

HS médicamenteuses chez l'enfant

Dr Priscille BIERME
PH pneumo-allergologie pédiatrique
HFME
Module 2 allergologie 2023

1

Préjugé numéro 784



Les éruptions cutanées sous médicaments sont toujours allergiques et graves!

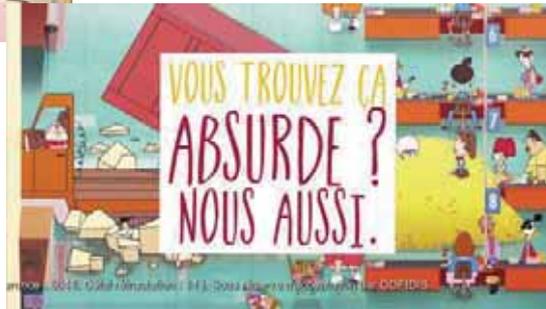


2

Préjugé numéro 784



Les éruptions cutanées sous médicaments sont toujours allergiques et graves!



Plan

- Mécanismes immunologiques des HS médicamenteuses
- Identifier les différents tableaux cliniques
 - Réactions immédiates
 - Réactions retardées
- Diagnostic de l'allergie médicamenteuse
 - Histoire clinique
 - Tests cutanés : techniques (principes de dilution), indications, interprétation
 - Tests biologiques
 - Tests de provocation médicamenteuse
- Particularités des éruptions chez l'enfant

5

ATTENTION BEAUCOUP D'ENFANTS SONT À TORD ETIQUETÉS
« ALLERGIQUES À LA PENICILLINE »

FAUX

5-10% des enfants présente un rash maculo papuleux sous
Amoxicilline

Interrogatoire policier à faire
+ bilan allergologique
Réintro?
Alternative?



NOTRE RÔLE : faire la part des choses entre une réaction d'HS
allergique, un effet secondaire, une intolérance ou une
réaction cutanée viro induite par exemple qui n'a rien à voir
avec la prise du médicament.



6

Cas clinique

- Lucas 3 ans présente une rhinopharyngite virale depuis 3-4 jours et une OMA droite depuis la veille.
- Mise sous amoxicilline 100mg/kg/j
- Le lendemain, sa maman retrouve son fils dans cet état.



7

Que faites-vous concernant l'amoxicilline?

Arrêt amoxicilline

Poursuite de
l'amoxicilline

Bilan allergologique

Mise sous anti H1

8

Que faites-vous concernant l'amoxicilline?

Arrêt amoxicilline

Poursuite de
l'amoxicilline

Bilan allergologique

Mise sous anti H1

9

Cas clinique

- Oscar, 9 mois présente une rhinopharyngite virale depuis 3-4 jours et une OMA droite depuis la veille.
- Mise sous amoxicilline 100mg/kg/j
- 4 jours plus tard, sa maman constate une éruption maculo-papuleuse sur tout le corps.



10

Que faites-vous concernant l'amoxicilline?

Arrêt amoxicilline

Poursuite de l'amoxicilline

Bilan allergologique

Mise sous anti H1

11

Que faites-vous concernant l'amoxicilline?

Arrêt amoxicilline

Poursuite de l'amoxicilline

Test de réintroduction par l'allergologue

Mise sous anti H1

12

Cas clinique

- Julie, 15 ans présente une cystite. Mise en place d'un ttt par Augmentin.
- Dans les 20 minutes qui suivent la première prise:
 - Apparition d'une urticaire sur le visage , douleurs abdominales, vomissements
 - Sensation de gêne respiratoire avec dysphonie



13

Que faites-vous concernant l'augmentin?

Arrêt augmentin

Poursuite de l'augmentin

Bilan allergologique

Mise sous anti H1

14

Que faites-vous concernant l'augmentin?

Arrêt augmentin

Poursuite de l'augmentin

Bilan allergologique

Injection d'adrénaline IM

15

Cas clinique

- Arthur, 8 ans présente une infection ostéoarticulaire à staphylocoque auréus.
- ATB initiale IV large puis relais per os par Augmentin permettant une amélioration de l'état général et apyréxie
- 3 semaines plus tard: apparition d'une éruption très érythémateuse sur tout le corps, prurigineuse, associée à une fièvre élevée à 39, des adénopathies cervicales et une asthénie intense.



16

Que faites-vous concernant l'augmentin?

Arrêt augmentin

Poursuite de l'augmentin

Bilan allergologique

Mise sous anti H1

17

Que faites-vous concernant l'augmentin?

Arrêt augmentin

Poursuite de l'augmentin

Prise en charge urgente en réanimation!
Pronostic vital engagé

Bilan allergologique

Mise sous anti H1

A distance!

RARRISSIME !!

18

+ c'est grave , + c'est allergique

Mécanismes immunologiques des hypersensibilités médicamenteuses

Les HS médicamenteuses

- Les hypersensibilités (HS) aux médicaments sont les effets indésirables des médicaments qui ressemblent cliniquement à des allergies
- Cette hypersensibilités (HS) est dite **allergique lorsque son mécanisme est immunologique, et fait appel à l'immunité adaptative** (anticorps IgE ou IgG, lymphocytes T spécifiques...)

21

Hypersensibilités : immédiates versus retardées (allergiques ou non allergiques)

IMMÉDIATE = activation mastocytes & basophiles

Délais = minutes / heures

Peau = Urticaire / angioedème

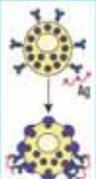
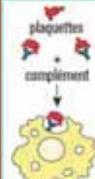
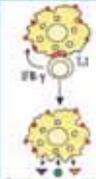
⚡ sp respiratoires, digestifs, CV

RETARDÉE = TOXIDERMIE = LT, PNN, PNE

Délais : jours / semaines

Peau = Erythème fixe, pustules, desquamation

⚡ décollement cutané ou muqueux atteinte d'autres organes possible...

CLASSIFICATION DES MALADIES ALLERGIQUES (ET AUTO-IMMUNES) SELON GELL & COOMBS							
TYPE I	TYPE II		TYPE III	TYPE IV			
IgE	IgG		IgG	CD4 Th1	CD4 Th2	CD4 Th17	CD8 cytotoxique
Ag solubles	Ag cellulaires ou membranaires	Récepteurs cellulaires	Ag solubles	Ag solubles	Ag solubles		Ag cellulaires
Mastocyte	Complément, phagocytes, NK	Ac altérant la signalisation	Complément, phagocytes	Macrophages	Eosinophiles	Neutrophiles	Cytotoxicité
							
EXEMPLES DE MALADIES							
Rhinite, asthme, anaphylaxie	Réaction transfusionnelle, anémie hémolytique	Thyroïdite, myasthénie	Lupus érythémateux, maladie sérique	Rejet de greffes, arthrite, diabète, psoriasis (intradérmoréaction à la tuberculine)	Asthme chronique, rhinite chronique, eczéma atopique	Psoriasis, polyarthrite, sclérose en plaques, maladie de Crohn	Rejet de greffes, diabète de type I, eczéma de contact, vitiligo, pelade
ALLERGIES AUX MÉDICAMENTS							
Choc anaphylactique	Cytopenie médicamenteuse		Vasculite immuno-allergique, pseudo-maladie sérique	Exanthème, DRESS	DRESS	Postulose exanthématique	Nécrolyse épidermique, Syndrome de Lyell/syndrome de Stevens-Johnson

22

- **HS allergiques immédiate.** Le patient HS allergique s'est sensibilisé aux médicaments et a développé des IgE spécifiques du médicament qui sont responsables de l'accident. La réaction anaphylactique peut alors être sévère mais heureusement elle est rare, seuls 5% des patients hypersensibles aux médicaments sont vraiment allergique



- **HS non allergique:** Le patient HS non allergique est sensible à l'effet toxique des médicaments. En effet les médicaments sont des produits chimiques appelés xénobiotiques (ce qui est étranger à l'organisme vivant) et sont donc doués de toxicité et de propriétés inflammatoires. La sensibilité à l'effet toxique des médicaments dépend des individus (certains sont sensibles à tout, d'autres résistant à tout) et de beaucoup d'autres facteurs comme infections, fièvre, fatigue, stress physique / psychologique. Ces facteurs abaissent le seuil de sensibilité aux médicaments. Le nombre de médicaments pris par le patient est aussi très important: il existe un effet cumulatif des xénobiotiques « Moins on prend de médicaments, mieux on se porte ».

Hypersensibilités médicamenteuses

HS NON ALLERGIQUES

- Immunité **innée**
- Inflammation **non spécifique**
- **Fréquente** ($1/10^2$)
- > 95%
- **Antibiotiques (Péni), Aspirine et AINS, anesthésiques, produits de contraste, codéine...**

REINTRODUCTION DU MEDICAMENT



PAS D'EVICION ABUSIVE

HS ALLERGIQUES

- Immunité **adaptative**
- Inflammation **spécifique d'antigène**
- **Rare** ($1/10^5$)
- < 5%
- **Tous les médicaments**

CONTRE-INDICATION DU MEDICAMENT



AUTRE MEDICAMENT DE REMPLACEMENT

Identifier les différents tableaux cliniques

25

Plan

- Mécanismes immunologiques des HS médicamenteuses
- Identifier les différents tableaux cliniques
 - Réactions immédiates
 - Réactions retardées
- Diagnostic de l'allergie médicamenteuse
 - Histoire clinique
 - Tests cutanés : techniques (principes de dilution), indications, interprétation
 - Tests biologiques
 - Tests de provocation médicamenteuse
- Particularités des éruptions chez l'enfant

26

Réaction d'hypersensibilité immédiate après prise médicamenteuse

HS IMMÉDIATE

Délais = minutes / heures

Cellules : Mastocytes et basophiles

Symptômes :

Peau +++ (toxidermies)

