

BEST OF ALLERGOLOGIE

THÈME: MÉDICAMENTS



LEFEVRE Marine-Alexia
PERRIER Gregory
DES MG DESC allergologie

ENSEIGNANTS
Dr Charles DZVIGA
Dr JP JACQUIER

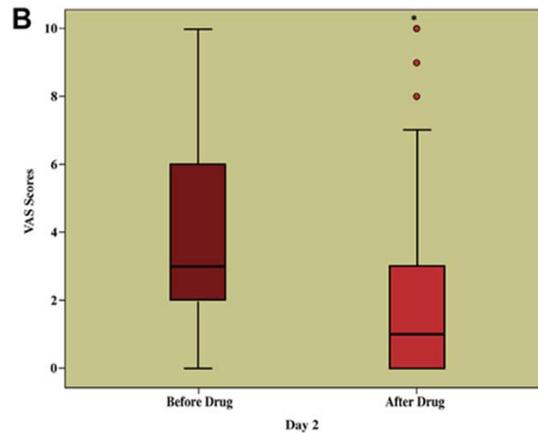
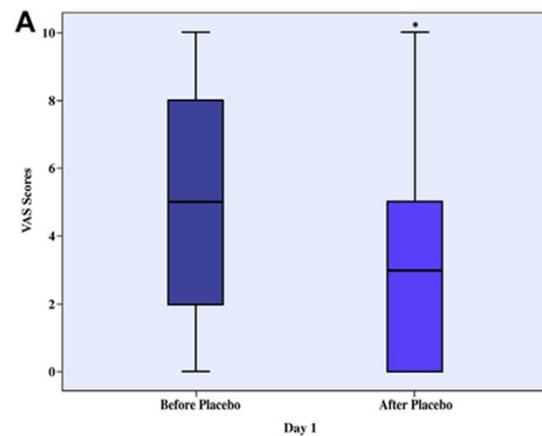
L'anxiété générée par les TPO diminue à la suite des tests

But: objectiver l'anxiété que peuvent représenter les tests de provocation chez des personnes aux atcd d'histoire d'hypersensibilité médicamenteuse et la répercussion de leur résultat.

Cohorte de 126 patients avec une histoire d'hypersensibilité médicamenteuses → 118 tests négatifs.

Avant et après placebo le score d'anxiété: 5,2 → 3,3

Avant et après médicaments actif : 3,3 → 2.



Mean visual analog scale (VAS) scores of the patients before and after placebo and active drug tests. Error bars indicate SDs. *P < .001.

L'anxiété générée par les tests de provocation est surtout due à la peur d'une récurrence de la réaction antérieure mais également une peur de mourir.

Malgré tout 15,9% des patients ne consommeront plus le médicament malgré des tests négatifs

Le taux de tryptase à l'état basal ne représente pas un facteur de risque ni un facteur de sévérité dans les réactions d'hypersensibilité médicamenteuse chez les enfants.

On sait qu'un taux élevé de la tryptase à l'état basal est un facteur de risque de réaction allergique aux venins d'hyménoptères et alimentaire. Cela permet notamment d'en prédire la sévérité.

