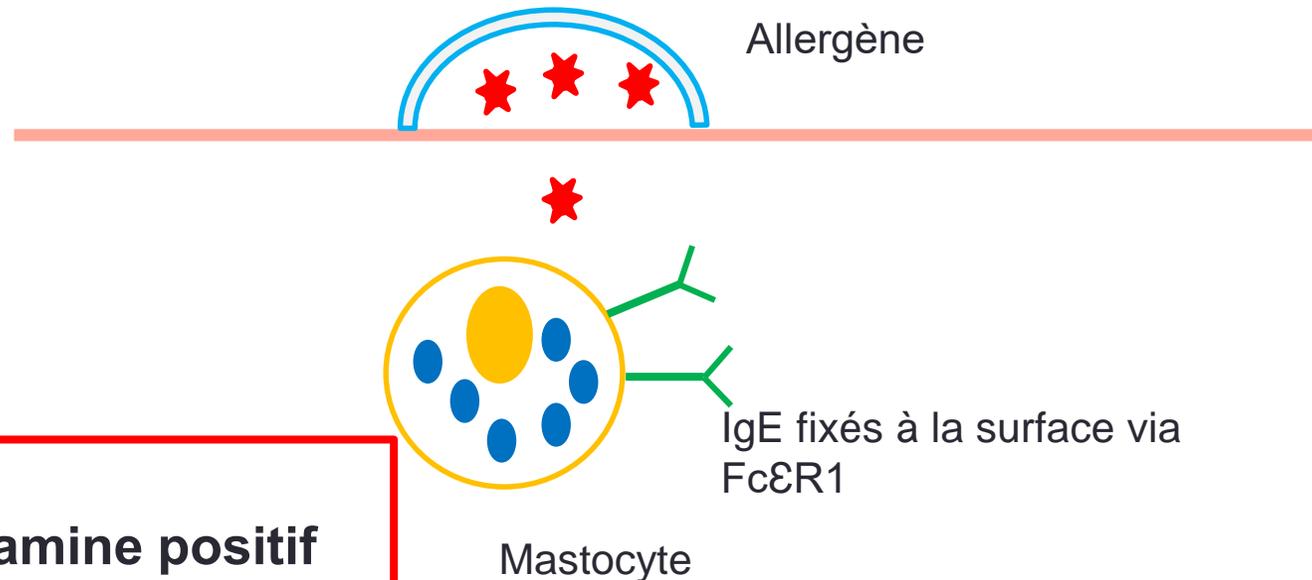


- **Délais** : 4 à 6 semaines
  - Peut être réalisé plus tôt mais risque de faux négatifs
  - En cas de toxidermie sévère, jusque 6 mois après cicatrisation
- **Tests cutanés** :
  - Histoire clinique + mécanisme suspecté oriente l'exploration
- **Hypersensibilité immédiate** :
  - PT
  - IDR
- **Hypersensibilité retardée** :
  - Patch tests
  - +/- lecture retardée des IDR

# Bilan allergologique – A DISTANCE



- **Délais** : 4 à 6 semaines
  - Peut être réalisé plus tôt mais risque de faux négatifs
- **Tests cutanés** :
  - Prick test : piqure superficielle au travers d'une goutte de l'allergène
    - **médicaments, aliments, pneumallergènes**



## En regard

- d'un témoin histamine positif
- d'un témoin négatif négatif

# Bilan allergologique – A DISTANCE



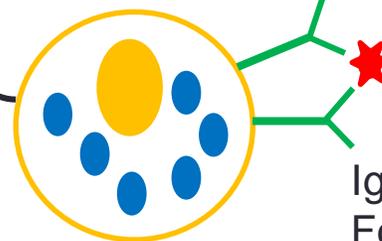
- **Délais** : 4 à 6 semaines
  - Peut être réalisé plus tôt mais risque de faux négatifs
- **Tests cutanés** :
  - Prick test : piqure superficielle au travers d'une goutte de l'allergène
    - médicaments, aliments, pneumallergènes