Respiratoires

digestifs

CV

5%

ALLERGIQUE

IgE

95%

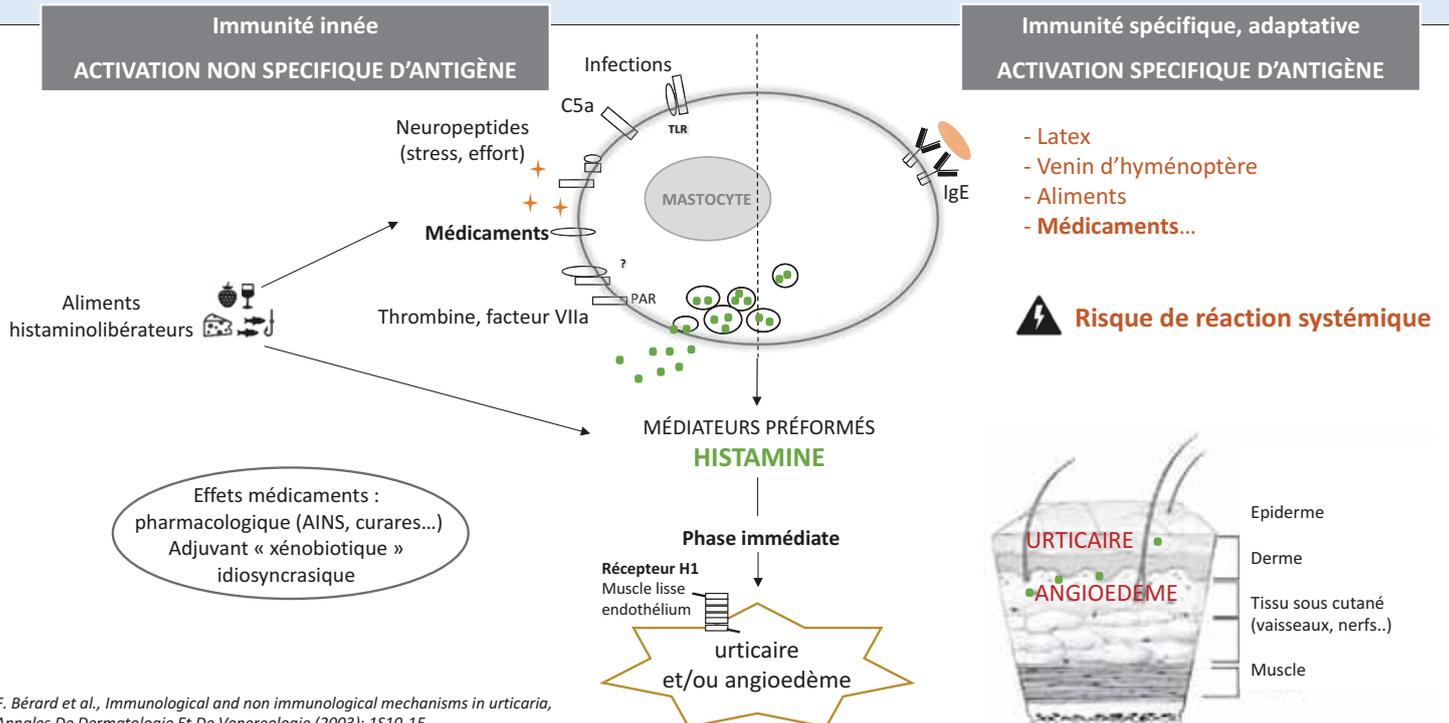
NON ALLERGIQUE

non immunologique

CLASSIFICATION DES MALADIES ALLERGIQUES (ET AUTO-IMMUNES) SELON GELL & COOMBS							
TYPE I	TYPE II	TYPE III	TYPE IV				
IgE	IgG	IgG	CD4 Th1	CD4 Th2	CD4 Th17	CD8 cytotoxique	
Ag solubles	Ag cellulaires ou matriciels	Récepteurs cellulaires	Ag solubles	Ag solubles		Ag cellulaires	
Mastocyte	Complément, phagocytes, NK	Ac altérant la signalisation	Complément, phagocytes	Macrophages	Éosinophiles	Neutrophiles	Cytotoxicité
EXEMPLES DE MALADIES							
Rhinite, asthme, anaphylaxie	Réaction transfusionnelle, anémie hémolytique	Thyroïdite, myasthénie	Lupus érythémateux, maladie sérique	Rejet de greffes, arthrite, diabète, psoriasis (intradermoréaction à la tuberculine)	Asthme chronique, rhinite chronique, eczéma atopique	Psoriasis, polyarthrite, sclérose en plaques, maladie de Crohn	Rejet de greffes, diabète de type I, eczéma de contact, vitiligo, pelade
ALLERGIES AUX MÉDICAMENTS							
Choc anaphylactique	Cytopenie médicamenteuse	Vasculite immuno-allergique, pseudo-maladie sérique	Exanthème, DRESS	DRESS	Psoriasis exanthématique	Nécrolyse épidermique, Syndrome de Lyell/syndrome de Stevens-Johnson	

27

Hypersensibilités immédiates



F. Bérard et al., Immunological and non immunological mechanisms in urticaria, Annales De Dermatologie Et De Venereologie (2003): 1510-15.

28

Hypersensibilités immédiates

Hypersensibilité non allergique



Uniquement cutané
Jamais grave

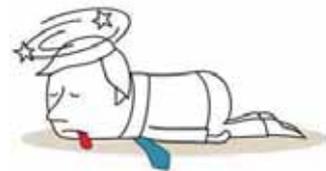
Hypersensibilités immédiates

Hypersensibilité non allergique



Uniquement cutané
Jamais grave

Hypersensibilité allergique



Anaphylaxie : rappel des symptômes

Symptômes et fréquence	
Signes subjectifs prodromiques et autres	<ul style="list-style-type: none"> Sensation de malaise, d'angoisse, de chaleur ou de mort imminente Goût métallique dans la bouche Prurit palmo-plantaire
Signes cutanéomuqueux (84 % des cas)	<ul style="list-style-type: none"> Érythème ou rash cutané Éruption maculopapuleuse, urticaire superficielle Urticaire profonde (angio-œdème), souvent mieux visible sur les zones où la peau est fine (paupières, oreilles) Paresthésias de l'oropharynx Œdème des lèvres, de la langue ou de la luette Larmoiement, hyperhémie conjonctivale
Signes cardiovasculaires (72 % des cas)	<ul style="list-style-type: none"> Tachycardie, bradycardie (réflexe de Bezold-Jarisch), arythmie, palpitations Hypotension, collapsus, choc, perte de connaissance Douleur thoracique, troubles de la repolarisation Troubles de conduction Arrêt cardiaque
Signes respiratoires (68 % des cas)	<ul style="list-style-type: none"> Voies aériennes supérieures : rhinorrhée, congestion nasale, toux sèche, éternuements, prurit et gêne pharyngés, dysphonie, enrouement, dyspnée laryngée, stridor Voies aériennes inférieures : polypnée ou bradypnée, dyspnée, toux, bronchospasme, baisse du débit expiratoire de pointe, gêne thoracique, difficulté à parler Cyanose, arrêt respiratoire
Signes digestifs (45 % des cas)	<ul style="list-style-type: none"> Douleur abdominale, nausées, vomissements, diarrées, dysphagie Régurgitations chez le nourrisson
Signes neurologiques (15 % des cas)	<ul style="list-style-type: none"> Confusion, modification du comportement, irritabilité, céphalées Agitation, vertige Somnolence, léthargie chez le nourrisson Altération de la vigilance, convulsions

Simons FE, Arduso LR, Bilò MB, et al (2011) World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. World Allergy Organ J 4:13–37

31

Hypersensibilité immédiate : risque d'anaphylaxie

Evocateurs d'HSNA si isolés

Grades	Symptômes cliniques
I	SIGNES CUTANEO-MUQUEUX ISOLÉS
II	<p>ATTEINTE MULTIVISCERALE MODEREE</p> <ul style="list-style-type: none"> Tachycardie Hypotension légère Hyperréactivité bronchique, toux, dyspnée Nausées
III	<p>ATTEINTE MULTIVISCERALE SEVERE</p> <ul style="list-style-type: none"> Angioœdème cervico-facial avec dyspnée État de choc Tachycardie ou bradycardie, trouble du rythme Bronchospasme Trouble de conscience Vomissement, diarrhée
IV	ARRET CARDIOCIRCULATOIRE ET/OU VENTILATOIRE

Evocateurs ++ d'HSIA si présents

Grades des réactions anaphylactiques selon Rinq & Messner

32

HSI médicamenteuses

	HSI NON ALLERGIQUE	HSI ALLERGIQUE
CHRONOLOGIE	Réaction souvent pluri-médicamenteuse, parfois dès la première exposition	Présence d'anticorps spécifiques => nécessité d'une exposition antérieure à la molécule (sensibilisation)
EFFET CUMULATIF	OUI : Polymédication +/- infection +/- stress...	NON : 1 seul médicament (+/- réaction croisée)
SEUIL DE SENSIBILITE	≠ selon les personnes	Dès dose infime d'antigène
HISTOIRE FAMILIALE	OUI	NON (pas génétique)
DELAIS d'apparition	> 1h	< 2h
DUREE	> 24h	< 24h
AGGRAVATION	NON	OUI au fil des expositions à l'antigène
MOLECULES	AINS, amoxicilline, produits de contraste iodés	N'importe laquelle
TRYPTASE	Pas d'élévation	↑ à 90mn



33

Plan

- Mécanismes immunologiques des HS médicamenteuses
- Identifier les différents tableaux cliniques
 - Réactions immédiates
 - Réactions retardées
- Diagnostic de l'allergie médicamenteuse
 - Histoire clinique
 - Tests cutanés : techniques (principes de dilution), indications, interprétation
 - Tests biologiques
 - Tests de provocation médicamenteuse
- Particularités des éruptions chez l'enfant

34

Hypersensibilités retardées après prise(s) médicamenteuse(s)

RETARDÉE = TOXIDERMIE

Délais : jours /semaines

Cellules : lymphocytes, PNN, PNE

Symptômes :

Peau : lésions fixes -> décollement

Autres organes

NON ALLERGIQUE+++

ALLERGIQUE

CLASSIFICATION DES MALADIES ALLERGIQUES (ET AUTO-IMMUNES) SELON GELL & COOMBS							
TYPE I	TYPE II	TYPE III	TYPE IV				
IgE	IgG	IgG	CD4 Th1	CD4 Th2	CD4 Th17	CD8 cytotoxique	
Ag solubles	Ag cellulaires ou matriciels	Récepteurs cellulaires	Ag solubles	Ag solubles		Ag cellulaires	
Mastocyte	Complément, phagocytes, NK	Ac altérant la signalisation	Complément, phagocytes	Macrophages	Éosinophiles	Neutrophiles	Cytotoxicité
EXEMPLES			LE MALADIES				
Rhinite, asthme, anaphylaxie	Réaction transfusionnelle, anémie hémolytique	Thyroïdite, myasthénie	Lupus érythémateux, maladie sérique	Rejet de greffes, érythème, diabète, suriase, intradermoréaction (à la tuberculine)	Asthme chronique, rhinite chronique, eczéma atopique	Psoriasis, polyarthrite, sclérose en plaques, maladie de Crohn	Rejet de greffes, diabète de type I, eczéma de contact, vitiligo, pelade
ALLERGIES AU			MÉDICAMENTS				
Choc anaphylactique	Cytopenie médicamenteuse	Vasculite immuno-allergique, pseudo-maladie sérique	Exanthème, DRESS	DRESS	Psoriasis exanthématique	Nécrolyse épidermique, Syndrome de Lyell/syndrome de Stevens-Johnson	