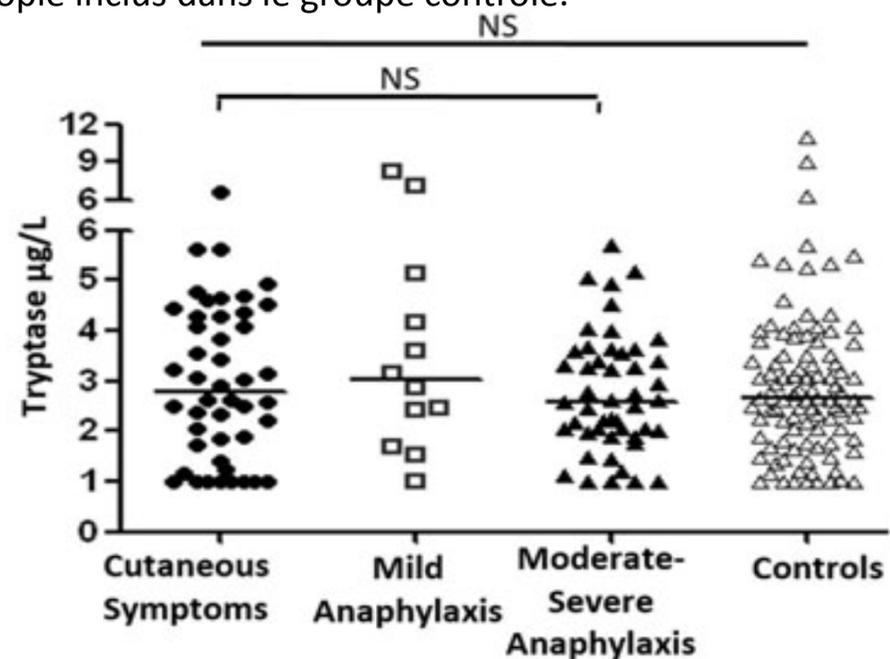
Qu'en est-il concernant les réactions d'hypersensibilité médicamenteuse?

106 enfants inclus avec des tests positifs pour différents médicaments ou avec un antécédent d'anaphylaxie sévère de grade 3

(on différencie les réactions cutanées seules, des anaphylaxie légère, anaphylaxie modérée et anaphylaxie sévère)

98 enfants sans aucune histoire d'hypersensibilité ni d'atopie inclus dans le groupe contrôle.

Le taux de tryptase basale est similaire dans chaque groupe.



Une désensibilisation rapide aux chimiothérapies est une méthode sûre et efficace qui peut être pratiquée dans tout type d'hôpital

Contexte: L'hypersensibilité aux Ac monoclonaux et chimiothérapies peut conduire à un arrêt des premières lignes de traitement et à un remplacement par des traitements alternatifs qui sont souvent moins efficaces, plus toxiques et plus chers. Ce qui peut conduire à une altération de la qualité de vie ainsi que de l'espérance de vie...

- 53 patients → 281 désensibilisations rapides (carboplatine, oxaliplatine, paclitaxel, trastuzumab)
 - Prémédication: dexaméthasone, montelukast, ranitidine, diphénhydramine); arrêt des beta bloqueurs 24h avant
 - 1ere désensibilisation en soins intensifs puis: hospitalisation ou clinique ambulatoire.
 - Protocole en 12 étapes (Castells et al.)
 - Durée 4,5h (dans les autres études: 6-7h en moyenne)
-
- Réaction au cours de 15% des désensibilisations
 - Réactions légères: aucun recours à l'adrénaline
 - Majorité des réactions au cours des premières désensibilisations, leur fréquence et sévérité diminuent aux cures suivantes
 - **Tous les patients ont reçu la totalité de la dose**



Facteurs de risque d'hypersensibilités aux AINS

- AINS=médicaments les + consommés en France et les + impliqués dans les HS médicamenteuses:
 - HSNA +++, patients réagissant à plusieurs AINS;
 - plus rarement IgE, patient réagissant à un seul AINS
- Etude observationnelle rétrospective sur 3 ans de 123 patients (100 adultes, 23 enfants) suspects d'HS aux AINS: diagnostic d'HS 24% dont 80% d'HS pharmacologiques et 20% formes allergiques
- Liens entre caractéristiques cliniques des patients et fait d'être HS aux AINS:
 - atcd: **atopie, asthme, polypose nasal**
 - anamnèse réaction initiale: **symptomatologie respiratoire et /ou ORL, anaphylaxie, délai de survenue < 1h, recours a un SAU**
 - pharmacologique: **réaction au décours d'une prise de paracétamol ou diclofénac**
- Problème des HS dites « allergiques »:
 - TAB peu contributif
 - difficile de mettre en évidence des IgE spécifiques aux AINS



Classification des hypersensibilités aux AINS

5 phénotypes (EDNA):

- 1) NSAID-exacerbated respiratory disease: NERD
- 2) NSAID-exacerbated cutaneous disease: NECD
- 3) NSAID-induced urticaria and/or angioedema: NIUA
- 4) single NSAID-induced urticaria/angioedema/anaphylaxis: SNIUAA
- 5) single NSAID-induced delayed hypersensitivity reaction : SNIDR