Lecture à 15-20 min

Papule + Erythème

Derme

Histamine



IgE fixés à la surface via Fc&R1

Mastocyte

**Positif si :**

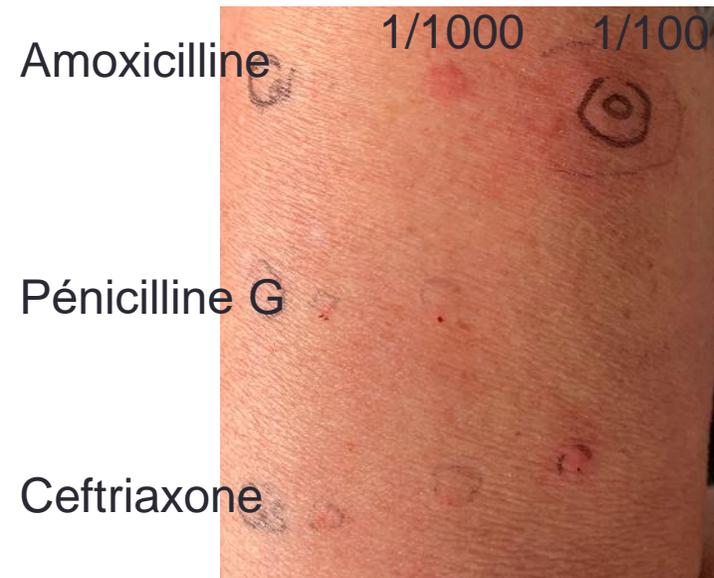
- Papule > 3mm + érythème
- = au moins 50% du témoin positif



# Bilan allergologique – A DISTANCE



- **Délais** : 4 à 6 semaines
  - Peut être réalisé plus tôt mais risque de faux négatifs
- **Tests cutanés** :
  - Prick test : piqure superficielle au travers d'une goutte de l'allergène
  - Intra-dermo réaction (IDR) : à des concentrations croissantes
    - Médicaments **injectables**
- **Interprétation** :
  - Mesure papule initiale (Pi)
  - Mesure papule à 20 min (P20)
  - Positif :  $P20 > Pi + 3\text{mm}$  et érythème



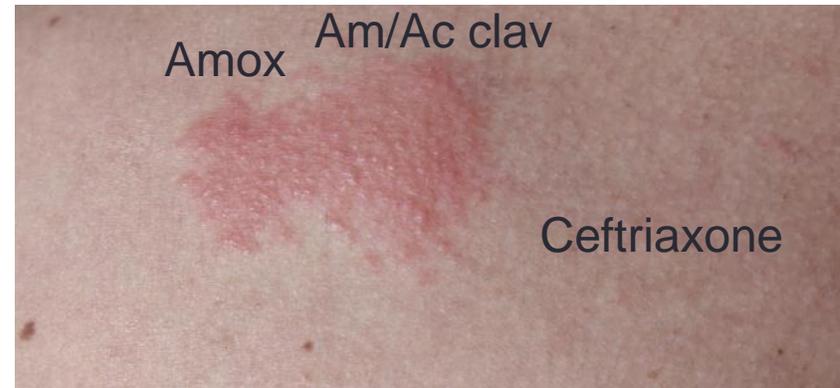
# Patch-test

---

- Application de l'allergène sous occlusion par voie épicutanée
- Lecture à 48h et 72h



À 48h



À 72h

# Patch-test

---

- Lecture à 48h au retrait, 72h, jusque J7 (corticoïdes)
- Positif si **réaction eczématiforme**
  - 1 – + : rougeur + infiltration
  - 2 – ++ : idem + 1 vésicule
  - 3 – +++ : bulles

# IDR - lecture retardée

---

10-3

10-2

10-1



Amoxicilline

Amoxicilline/Acide  
clavulanique

Ceftriaxone

# ATTENTION

---

- Un test négatif n'exclue pas une allergie
- Diminue la probabilité d'un mécanisme immuno-allergique
- Test de provocation