35

Hypersensibilités retardées aux médicaments

Devant une toxidermie d'apparition retardée suspecte d'être liée à une prise médicamenteuse

- Il faut éliminer **les diagnostics d'exanthèmes infectieux et surtout viraux (++++ en pédiatrie)**
- Il faut pratiquer **dans certains cas** un bilan allergologique qui permet de différencier les hypersensibilités retardées allergiques, des non allergiques et d'adapter la prise en charge
 - Tests cutanés : Patch-tests et IDR (NON fait si formes bénignes)
 - Tests biologiques : tests de prolifération et/ou d'activation cellulaire
 - Tests de réintroduction dans les formes bénignes

36

TOXIDERMIES - DEFINITION

EFFET CUTANÉO-MUQUEUX SECONDAIRE A UNE PRISE MÉDICAMENTEUSE

- **Les toxidermies retardées**
 - Peu sévères :
 - Hypersensibilités non allergiques
 - Exanthème maculo-papuleux
 - Erythème pigmenté fixe non bulleux
 - Sévères :
 - Syndrome de Lyell
 - Syndrome de Steven-Johnson
 - DRESS
 - PEAG
- **De nombreuses autres toxidermies...**

- **Les toxidermies immédiates**
 - Peu sévères :
 - Hypersensibilités non allergique
 - Sévères :
 - Hypersensibilités allergiques

LES TOXIDERMIES



Severity	Prevalence
<p>SEVERE</p> <p>1 - TEN: Toxic Epidermal Necrolysis</p> <p>MODERATE</p> <p>2 - DRESS: Drug Rash with Eosino & Systemic symptoms</p> <p>3 - AGEP: Acute Generalized Exanthematous Pustulosis</p>	<p>4 - FDE: Fixed Drug Eruption</p> <p>5 - Generalized Erythema multiforme</p> <p>6 - Linear IgA Dermatosis</p> <p>MILD</p> <p>7 - MPE: Maculo-papular exanthema</p>

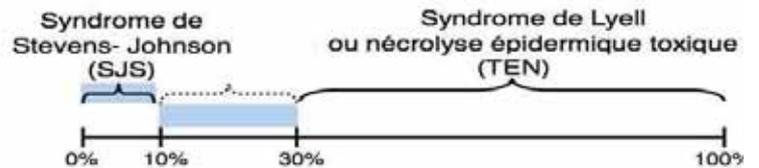
Nécrolyse épidermique toxique (NET ou Syndrome de LYELL) Syndrome de Stevens-Johnson (SJS)



Fig. 7.



- **Incidence:** 2 cas/million/an.
- **Délai :** 4 à 28 jours
- **Clinique:**
 - Prodromes : syndrome grippal, fièvre élevée
 - Erosions muqueuses (>2 sites)
 - Éruption maculo-papuleuse en pseudo-cocarde (tronc)
 - Décollements cutanés superficiels (S. de Nikolski +)



- **Biologie:**
 - lymphopénie fréquente
 - Troubles hydro-électrolytiques
- **Atteinte viscérale:** rénale, pulmonaire, digestive, foie

39

• Evolution

- Mortalité : 23% à 6 semaines, 34% à 1 an
- Complications nombreuses
 - Infectieuses
 - Troubles électrolytiques
 - Importantes séquelles

• Médicaments imputables (ALDEN)

- Non retrouvés 10% des cas (*mycoplasma pneumoniae*)
- Sulfamides anti-bactériens
- Allopurinol
- Carbamazépine
- AINS
- Phénobarbital...

• Recherches génétiques en Europe

- HLA B*5801 – Allopurinol
- HLA B*38 – Lamotrigine ou sulfaméthoxazole
- HLA B*73 - oxycam

40

DRESS : Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms



- **Incidence** : 1/10 000
- **Délai** : 8 semaines
- **Clinique** :
 - Prodromes : pharyngite
 - Altération de l'état général, fièvre
 - Œdème du visage et du cou,
 - Polyadénopathies, hépatosplénomégalie
 - Exanthème polymorphe > 50% de la SC
 - Atteinte muqueuse possible
 - Desquamation
- **Biologie** :
 - Hyperéosinophilie (>1500, parfois absente),
 - Lymphocytes activés (hyperbasophiles),
 - Syndrome d'activation macrophagique
 - Réactivation des Herpes Virus (HHV6, HHV7, CMV, EBV)
- **Atteinte viscérale** : foie+++ , rein, cardiaque, poumon, thyroïde, digestive

41

• Evolution

- Mortalité : 2 à 10%
- Prolongée sur plusieurs mois à 1 an
- Manifestations d'auto-immunité

• Médicaments imputables

- Anti-épileptiques
- Mynocycline
- Allopurinol
- Dapsone
- Sulfamides
- Anti-rétroviraux
- IPP

• Physiopathologie discutée

- Association d'une hypersensibilité retardée avec une réactivation virale
- Predisposition génétique pour certains médicaments (HLA)

42

PEAG : Pustulose Exanthématique Aigüe Généralisée



- **Incidence** inconnue
- **Délai** : quelques heures à 21 jours
- **Clinique:**
 - Altération de l'état général, fièvre
 - Eruption pustuleuse des plis sur un fond érythémateux puis extension.
- **Biologie:**
 - Hyperleucocytose à PNN ou PNE
 - Hypocalcémie
- **Atteinte viscérale:** foie, rein
- **Guérison rapide** (7 jours)
- **Mortalité:** 5%

43

EPF : Erythème Pigmenté Fixe



EPF bulleux

- **Délai** : quelques heures à 2 semaines
- **Clinique** :
 - Plaques arrondies / ovalaires à bordures bien limitées
 - Érythémato-violacées
 - Localisation variable : face, tronc, muqueuses
 - Peut être bulleux : pseudo-Lyell
- **Evolution:**
 - Hyperpigmentation séquellaire
 - Récidives rapide en cas de réintroduction
- **Médicaments imputables** :
 - Paracétamol
 - AINS (oxicams)
 - antibiotiques
- **Physiopathologie:**
 - Lymphocytes T CD8+ mémoires dans l'épiderme
 - Predisposition génétique (Asie, Afrique > Europe)

44

Erythème polymorphe majeur



- **Physiopathologie:** hypersensibilité retardée médiée par les LT spécifiques du médicament
- **Incidence :** inconnue
- **Délai :** 1 à 21 jours
- **Clinique:**
 - Altération de l'état général, fièvre
 - Lésions en cocardes avec atteinte acrale fréquente
 - atteinte muqueuse dans 50-65% des cas
- **Biologie:** non spécifique
- **Atteinte viscérale:** toutes muqueuses possibles
- **Histologie:** décollement sous épidermique
- **Médicaments :** AINS, antibiotiques
 - Etiologie infectieuse le plus souvent HSV et *Mycoplasma pneumoniae*
- **Guérison :** lente (1 à 3 semaines)
- **Mortalité:** non connue

45

Dermatose à IgA linéaire médicamenteuse



- **Physiopathologie :** non connue
- **Incidence :** inconnue
- **Délais :** 1 à 21 jours
- **Clinique :**
 - Dermatose prurigineuse
 - Bulles tendues en peau érythémateuse ou urticarienne
 - Disposition en rosette prédominant dans les régions péri-buccales et génitales
- **Biologie (IFI) :** IgA1 anti collagène VII et BP 180
- **Atteinte viscérale:** rare
- **Histologie (IFD):** dépôts linéaires IgA +/- C3 en péri lésionnel
- **Médicaments :** AINS, antibiotiques, vancomycine, IEC
- **Guérison :** 5 semaines
- **Mortalité :** non connue

46

Toxidermie érythémateuse - Exanthèmes



- **Physiopathologie:** hypersensibilité retardée médiée par les LT
- **Incidence :** inconnue
- **Délai :** 1 à 21 jours
- **Clinique:**
 - Fièvre possible
 - Eruption maculo-papuleuse prurigineuse parfois bulleuse
 - Début au niveau des plis puis extension, jusqu'à l'érythrodermie
- **Biologie :** hyperéosinophilie
- **Atteinte viscérale:** rein, foie
- **Histologie :** infiltrat dermique lymphocytaire et à éosinophiles, vacuolisation de la membrane basale, nécrose kératinocytaire, exocytose lymphocytaire, spongiose.
- **Médicaments :** pénicillines, sulfamides, céphalosporines, antituberculeux, anticomitiaux, allopurinol, sel d'or, captopril, AINS, phénothiazine
- **Guérison :** 1 à 3 semaines avec desquamation
- **Mortalité :** non connue

47

Hypersensibilités semi-retardées après prise(s) médicamenteuse(s)

CLASSIFICATION DES MALADIES ALLERGIQUES (ET AUTO-IMMUNES) SELON GELL & COOMBS							
TYPE I	TYPE II		TYPE III	TYPE IV			
IgE	IgG		IgG	CD4 Th1	CD4 Th2	CD4 Th17	CD8 cytotoxique
Ag solubles	Ag cellulaires ou matriciels	Récepteurs cellulaires	Ag solubles	Ag solubles	Ag solubles		Ag cellulaires
Mastocyte	Complément, phagocytes, NK	Ac altérant la signalisation	Complément, phagocytes	Macrophages	Éosinophiles	Neutrophiles	Cytotoxicité
EXEMPLES DE MALADIES							
Rhinite, asthme, anaphylaxie	Reaction transfusionnelle, anémie hémolytique	Thyroïdite, myasthénie	Lupus érythémateux, maladie sérique	Rejet de greffes, arthrite, diabète, psoriasis (intradermoréaction à la tuberculine)	Asthme chronique, rhinite chronique, eczéma atopique	Psoriasis, polyarthrite, sclérose en plaques, maladie de Crohn	Rejet de greffes, diabète de type I, eczéma de contact, vitiligo, pédaté
ALLERGIES AUX MÉDICAMENTS							
Choc anaphylactique	Cytopenie médicamenteuse		Vasculite immuno-allergique, pseudo-maladie sérique	Exanthème, DRESS	DRESS	Pustulose exanthématique	Nécrolyse épidermique, Syndrome de Lyell/syndrome de Stevens-Johnson