1-2-3: réactions croisées (sensibilité classée non allergique)

4-5: réaction à un AINS donné basée sur un mécanisme immunologique spécifique (sensibilité classée allergique)

Cas d'anaphylaxie à 2 AINS de façon sélective

- Cas d'un homme de 56 ans terrain atopique: anaphylaxie à l'ibuprofène. Après test: SNIUAA (allergie isolée à l'ibuprofène) donc éviction des dérivés de l'acide arypropionique (ibuprofène, ketoprofène, naproxène...)
- Depuis consommation régulière de diclofénac PO et pommade, paracétamol et aspirine.

Ingestion 75mg de diclofénac: choc anaphylactique nécessitant un traitement par adrénaline, corticoïdes, anti histaminiques.

5jours auparavant: réaction de moindre intensité suite a 50 mg de diclofénac.

Intolérance croisée???

Test aspirine: pas de réaction à dose thérapeutique pleine → Réaction sélective au diclofénac suite à sensibilisation

Phénotype non classable !

Il est donc possible que des patients allergiques à un AINS donné le soient pour d'autres de façon sélective sans réactions croisées. Des mécanismes immunologiques différents pour chaque molécule rentrent en jeu.

La prévalence de ce type d'hypersensibilité est inconnue à ce jour.

Récepteur mastocytaire responsable de réactions pseudo-allergiques aux médicaments non IgE médiées

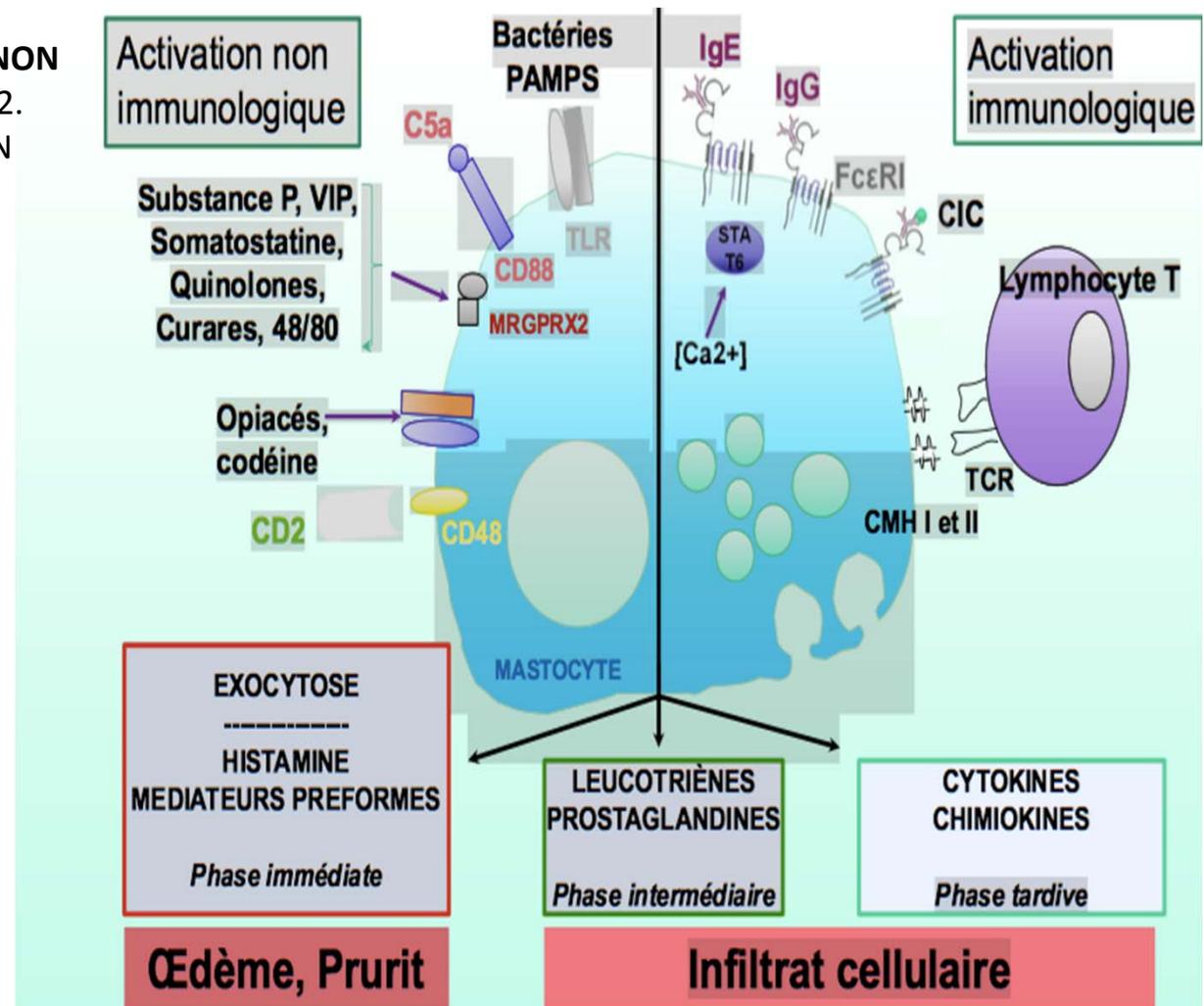
Récepteur mastocytaire unique identique chez la souris et chez l'homme qui serait à l'origine des réactions d'hypersensibilités **NON spécifiques** liées aux médicaments : MrgprX2. Activation du Récepteur => DÉGRANULATION