# Test de provocation

---

- **GOLD STANDARD**
- Permet d'écarter formellement une allergie ou autre réaction d'hypersensibilité, mais ne permet pas de les distinguer
- Indiqué si médicament utile dans la pharmacopée du patient
- Uniquement en milieu hospitalier, sous surveillance stricte
  - Personnel médical entraîné
  - Chariot de réanimation disponible

# Test de provocation

---

- Réintroduction du médicament incriminé ou d'une alternative selon le contexte
- Uniquement si TC négatifs
- Consentement éclairé du patient
- Sous perfusion de sécurité
- Arrêt des bêtabloquants si possible, anti-histaminiques

# Test de provocation – Contre-indications

---

- Réactions cutanées/toxidermies sévères
- Anaphylaxie : en fonction de la balance bénéfique/risque
- Grossesse en cours
- Pathologie chronique décompensée





# Immunothérapie allergénique (ITA)

---

- = avant désensibilisation et induction de tolérance
- Comment ? Administration, répétée, à doses progressivement croissante de l'allergène
- Objectif immunologique : induire une tolérance à cet allergène
- Objectif clinique : réduire les symptômes lors d'exposition ultérieur à l'allergène

# ITA et allergies médicamenteuses

---

- **Indications** :
  - Médicament indispensable
  - Absence d'alternative thérapeutique
  - HSI principalement
- **Contre-indications** : réaction grave
- En milieu hospitalier, après consentement éclairé, sous perfusion, matériel de réanimation à proximité
- **Exemples** : Aspirine et SCA, ATB et mucoviscidose, sels de platine et cancer
- Quelques protocoles décrits dans la littérature

# Et dans l'urgence ?

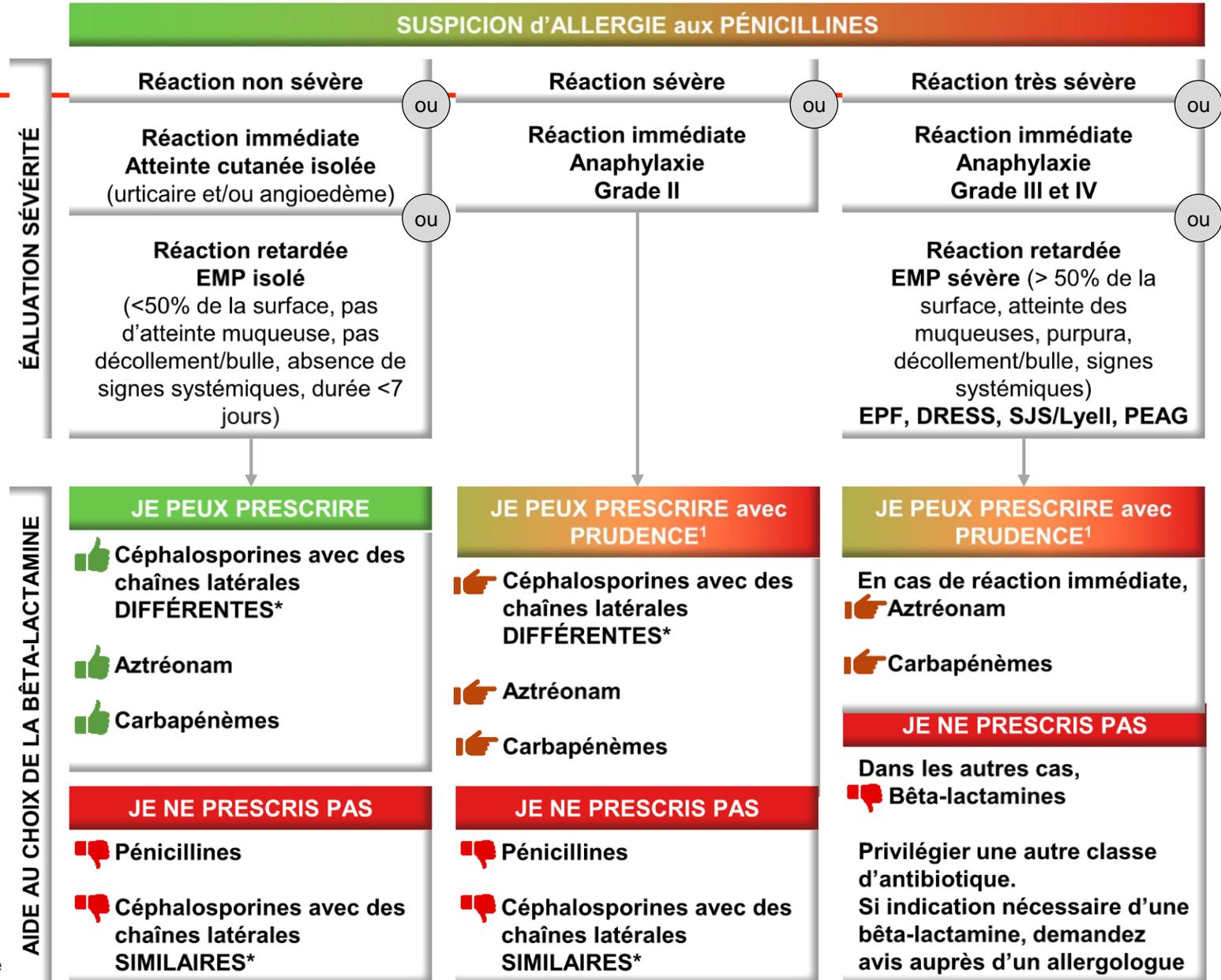
	<b>Suspicion d'allergie aux pénicillines et/ou aux céphalosporines en cas d'infection aigue sévère : algorithme de prise en charge</b> Référentiel régional	Code du document : [P_TYPE] / [P_UNIT] / [P_REF]
		Date d'application : [SEPTEMBRE 2024] Version : [V1] Page 1 sur 4