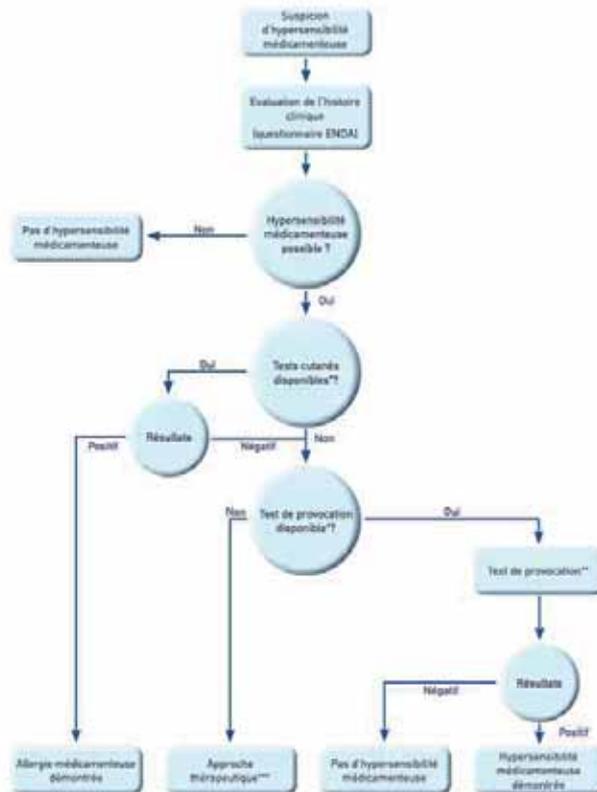
48

Maladie pseudo sérique



- = serum sickness-like reaction (SSLR)
- Réaction immuno-allergique systémique avec urticaire
- Enfants < 5ans
- **Clinique:**
 - Urticaire entre le 5e et le 8e jour après l'exposition à l'allergène +/- angioœdème et syndrome de fuite capillaire
 - Fièvre
 - Polyarthralgies (+/-arthrite), parfois néphropathie.
- **Biologique:** hyperéosinophilie sanguine et parfois une consommation du complément
- Les formes mineures sont sous-estimées
- **Histologie:** vascularite leucocytoclasique
- **Médicaments:** antibiotiques BL: ++ Cefaclor (C1G)
- L'arrêt du médicament s'impose.
- La corticothérapie systémique est parfois discutée / +/-AINS
- **Durée:** 8-10 jours

Diagnostic d'une hypersensibilité
médicamenteuse



Plan

- Mécanismes immunologiques des HS médicamenteuses
- Identifier les différents tableaux cliniques
 - Réactions immédiates
 - Réactions retardées
- Diagnostic de l'allergie médicamenteuse
 - Histoire clinique
 - Tests cutanés : techniques (principes de dilution), indications, interprétation
 - Tests biologiques
 - Tests de provocation médicamenteuse
- Particularités des éruptions chez l'enfant

Histoire clinique : interrogatoire rigoureux

- Nature des symptômes présentés, localisation (avec photos), évolution
- Nature du ou des médicament(s)
- Délai d'apparition des symptômes après exposition allergénique
 - Réaction immédiate
 - Réaction +/- retardée
- Recherche de **signes de gravités** : rapidité d'extension, fièvre, atteinte des muqueuses, bulles, décollement...
- Durée des symptômes
- Recherche de diagnostics différentiels (++++)



Recueil des informations (consensus international sur l'allergie médicamenteuse)

ALLERGIE MÉDICAMENTEUSE

INVESTIGATEUR : Nom, Prénom, Adresse, Téléphone, Date

PATIENT : Nom, Prénom, Adresse, Téléphone, Date de naissance, Sexe, Poids, Taille, Groupe sanguin

PLAINTES ACTUELLES :

1. REACTION MÉDICAMENTEUSE : à quel moment de la vie ? à quel âge ?

2. SYMPTÔMES ACTUELS :

3. MÉDICAMENTS EN COURS :

4. HISTOIRE PERSONNELLE :

5. ANTHOLOGIE :

6. MALADIES ALLERGIQUES :

7. REACTIONS MÉDICAMENTEUSES LORS DE PRÉCÉDENTES ALLERGIQUES :

8. REACTIONS MÉDICAMENTEUSES LORS DE VACCINATIONS :

9. HISTOIRE FAMILIALE :

1. MÉDICAMENTS PRIS DEPUIS SANS PROBLÈME :

2. MÉDICAMENTS SUSPECTÉS :

Nom générique du médicament / Adresse / Indication	Dose / Quantité / Vais / Durée de traitement	Intensité pour réaction	Prise en compte de cette médication
1. _____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas
2. _____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas
3. _____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas
4. _____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas
5. _____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas
6. _____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas

3. MÉDICAMENTS EN COURS :

4. HISTOIRE PERSONNELLE :

5. ANTHOLOGIE :

6. MALADIES ALLERGIQUES :

7. REACTIONS MÉDICAMENTEUSES LORS DE PRÉCÉDENTES ALLERGIQUES :

8. REACTIONS MÉDICAMENTEUSES LORS DE VACCINATIONS :

9. HISTOIRE FAMILIALE :

Plan

- Mécanismes immunologiques des HS médicamenteuses
- Identifier les différents tableaux cliniques
 - Réactions immédiates
 - Réactions retardées
- Diagnostic de l'allergie médicamenteuse
 - Histoire clinique
 - Tests cutanés : techniques (principes de dilution), indications, interprétation
 - Tests biologiques
 - Tests de provocation médicamenteuse
- Particularités des éruptions fébriles chez l'enfant

Bilan allergologique : les tests cutanés

- Seuls les médicaments indispensables au patient seront testés
- Il ne faut pas faire de tests prédictifs
- Tests effectués au moins **6 à 8 semaines après l'accident allergique** mais dans les mois qui suivent. Au-delà la sensibilité cutanée s'atténue progressivement, sauf pour les curares
- **Un test cutané négatif n'élimine pas une allergie**
- **Le test de provocation orale (TPO) reste « l'étalon or » de l'allergie médicamenteuse**

Tests cutanés validés pour...

- Bétalactamines
- Anesthésiques généraux
- Anesthésiques locaux
- Produits de contraste iodés
- Héparine...

57

Immunology > Allergy & Clinical Immunology > Allergy > Vol 68 Issue 6 > Abstract

Allergy

EUROPEAN JOURNAL OF ALLERGY
AND CLINICAL IMMUNOLOGY

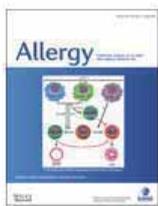
Position Paper

Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper



K. Brockow^{1,*}, L. H. Garvey², W. Aberer³, M. Atanaskovic-Markovic⁴, A. Barbaud⁵, M. B. Bilo⁶, A. Bircher⁷, M. Blanca⁸, B. Bonadonna⁹, P. Campi¹⁰, E. Castro¹¹, J. R. Cernadas¹¹, A. M. Chiriac¹², P. Demoly¹², M. Grosber¹, J. Gooi¹³, C. Lombardo⁹, P. M. Mertes¹⁴, H. Mosbech², S. Nasser¹⁵, M. Pagani¹⁶, J. Ring¹, A. Romano¹⁷, K. Scherer⁷, B. Schnyder¹⁸, S. Testi¹⁰, M. Torres⁸, A. Trautmann¹⁹, I. Terreehorst²⁰ and The ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group

Issue



Allergy
Volume 68, Issue 6, pages
702–712, June 2013

Article first published online: 25 APR 2013

DOI: 10.1111/all.12142

© 2013 John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd

Accessible en ligne
dans son intégralité

58

Bétalactamines

Table 1 Nonirritating test concentrations for betalactam antibiotics

DRUG	SPT	IDT	PT
Penicilloyl-poly-L-lysine	5×10^{-5} mM	5×10^{-5} mM	NA
Minor determinant mixture	2×10^{-2} mM	2×10^{-2} mM	NA
Benzylpenicillin	10.000 UI	10.000 UI	5%
Amoxicillin	20 mg/ml	20 mg/ml	5%
Ampicillin	20 mg/ml	20 mg/ml	5%
Cephalosporins	2 mg/ml	2 mg/ml	5%

For this and all following tables: SPT, skin prick test; IDT, intradermal test; PT, patch test.

Anesthésiques généraux

Table 2 Nonirritating test concentrations for perioperative drugs

DRUG	SPT		IDT	
	Undiluted concentration (mg/ml)	Dilution	Dilution	Maximum concentration (mg/ml)
Thiopental	25	Undiluted	1/10	2.5
Propofol	10	Undiluted	1/10	1
Ketamine	10	Undiluted	1/10	1
Etomidate	2	Undiluted	1/10	0.2
Midazolam	5	Undiluted	1/10	0.5
Fentanyl	0.05	Undiluted	1/10	0.005
Alfentanil	0.5	Undiluted	1/10	0.05
Sufentanil	0.005	Undiluted	1/10	0.0005
Remifentanil	0.05	Undiluted	1/10	0.005
Morphine	10	1/10	1/1000	0.01
Atracurium	10	1/10	1/1000	0.01
Cis-atracurium	2	Undiluted	1/100	0.02
Mivacurium*	2	1/10	1/1000	0.002
Rocuronium	10	Undiluted	1/200	0.05
Vecuronium†	4	Undiluted	1/10	0.4
Pancuronium†	2	Undiluted	1/10	0.2
Suxamethonium*	50	1/5	1/500	0.1

Autres médicaments

Table 3 Nonirritating test concentrations for selected other drugs and drug classes

Drug or drug class	SPT	IDT	Patch
Anticoagulants			
Heparins*	Undiluted	1/10 diluted	Undiluted
Heparinoids†	Undiluted	1/10 diluted	Undiluted
Platinum salts			
Carboplatin	10 mg/ml	1 mg/ml	NA
Oxaliplatin	1 mg/ml	0.1 mg/ml	NA
Cisplatin	1 mg/ml	0.1 mg/ml	NA
NSAIDs			
Pyrazolones‡	Powder	0.1 mg/ml	10%
Coxibs§	Powder		10%
Other NSAIDs¶	Powder	0.1 mg/ml	10%
Biologicals			
Adalimumab	50 mg/ml	50 mg/ml	Undiluted
Etanercept	25 mg/ml	5 mg/ml	NA
Infliximab	10 mg/ml	10 mg/ml	NA
Omalizumab	1.25 µg/ml	1.25 µg/ml	NA
Others			
Local anaesthetics	Undiluted	1/10 diluted	Undiluted
Iodinated contrast media	Undiluted	1/10 diluted	Undiluted
Gadolinium chélates	Undiluted	1/10 diluted	NA
Patent blue	Undiluted	1/10 diluted	NA
Methylene blue		1/100 diluted	
Fluorescein	Undiluted	1/10 diluted	Undiluted
Proton pump inhibitors**	Undiluted	40 mg/ml	10%
Anticonvulsants††	NA	NA	10%
Chlorhexidine digluconate	5 mg/ml	0.002 mg/ml	1%

Tests cutanés non validés

Table 4 Drugs for which the value of skin tests has not adequately been demonstrated

Antihypertensive drugs
 Biologicals other than anti-TNF preparations and omalizumab
 Hormones, corticosteroids and insulins
 Nonbetalactam antibiotics
 Nonplatinum chemotherapeutics
 NSAIDs other than pyrazolones for immediate reactions
 Opioids
 Sera, immunoglobulins and vaccines

NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug.