Récepteur activé par

- Curare
- Quinolone
- Subs endogène : sub P, VIP

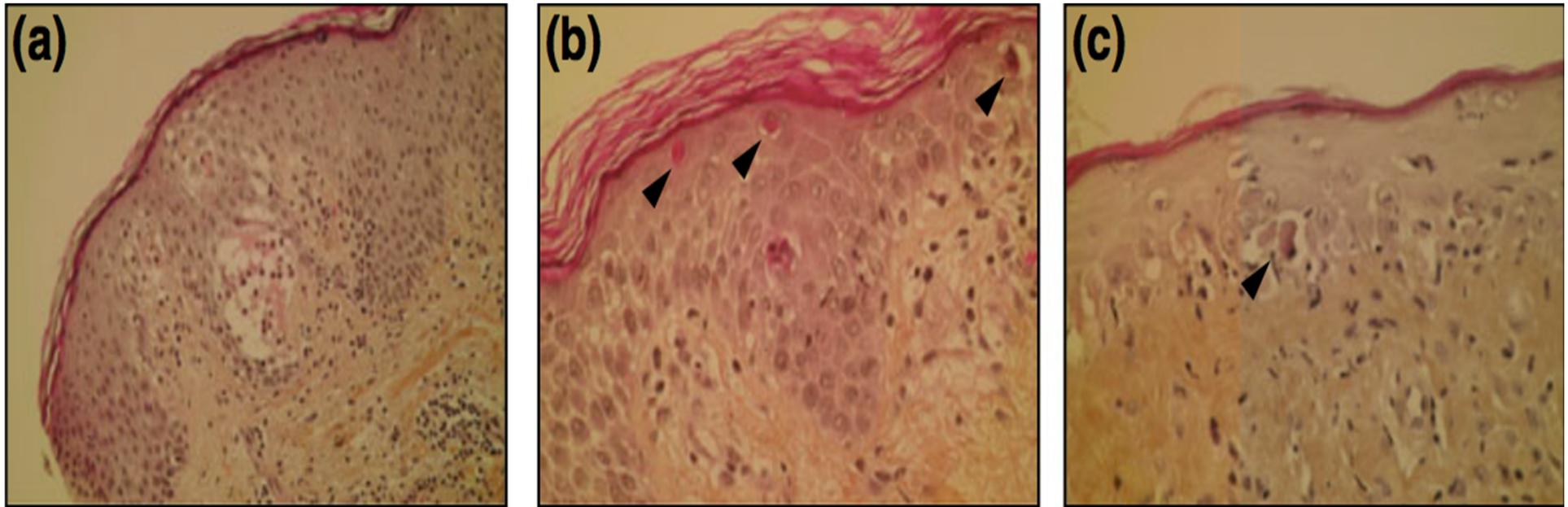
=> Compréhension de nombreuses réactions pseudo-allergiques ou anaphylactoïdes (NON IgE médiées)

=> Perspective thérapeutique : blocage du récepteur pour diminuer les réactions d'hypersensibilité aux médicaments.