Rédaction	Relecture/Validation
Nom / Prénom : CHOPIN Marie-Charlotte Fonction : PH infectiologue, maladies infectieuses, CH Boulogne sur Mer	Nom / Prénom : CHENIVESSE Cécile Fonction : PU-PH pneumo-allergologue, Pneumologie et Immuno-Allergologie, CHU Lille.
Nom / Prénom : PELLETIER de CHAMBURE Diane Fonction : PH allergologue, Pneumologie et Immuno-Allergologie, CHU Lille.	Nom / Prénom : DEZOTEUX Frédéric Fonction : MCU-PH dermatologue, Dermatologie, CHU Lille.

- Référentiel d'aide à la décision pour la prescription, par les cliniciens, d'une pénicilline ou d'une céphalosporine chez un patient :
  - hospitalisé étiqueté allergique aux pénicillines et/ou aux céphalosporines
  - en **situation aigue d'urgence**
  - dont la consultation en allergologie est non programmée ou en cours
- Chaque situation doit faire l'objet d'une **analyse des bénéfices et des risques** en fonction :
  - de la gravité de l'infection
  - du caractère substituable ou non de l'antibiotique choisi
  - de la perte de chance induite par une antibiothérapie de seconde ligne du fait de la suspicion d'allergie

# Dans l'urgence,

## Algorithme en cours de validation



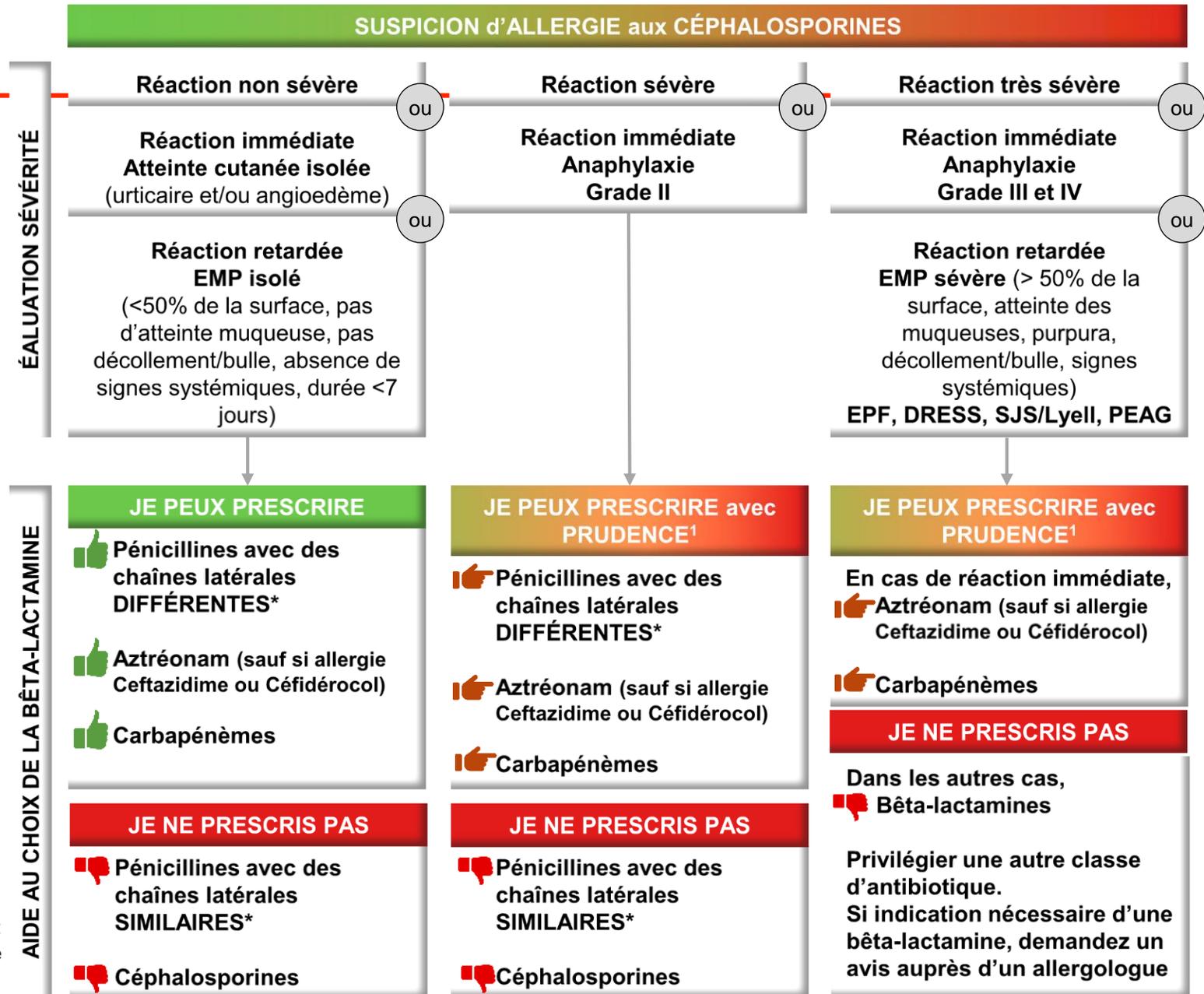
\*se référer au tableau des réactions croisées

<sup>1</sup>la première dose devra toujours être administré sous surveillance médicale en hospitalisation au sein d'un service de MCO

EMP : exanthème maculo-papuleux, EPF : exanthème pigmenté fixe, DRESS : drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, SJS : syndrome de Stevens-Johnson, PEAG : pustulose exanthématique aigue généralisée

# Dans l'urgence,

## Algorithme en cours de validation



\*se référer au tableau des réactions croisées

<sup>1</sup>la première dose devra toujours être administré sous surveillance médicale en hospitalisation au sein d'un service de MCO

EMP : exanthème maculo-papuleux, EPF : exanthème pigmenté fixe, DRESS : drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, SJS : syndrome de Stevens-Johnson, PEAG : pustulose exanthématique aiguë généralisée

DES QUESTIONS ?

---