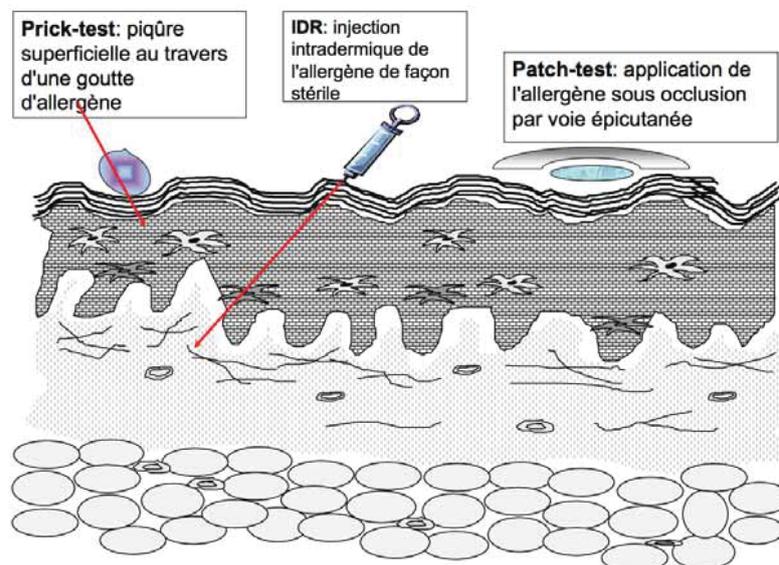
Bilan allergologique de l'anaphylaxie

- Au moins **6 semaines après l'accident**
- **Une réaction anaphylactique est d'autant plus suspecte d'être allergique que le délai d'apparition des symptômes est court et que la durée des symptômes est brève**
- Les tests cutanés à lecture immédiate à la recherche d'IgE spécifiques du médicament suspect
 - **Prick test** lus à 20mn comparés à des témoins + /- : Non fait en pédiatrie du fait du risque infime de réactions systémique avec IDR
 - **IDR** pratiquées avec le médicament suspect dans **sa forme injectable** à des concentrations variables et progressivement croissantes selon la gravité de l'accident initial et les recommandations: lecture à 20mn

Diaferio L, Chiriac AM, et al. Skin tests are important in children with β -lactam hypersensitivity, but may be reduced in number. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019

63

Les techniques

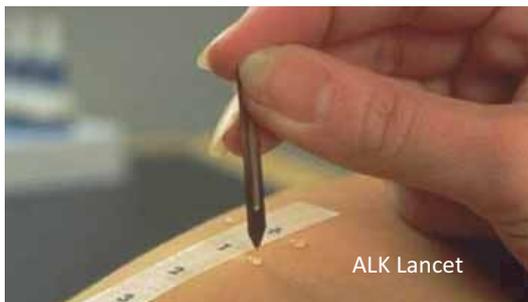


64

PRICK-TESTS



Non fait chez l'enfant car risque
anaphylactique des IDR
extrêmement faible chez l'enfant



SAUF en cas de réaction
anaphylactique sévère

65

IDR :
Papule
4,5 à 5,5mm



66

10 recommandations pour réaliser les IDR médicamenteuses selon le groupe ENDA/EAACI

1. IDR faites avec des **médicaments injectables** à usage humain (pas de comprimés écrasés dans les IDR !)
IDR contre-indiquées en cas de toxémie grave

2. Utiliser une seringue à tuberculine de 0,5 ou 1ml avec une taille d'aiguille de 25, 27 ou 30mm



67

3. Technique d'injection

- Remplir la seringue avec la solution à tester
- Changer d'aiguille (facultatif)
- Tapoter le corps de la seringue pour chasser les bulles d'air jusqu'au bout de l'aiguille
- Expulser les bulles d'air et le volume en excès avec le piston pour le placer sur la graduation **0,02 ml**
- Bien placer l'aiguille tangentiellement dans le derme superficiel, orifice en haut
- Injecter lentement tout le liquide de la seringue
- L'injection doit provoquer une papule en « peau d'orange »



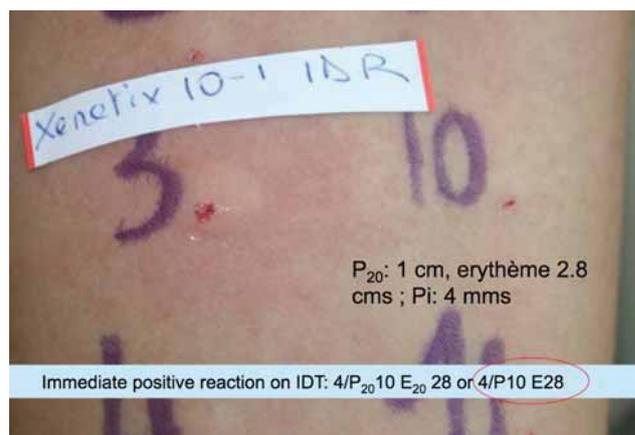
68

4. Contrôle : Après injection de 0,02ml, la papule après injection (Pi) doit mesurer entre 4,5 et 5,5mm
5. Informations et mesure de la Pi
 - Faire un contrôle négatif avec sérum physiologique ou solution de dilution
 - Noter le nom du produit injecté et le site d'injection
 - Mesurer le diamètre de la Pi et de l'éventuel érythème périphérique
6. Si la papule n'est pas ronde, mesurer la longueur (L) et la largeur (l) et $P = (L + l)/2$
7. Lecture des IDR à 20mn
 - Mesurer la papule appelée P20
 - Et l'érythème périphérique appelé E20



69

8. Rapporter les résultats comme suit : Pi/P20 E20



9. Critères de positivité
 - À 20 mn l'IDR est considérée positive seulement si le diamètre de la papule (P20) est $\geq P_i + 3 \text{ mm}$
 - Et s'il y a un érythème périphérique (E20) : pas d'érythème, pas de positivité

70

10. Lecture retardée des IDR

- Pour les réactions retardées, la mesure des réactions doit être faite à 24h ou plus (préciser le délai)
- IDR considérée positive s'il existe une infiltration érythémateuse sur le site d'injection
- IDR avec héparine et corticoïdes : lecture à J3 ou J7



Prick, IDR et traitements : recommandations

- Prick-test et IDR à lecture immédiate
 - Arrêt des anti-histaminiques 4 à 7 jours avant
 - La réactivité cutanée peut être altérée par les : corticoïdes, psychotropes, dermocorticoïdes, les pathologies générales comme le diabète et l'insuffisance rénale
- IDR à lecture retardée
 - Pas arrêtés des antihistaminiques
 - Arrêt des corticoïdes
 - Dermocorticoïdes : 7 jours avant pour faibles, 1 mois avant pour forts
 - Corticoïdes oraux > 20mg/j : 7j avant si cure courte (5 à 10j) et 1 mois avant si corticothérapie au long cours

Principe de dilutions

Dilutions	Médicament (ml)	Solution pour préparation injectable
1/10	1ml	9ml
1/2	1ml	1ml
1/3	1ml	2ml
1/4	1ml	3ml
1/5	1ml	4ml
1/6	1ml	5ml
.....

73

Matériel

- Seringues tuberculiques de 0,5 ou 1ml (graduées au 1/100 de ml)
- Aiguilles de taille : 25 ou 27 ou 30
- Flacons de 1,8ml ou 4,5ml



74

Bilan allergologique d'une réaction retardée

- Au moins **4 à 6 semaines après l'accident**
- Les réactions retardées surviennent quelques heures à quelques semaines après la prise médicamenteuse
- Le bilan allergologique permet de différencier hypersensibilité retardée allergique et non allergique et de proposer au patient des alternatives thérapeutiques
- Tests cutanés
 - **Patch-tests lus à 48 et 72 heures**
 - **IDR à lecture retardée, 24 heures ou plus (noter le délai)**
 - Ces tests ne sont validés que pour certains médicaments

75

Matériel patch tests



76

Réaction retardée à amoxicilline/acide clavulanique



77

Plan

- Mécanismes immunologiques des HS médicamenteuses
- Identifier les différents tableaux cliniques
 - Réactions immédiates
 - Réactions retardées
- Diagnostic de l'allergie médicamenteuse
 - Histoire clinique
 - Tests cutanés : techniques (principes de dilution), indications, interprétation
 - **Tests biologiques**
 - Tests de provocation médicamenteuse
- Particularités des éruptions chez l'enfant