Identification of a mast cell specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. McNeil et al. *Nature*. 2015 March 12

Une biopsie cutanée pour prédire l'évolution d'un DRESS syndrome



Étude de cas retrospective monocentrique : 45 cas, sélection selon critère de la cohorte RégiSCAR

Altération de l'épiderme : valeur pronostic dans le DRESS.

Spongiose => DRESS non sévère : évolution favorable

Absence d'atteinte hépatique et rénale

Nécrose kératinocytaire

Rare → DRESS non sévère

Intense et confluyente → DRESS sévère, atteinte hépatique et rénale

Figure 1 Representative histopathological features of our DRESS cohort (haematoxylin and eosin; original magnificationx). (a) spongiosis (x20); (b) spongiosis and isolated keratinocyte necrosis in the upper epidermal layers (arrowhead) (x40); (c) confluent keratinocyte Necrosis & vacuolization (arrowhead) (x40);

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): clinicopathological study of 45 cases F. Skowron et al. 2015

Association : génotype HLA classe I et hypersensibilité au phénobarbital

- Étude cas témoins sur 47 enfants **thaïlandais** qui ont présenté une réaction HS au phénobarbital : rash maculopapuleux (20) et réactions cutanées sévères (27) (STS, NET, DRESS) versus 54 enfants ayant reçu le phénobarbital pendant 12 semaines sans réaction hypersensibilité.

HLA allele	Carrier rate (%)			SCARs cases vs. PB population controls		MP cases vs. population control	
	Population controls ^a n = 650	SCARs n = 27(%)	MP cases n = 20 (%)	OR (95% CI)	p-Value	OR (95% CI)	p-Value
A*01:01	27 (4.15)	5 (18.5)	4 (20)	5.24 (1.64–15.64)	0.007	5.76 (1.30–19.49)	0.01
B*13:01	85 (13.07)	10 (37.04)	4 (20)	3.90 (1.54–9.37)	0.002	1.66 (0.39–5.31)	0.32

^aThai population controls obtained from Mahasirimongkol et al.²²

- => porteur du HLA-A*01:01 → réactions d'HS au phénobarbital (sévère et bénigne)
- => porteur du HLA-B*13:01 → réactions sévères (STS, Lyell, ou DRESS)
- En somme :
 - HLA-A*01:01 and HLA-B*13:01 pourraient avoir une action prédictive sur l'hypersensibilité au phénobarbital.
 - carbamazépine dans la population thaï et chinoise avec screening du HLA-B*15:02/ allopurinol HLA B58:01

Désensibilisation à l'aspirine parmi une population d'asthmatiques non contrôlées avec hypersensibilités aux AINS (Syndrome de Fernand Widal)