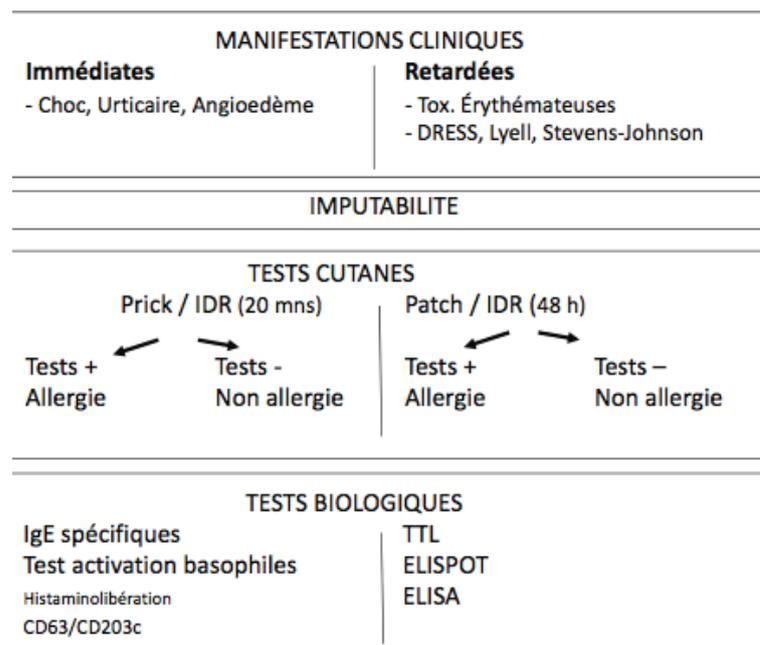
78

Examens biologiques à disposition

- HS médicamenteuses immédiates allergiques
 - **Dosage d'IgE sériques** spécifiques pour le latex, les curares et certaines bêtalactamines (amoxicilline, ampicilline, péni V, péni G). Spécificité (96%) mais sensibilité faible (46%)
 - **Test d'activation des basophiles** (incuber le sang des patients avec l'allergène puis détecter les basophiles activés) : spécificité 79 à 96% et sensibilité 22 à 55%
- HS médicamenteuses retardées allergiques
 - **Tests de transformation lymphoblastique**
 - **ELISPOT**
 - **ELISA**

79

En résumé



80

Plan

- Mécanismes immunologiques des HS médicamenteuses
- Identifier les différents tableaux cliniques
 - Réactions immédiates
 - Réactions retardées
- Diagnostic de l'allergie médicamenteuse
 - Histoire clinique
 - Tests cutanés : techniques (principes de dilution), indications, interprétation
 - Tests biologiques
 - **Tests de provocation médicamenteuse**
- Particularités des éruptions fébriles chez l'enfant

Test de provocation (TPO)

- En cas de tests cutanés négatifs ou de réaction retardée bénigne sans test préalable (en pédiatrie)
- Soit avec le médicament en cause en l'absence de réaction sévère, soit avec un médicament de remplacement qui a donné des tests négatifs également
- TPO selon des modalités de doses propres à chaque médicament
- **TPO reste la référence pour exclure de manière formelle une allergie**

Indications du test de provocation

1. **Eliminer la responsabilité d'un médicament quand l'histoire clinique est peu suggestive**
2. **Eliminer les réactions croisées** (péni-céphalo / AINS-inhCOX2)
3. Réintroduire une autre famille de médicaments chez un patient allergique qui ne peut plus se traiter

Contre-indications du test de provocation médicamenteux

- **Pustulose exanthématique généralisée**
- **Stevens Johnson, Lyell**
- **DRESS**
- **Vascularite**
- **Manifestations spécifiques d'organes : sang, foie, pancréas, rein, poumon**
- **Anaphylaxies sévères (cardio-respiratoire)**
- **Maladies auto-immunes médicamenteuses : pemphigus, lupus érythémateux**

Interprétation d'un test de provocation

Faux négatif

- Médicaments anti-allergiques
- Co-facteurs manquants (co-médication, infection virale, exercice physique, ...)
- Exposition trop courte
- Dosage trop faible
- Intervalle trop court ou trop long

Faux positif

- Symptômes subjectifs
- pré-existence d'une urticaire
- présence de médicament aggravant

85

Plan

- Mécanismes immunologiques des HS médicamenteuses
- Identifier les différents tableaux cliniques
 - Réactions immédiates
 - Réactions retardées
- Diagnostic de l'allergie médicamenteuse
 - Histoire clinique
 - Tests cutanés : techniques (principes de dilution), indications, interprétation
 - Tests biologiques
 - Tests de provocation médicamenteuse
- **Particularités des éruptions fébriles chez l'enfant**
 - Bétalactamines
 - Éruptions cutanées non allergiques

86

Particularités chez l'enfant

Particularités pédiatriques

- **Pour les rash maculo papuleux bénin ou urticaire retardée isolée :**

- → **NE PAS FAIRE DE TEST AU PRÉALABLE** (Pas nécessaire devant Se et Sp insuffisantes)
- → **FAIRE DIRECTEMENT LE TPO** en 1 seule dose à l'hôpital et surveillance 30 min à 3 heures = TPO en consultation à l'HFME



* Non severe uncomplicated exanthemas. If there is any doubt, skin tests should be performed before drug provocation test.
 ** More severe exanthemas, such as those with high extent and density of skin lesions and long duration, complications or danger signs.
 *** Acute generalized exanthematic pustulosis, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, Stevens-Johnson Syndrome or toxic epidermal necrolysis. In specific cases, skin tests may be considered for identification of culprit among several used drugs.
 **** Validated in vitro tests recommended before skin tests if history of severe reactions or if skin tests are not possible or refused. They may confirm hypersensitivity only together with convincing history and/or other tests. Practically, specific IgEs are mainly used for suspicion of hypersensitivity to β₂ agonists or NSAIDs.
 ***** In selected cases consider drug desensitization (e.g. in cystic fibrosis).

Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group
 E. B. Gerner¹, K. Brodeur², G. Kovacs³, F. Sanchez⁴, F. Masi⁵, N. Shweg-Lee⁶, H. Ogilvie⁷, M. Abramkovic-Markovic⁸, M. Kido⁹, J.-C. Caubet¹⁰ & I. Terreehorst¹¹ on behalf of the ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group

Eruptions cutanées sous bétalactamines chez l'enfant

POSITION PAPER

WILEY

2021 Avril

An EAACI Task Force report on allergy to beta-lactams in children: Clinical entities and diagnostic procedures

Natalia Blanca-Lopez¹ | Marina Atanaskovic-Markovic² | Eva R. Gomes³ |
Mona Kidon⁴ | Semanur Kuyucu⁵ | Francesca Mori⁶ | Ozge Soyer⁷ |
Jean-Christoph Caubet⁸

¹Allergy Unit, Infanta Leonor University Hospital, Madrid, Spain

²Faculty of Medicine, University Children's Hospital of Belgrade, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

³Allergy Unit, Centro Hospitalar, Universidade de Porto, Porto, Portugal

⁴Saba Children's Hospital and the Clinical Immunology, Allergology and Asthma Unit, Oram Zheba Medical Center, Tel Hashomer Faculty of Medicine, MAACOM, Zaskhe Medical School, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

⁵Departments of Pediatric Allergy and Immunology, Faculty of Medicine, Ilkhan University, Mardin, Turkey

⁶Allergy Unit, Department of Pediatric, Meyer Children's Hospital, Florence, Italy

⁷Department of Pediatric Allergy, School of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Turkey

⁸Pediatric Allergy Unit, Department of Child and Adolescent, Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland

Correspondence

Abstract

Beta-lactam (BL) allergy suspicion is common in children and constitutes a major public health problem, with an impact on patient's health and on medical costs. However, it has been found that most of these reactions are not confirmed by a complete allergic workup. The diagnostic value of the currently available allergy tests has been investigated intensively recently by different groups throughout the world. This has led to major changes in the management of children with a suspected BL allergy. Particularly, it is now well accepted that skin tests can be skipped before the drug provocation test in children with a benign non-immediate reaction to BL. However, there is still a debate on the optimal allergic workup to perform in children with a benign immediate reaction. In addition, management of children with severe cutaneous adverse drug reactions remains difficult. In this review, based on a selection of the most relevant studies found in the literature, we will review and discuss the diagnosis of different forms of BL allergy in children.

KEYWORDS

BETA-LACTAM ALLERGY, CHILDREN, IMMEDIATE REACTIONS, NON-IMMEDIATE REACTIONS

Recommandations de PEC des HS aux betalactamines chez l'enfant

Management of allergy to penicillins and other beta-lactams

R. Mirakian *et al. Clin Exp Allergy* 2015; 45: 300-327

Pénames:

pénicillines, tazobactame, sulbactame

Céphèmes:

céphalosporines 1-2-3...G

Oxapénames:

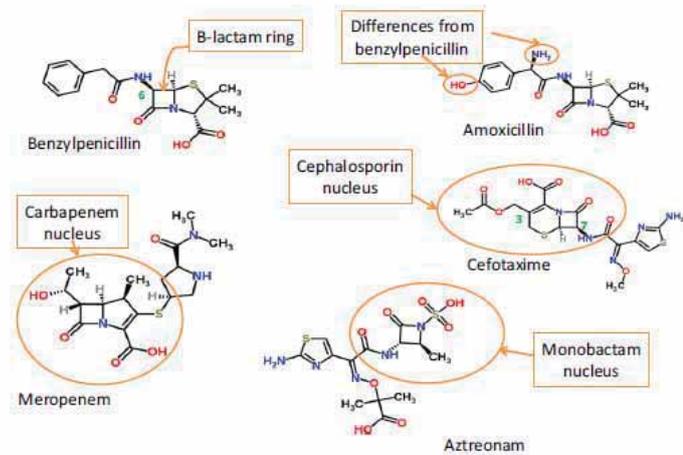
acide clavulanique

Carbapénèmes:

méropénème

Monobactames:

aztréoname



. Beta-lactams – molecular structure.

La caractéristique commune à ces antibiotiques est un **noyau β -lactame**.

En dehors des monobactames, l'anneau β -lactame est couplé à un autre cycle propre à chaque classe d'antibiotiques (pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes).

Au sein d'une classe d'antibiotiques, les chaînes latérales (R, R' et R'') permettent de distinguer les différentes molécules. Il peut exister des chaînes latérales similaires entre différentes classes d'antibiotiques.

La similitude des chaînes latérales entre les différentes classes d'antibiotiques à base d'anneau β -lactame, notamment entre les pénicillines et les céphalosporines, peut être la source de réactions croisées

91

Controversies in Drug Allergy: Beta-Lactam Hypersensitivity Testing

JACI Pract 2019; 7: 40-45

Maria J. Torres, MD, PhD^{a,b,*}, N. Franklin Adkinson, Jr., MD, FAAAAI^c, Jean-Christoph Caubet, MD^d

Ce que l'on sait:

- Les bétalactamines sont les antibiotiques les plus prescrits
- **Les faux diagnostic « d'allergie » aux betalactamines représentent la majorité des cas**

Dans les études les plus anciennes 80 à 90% des patients avec une histoire d'allergie à la pénicilline ne sont pas réellement allergiques

Dans les données plus récentes: 95%...ne seraient pas allergiques.

5-10% des enfants présentent un rash maculo papuleux sous Amoxicilline

Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Penicillin allergy: prevalence of vague history in skin test-positive patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 20 0

92

Controversies in Drug Allergy: Beta-Lactam Hypersensitivity Testing

JACI Pract 2019; 7: 40-45

Maria J. Torres, MD, PhD^{a,b,*}, N. Franklin Adkinson, Jr., MD, FAAAAI^c, Jean-Christoph Caubet, MD^d

Ce que l'on sait:

• Avoir un diagnostic d'allergie aux bêtalactamines impact négativement la prise en charge du patient

1-Surcoût important (Blumenthal et al. *JACI Pract* 2018; 6: 1019-27. — Lucas et al. *JACI Pract* 2018: — Macy et al. *JACI Pract* 2017; 5: 705-10. — Souza-Pinto et al. *Int Arch Allergy Immunol* 2018; 176: 234-8. — Van Dijk et al. *JACI Pract* 2016; 4: 926-31.)

2-Santé des individus: traitements anti-infectieux alternatifs souvent moins efficaces, sélectionnant des germes multi-résistants, et plus dangereux → allongement/multiplication des traitements/hospitalisations. (Impact or reported betalactam allergy on inpatients outcomes: prospective cohort study. *DR Mac Fadden et al. Clin Infect Dis* 2016;063: 904-910)

Controversies in Drug Allergy: Beta-Lactam Hypersensitivity Testing

JACI Pract 2019; 7: 40-45

Maria J. Torres, MD, PhD^{a,b,*}, N. Franklin Adkinson, Jr., MD, FAAAAI^c, Jean-Christoph Caubet, MD^d

Ce que l'on sait:

• Les réactions cliniques rapportées par les patients sont multiples mais une minorité relève d'une hypersensibilité allergique

Réactions cutanées , les plus fréquentes: chez l'enfant

- EMP and rashes 70-75 %
- Urticaire et/ou angioedème 25-30
- Maladie sérique(like)..... 0,02 à 0,2 %
- Anaphylaxie sévère.....Très rare
- Toxidermie sévère.....Très rare

Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. Ponvert et al. PAI 2011; 22: 411-8.

Controversies in Drug Allergy: Beta-Lactam Hypersensitivity Testing

JACI Pract 2019; 7: 40-45

María J. Torres, MD, PhD^{1,2,3,4}, N. Franklin Adkinson, Jr., MD, FAAAAI⁵, Jean-Christoph Caubet, MD⁶

- HS → classées en 5 groupes basés sur la chronologie et la sévérité= risques différents
 - (1) Réactions non immunologique
 - (2) Réactions cutanés bénignes (urticaire) type IgE-médiée
 - (3) Réactions systémiques type IgE-médiée
 - (4) Réactions retardées cutanés bénignes type LT médiée
 - (5) Réactions retardées cutanés sévères ou systémiques type LT médiée.

95

Peut-on faire un TPO sans TC préalables?

Controversies in Drug Allergy: Beta-Lactam Hypersensitivity Testing

María J. Torres, MD, PhD^{1,2,3,4}, N. Franklin Adkinson, Jr., MD, FAAAAI⁵, Jean-Christoph Caubet, MD⁶

JACI Pract 2019; 7: 40-45

Direct DPT can be done, without STs, in children with a history of delayed-onset benign cutaneous DHR



TABLE II. Areas of agreement

Areas of agreement

- Differentiation between an adverse reaction and a DHR is essential
- A misdiagnosis of DHR to BLs results in dramatically poorer clinical outcomes for patients
- All individuals with a history of DHRs to BLs should be evaluated and tested, if possible, to confirm current hypersensitivity or tolerance
- Clinically significant DHRs will occur within 6 h of the first dose for IRs and greater than 6 h after the first dose for NIRs with therapeutic BL exposures
- Direct oral DPTs are safe and effective in confirming or excluding DHRs to BLs in low-risk patients with delayed-onset benign rashes
- A history of anaphylaxis shows a high risk and STs should be performed before a confirmatory oral DPT
- A history of any BL-associated SCAR is high risk and precludes any DPTs
- The role of *in vitro* testing for diagnosing DHR to BL has not been established
- All currently available diagnostic tests for BL hypersensitivity are of questionable utility when used as screening tests in low-risk individuals
- BL DHR screening tests, specifically STs and *in vitro* tests, must be compared with the reference standard test, a DPT with a therapeutic dose, for their positive and negative predicative values
- It is not recommended to perform STs before a BL administration in patients with no history compatible with a DHR to a BL

Se et VPN des tests cutanés: mauvaises ++
VPP bonne

96

An EAACI Task Force report on allergy to beta-lactams in children: Clinical entities and diagnostic procedures

Natalia Rivera López¹, Marina Manolagas-Katsiraj², Eva K. Simons³,
 Maria Ruller⁴, I. Sapanca-Koculu⁵, Francisco Martín⁶, Uğur Bayraktar⁷,
 Sean Christophers-Cadden⁸

TABLE 1 Principal paediatric studies that perform direct drug provocation test (DPT) without previous skin tests in case of history of mild cutaneous reactions to beta-lactams (BLs)

	Mattheij 2011 ^{1,2,3}	Moral 2011 ^{4,5}	Vezir 2015 ^{6,7}	Mill 2016 ^{8,9}	Iammatteo 2018 ^{10,11}	Koosakulchai 2018 ^{12,13}	Prieto 2018 ^{14,15}	Rodriguez 2019 ^{16,17}	Pouessel 2019 ^{18,19}	Diaferio 2019 ²⁰
Patients with history of NIRs	33	50	119	818	155	31	67	97	91	208
Range or Mean Age	10 months–16.4 years	6.7 years	4.3 years	1.7 years	5.11 years	5.9 years	1–14 years	<14 years	6.9 years	5 years
Type of DPT	Skin contact; lip contact; mucosal contact; 1/3 of half day dose; 2/3 of half day dose (30 min intervals)	1/50; 1/5; usual single dose (1 h interval)	2 half doses	1/10; 9/10 of the therapeutic dose	About 1/10–9/10 of the therapeutic dose	2 half doses	1 single dose	1/4; 1/2; full dose (30 min intervals)	2 half doses	1/10–2/10–7/10 (30 min intervals)
DPT+ (n); %	(4) 12.1%	(1) 2%	(4) 3.4%	(48) 5.8%	(4) 2.6%	(1) 3.2%	(6) 9%	(14) 14.4%	(13) 14.2%	(5) 2.4%

Note: In the table, we provided homogeneously the results.

We specified that we presented only paediatric studies in children with history of mild reactions to beta-lactam antibiotics.

TPO pour HS retardée bénigne

PAS DE CONSENSUS

- 1 : calculer la **dose totale à administrer en fonction du poids et âge**
- 2 : **donner la dose totale sur une journée sans nécessité de poursuivre le traitement plusieurs jours**
- 3 : **Possibilité de donner la dose en 1 seule fois, ou en 2-3 doses (en commençant par 1/10) si doute avec une réaction immédiate ou semi-immédiate**
- 4 : Si réaction toxidermique ou réaction prolongée (en dehors des formes sévères) : donner 1/10 médicament, puis quelques jours plus tard augmentation de la dose et ainsi de suite. Pas de protocole officiel. Hospitalisation de semaine ?
- 5 : doit être fait à l'hôpital sous surveillance : 30 minutes à 3 heures après la prise

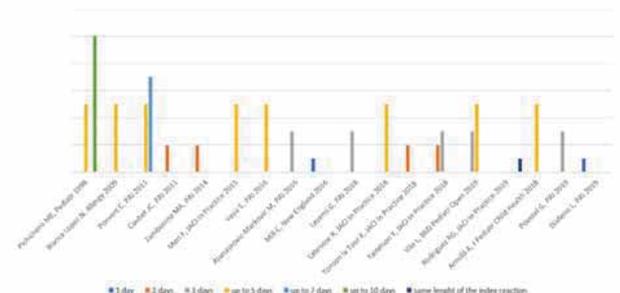


FIGURE 1 Variations in the lengths of drug provocation test (DPT) among the different studies published in the literature. Few studies have two different DPT lengths because duration of DPT depends on the timing of the index reaction. Moreover, in the study from Pichichero et al. the DPT length was of 10 days in case of reaction to only one antibiotic and it was of 3 days with an antibiotic and of 5 more days with a different antibiotic, after a 3-day washout period, in case of reactions to different antibiotics. UK guidelines have been removed because we show results of different studies and not recommendation obtained from guidelines. The percentage of Poussel G has been corrected because there was a mistake 3% has been changed into 14.2%. At last, we added information regarding the type of DPT and the mean age of the children tested, according to the reviewers' suggestions

A noter: évolution: plusieurs études suggèrent une guérison 2-3 ans + tard donc refaire TPO 3 ans plus tard si 1^{er} TPO + et RMP bénin

Peut-on effectuer des réintroductions médicamenteuses aux bêtalactamines chez l'enfant en ambulatoire ?

99

Peut-on effectuer des réintroductions médicamenteuses aux bêtalactamines chez l'enfant en ambulatoire ?



Références	Médicaments Enfants (n)	Diagnostic d'HSR sur positivité des	
		IDR/patches	TPO
Romano et al, Pediatrics 2008	Céphalosporines (n = 148)	0 %	100 %
Blanca-Lopez et al, Allergy 2009	Aminopénicillines (n = 19)	5 %	95 %
Ponvert et al, PAI 2011	Bêtalactamines (n = 1865)	32 %	68 %
Rebello-Gomes et al, Clin Exp Allergy 2008	Divers (n = 60)	33 %	67 %
Berroa et al. J Invest Allergol Clin Immunol 2013	Bêtalactamines (n = 7)	0 %	100 %

Références	Réactions (n)	Réactions aux TP à domicile (nombre)	
		bénignes/modérées (potentiellement) graves	
Blanca-Lopez et al, Allergy 2009	aminopénicillines (n = 19)	18	1 (1 SSLD)
Ponvert et al, PAI 2011	toutes bêtalactamines (n = 88)	85	3 (1 urticaire + asthme + 2 SSLD)

Réactions cutanées retardées non sévères: risque d'une réaction retardée après un test de réintroduction de la molécule est faible et la réaction non sévère.

Se TPO > TC .

100

Peut-on effectuer des réintroductions médicamenteuses aux bêtalactamines chez l'enfant en ambulatoire ?