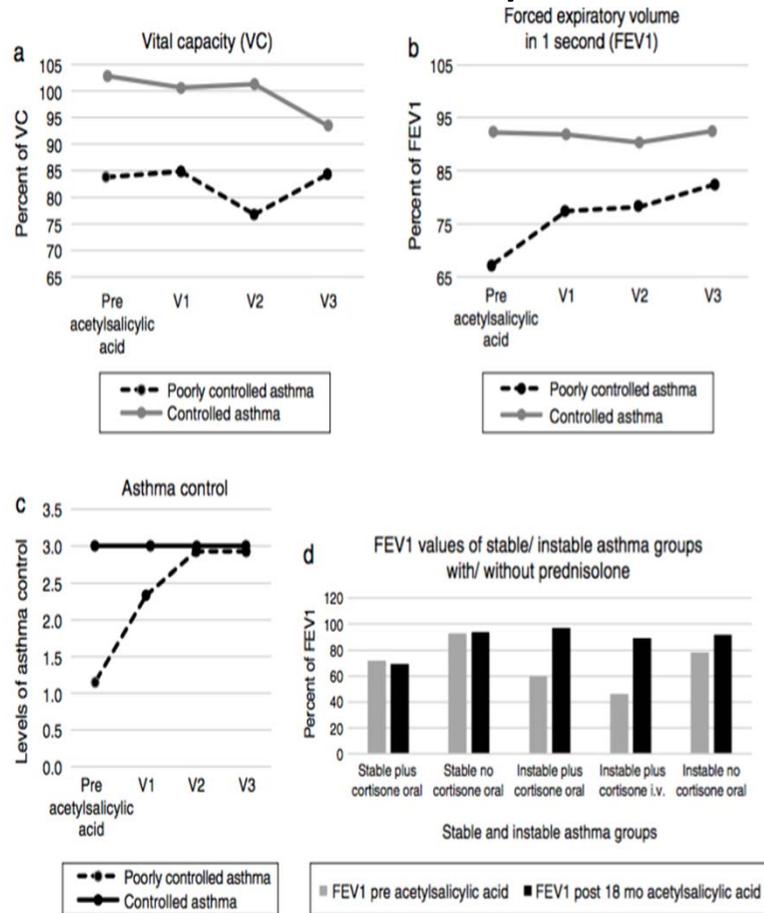


Figure 1 Pulmonary function values before and after acetylsalicylic acid (ASA) desensitization therapy ((a) Vital capacity (VC) values; (b) forced expiratory volume in 1s (FEV1) values; (c) asthma control levels (1: uncontrolled; 2: partial controlled; 3: controlled) and (d) FEV1 values of prednisolone dependent patients).

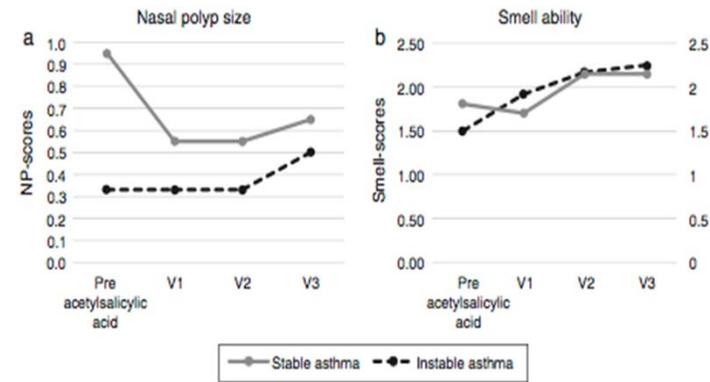


Figure 2 Nasal parameters before and after acetylsalicylic acid (ASA) desensitization therapy ((a) Nasal polyps and (b) smell ability).

- Étude retrospective sur 4 ans, 12 patients avec asthme non contrôlé, et 20 patients avec asthme stable.
- 18 mois 3 contrôles : 0, 6, 12 et 18 mois
- Dose quotidienne 500 mg d'aspirine orale (augmentation progressive sur une semaine)
- En somme :
 - Amélioration du contrôle de l'asthme et augmentation du VEMS, surtout les asthmes instable avec corticothérapie systémique.
 - Amélioration significative de l'odorat dans les deux groupes
 - Pas d'exacerbation d'asthme pendant le protocole

Syndrome d'entérocolite induit par les médicaments : étude de cas.

- Petit Garçon de 2 ans, urticaire à la prise d'amoxicilline
 - Prise antérieure d'amoxicilline sans incident
- Allergo-pédiatrie → TPO à la dose de 250 mg (urticaire infectieux)
 - => 2h plus tard Σ : douleurs abdominale, vomissement et malaise
- Nouvel essai de réintroduction devant TC négatif en immédiat et retardé et la symptomatologie digestive
 - => Σ identique 4 h plus tard avec hypotonie plus marquée + 1 remplissage de NaCl
 - Bio : hyperleucocytose majoritairement sur les PNN + Tryptase normale
- Tableau identique au SEIPA
- Cas exceptionnel : 2^{ème} cas reporté, tolérance des autres β lactamines



Merci de votre attention