Raisons financières

Réalisation des TP	Coût
Milieu (de type) hospitalier	600-1200 € / 24h
Domicile	quelques € / 24h (médicaments)

Capacités d'accueil limitées en milieu hospitalier

101

Peut-on effectuer des réintroductions médicamenteuses aux bêtalactamines chez l'enfant en ambulatoire ?



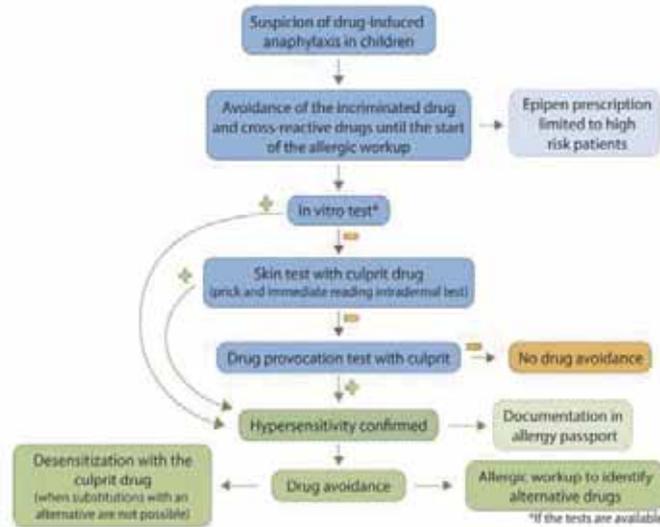
1) Indications bien pesées en fonction du rapport bénéfice/risque

2) Intervention thérapeutique possible en cas de réaction (hôpital si réaction anaphylactique et/ou précoce; plan d'action si TP effectué à domicile)

102

Algorithme de PEC des HS immédiates

ATTENTION : on peut faire une véritable réaction allergique à un médicament que l'on a pris pourtant plusieurs fois auparavant !



Atanaskovic, PAI 2019

103

TPO pour les HS immédiates

• PAS DE CONSENSUS

- EAACI: task force BL allergy in children Avril 2021
- US Practice Parameter: Solensky R. et al. Drug Allergy as Updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:259-273
 - Tests cutanés négatifs, suivis d'un test de provocation à la dose thérapeutique
- EAACI/ ENDA Guidelines. Blanca M. et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams *Allergy* 2009; 64:183-193
 - Dose initiale entre 1/10 000 et 1/10 de la dose thérapeutique en fonction de la sévérité de la réaction
 - 4-5 paliers croissants toutes les 30 à 60 minutes

Plusieurs protocoles mais pas un protocole spécifique pour l'enfant :
1 : calculer la dose à administrer par prise chez l'enfant en fonction du poids

A l'HFME :

- 1%, puis 30-60 minutes après
- 10% puis 30-60 minutes après
- 90% de la dose
- surveillance 2-3 heures après la dernière dose.
- Si réaction : surveillance 4 heures après la dernière dose, 12 heures si hypotension

Autres protocoles : 10, 20, 70% / 25-25-50%

ATTENTION < 4-5 étapes sinon = désensibilisation

EAACI 2020/2021:

Low-risk subjects	High-risk subjects
50% → 40% → 50% of the maximum single unit dose	1% → 50% → 40% → 49% of the maximum single unit dose (or 1% → 5% → 15% → 30% → 49% of the maximum single unit dose)
Interval between doses: 30-60 min (depending on that of the index reaction)	Interval between doses: 30-60 min (depending on that of the index reaction)

Surveillance 2 heures après la dernière dose

ATTENTION : si réaction anaphylactique sévère : commencer à 1/10 000, puis 1/1000, puis 1/100 ect... avec palier de 30-120 min

104

Alternatives ATB dans l'attente du bilan allergologique

Règles générales

- » Éviction de l'ATB suspect et des molécules proches/susceptibles de croiser
- » Prescription d'ATB d'autres classes/familles

Exemples

ATB suspectés	ATB autorisés (en pratique courante)
Pénicillines	C2G (Zinnat) – C3G (Orelox, Oroken)
C1G	C3G
C2G-C3G	Pénicillines (amoxicilline)

105

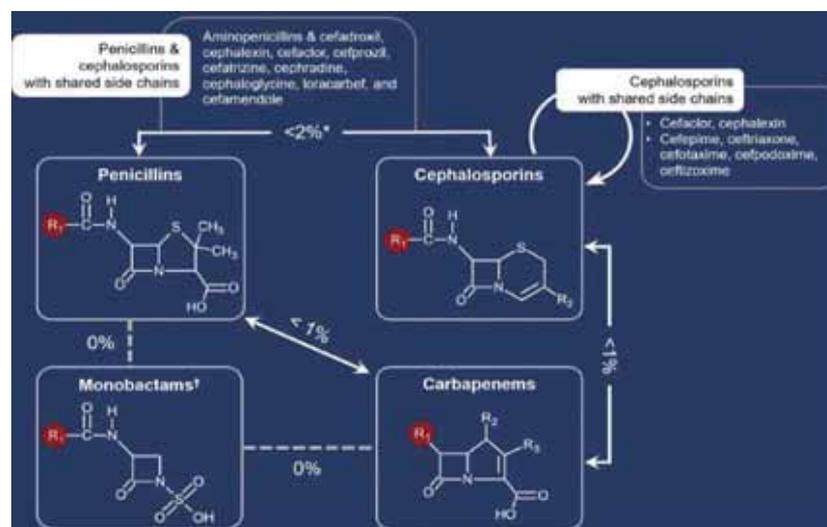
Réactions croisées entre bêtalactamines: type immédiat

2%

Les réactions croisées de type immédiat entre pénicillines et céphalosporines:

- via sensibilisation à l'anneau β -lactame ++
- via sensibilisation aux chaînes latérales.

Le taux de réactions allergiques croisées, de type immédiat, entre pénicillines et céphalosporines est d'environ 2%.



106

Réactions croisées entre Pénicillines et Céphalosporines < 10% si chaîne latérale différente

Choix judicieux de la céfuroxime ou ceftriaxone Romano A et al. AIM 2004

Parmi 128 patients avec anaphylaxie aux pénicillines : 14 ont TC+ (céfalotine, céfamandol)

101 à TC négatifs ont eu un TP cefuroxime ou ceftriaxone: négatif

TABLE 2 Groups of β -lactams sharing an identical R1 side chain

Amoxicillin	Ampicillin	Ceftriaxone	Cefoxitin	Cefamandole	Ceftazidime
Cefadroxil	Cephalexin	Cefotaxime	Cephaloridine	Cefonicid	Aztreonam
Cefprozil	Cephadrine	Cefpodoxime	Cephalotin		
	Cefaclor	Cefditoren			
	Cephaloglycin	Ceftizoxime			
	Loracarbef	Cefmenoxime			

→ alternative en cas d'hypersensibilité aux pénicillines = C3G avec la ceftriaxone- cefpodoxime- et C2G avec le cefuroxime (ZINNAT).

Il est impératif de supprimer en cas d'allergie à une chaîne latérale toutes les molécules ayant la même chaîne latérale.

107

Réactions croisées entre Pénicillines et Carbapénèmes < 1% si chaîne latérale différente

Romano NEJM 2006 et Ann Intern Med 2007

Atanaskovic-Markovic et al Allergy 2008 et JACI 2009

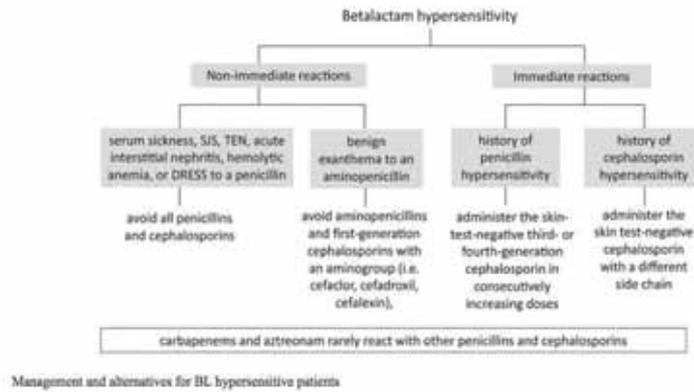
Gaeta F, Valluzzi RL, Alonzi C, et al. J Allergy Clin Immunol. 2015; 135: 972-976

Chez les sujets allergiques aux Pénicillines/Céphalosporines,

- En l'absence de tests cutanés et de réaction sévère
 - les carbapénèmes(Imipénème) peuvent être administrées sous surveillance soit en simple dose soit en schéma croissant
- Chez les patients positifs pour les tests cutanés aux Pénicillines/ Céphalosporines :
 - il est recommandé de faire les TC avec l'Imipénème et de le prescrire en cas de TC négatifs.

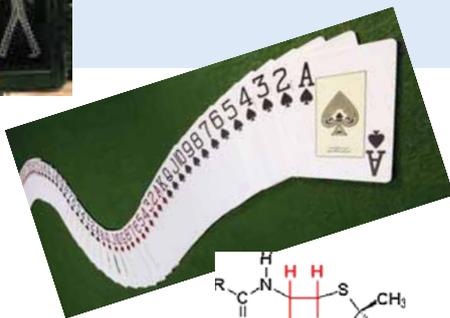
108

HS bétalactamines/ PEC et alternatives

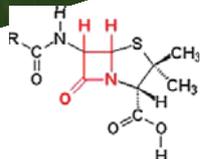


An EAACI task force report: recognising the potential of the primary care physician in the diagnosis and management of drug hypersensitivity
 L. Dohi¹, L.G. Cañales², K. Boudouk³, M. Dohi⁴, E. Moroni^{5,6,7}, L. Stremmel⁸ and M. J. Torres⁹

Conclusion



FAUX



En conclusion

- Large panel de réactions immédiates ou retardées sous ATB chez l'enfant
- La majorité = rash maculo-papuleux retardé bénin ou urticaire retardée
 - → pas de tests cutanés (mauvaises sensibilité et VPN) → TPO
- Interrogatoire minutieux / photos
- Délai d'apparition de la réaction par rapport au médicaments
- Signes de gravité? Durée?
- Savoir reconnaître les formes sévères d'allergie médicamenteuse

- Toujours rechercher l'existence d'une **réactivité croisée** entre les différentes **bétalactamines** pour éviter des évictions larges préjudiciables et non justifiées.
- Possibilité d'une **induction de tolérance** devant une HS confirmée aux **bétalactamines**.

Mail:
Priscille.bierme@chu-lypn.fr