



**JPA le 15 Octobre 2024**  
**Dr ABADA**  
**Pole mère enfant**  
**Service de pédiatrie**  
**CHIVA**



# Allergies aux ATB



- ***Généralités***
- ***β-lactames***
- ***Quinolones***
- ***Macrolides***
- ***Sulfamides***
- ***Autres***



## Nomenclature révisée en allergologie

Johansson SGO, Allergy 2001



\* Mécanisme immunologique prouvé : anticorps et/ou des lymphocytes T activés

# Nomenclature révisée en allergologie

## EACCI

- **Manifestations cliniques d'hypersensibilité**

- Allergique

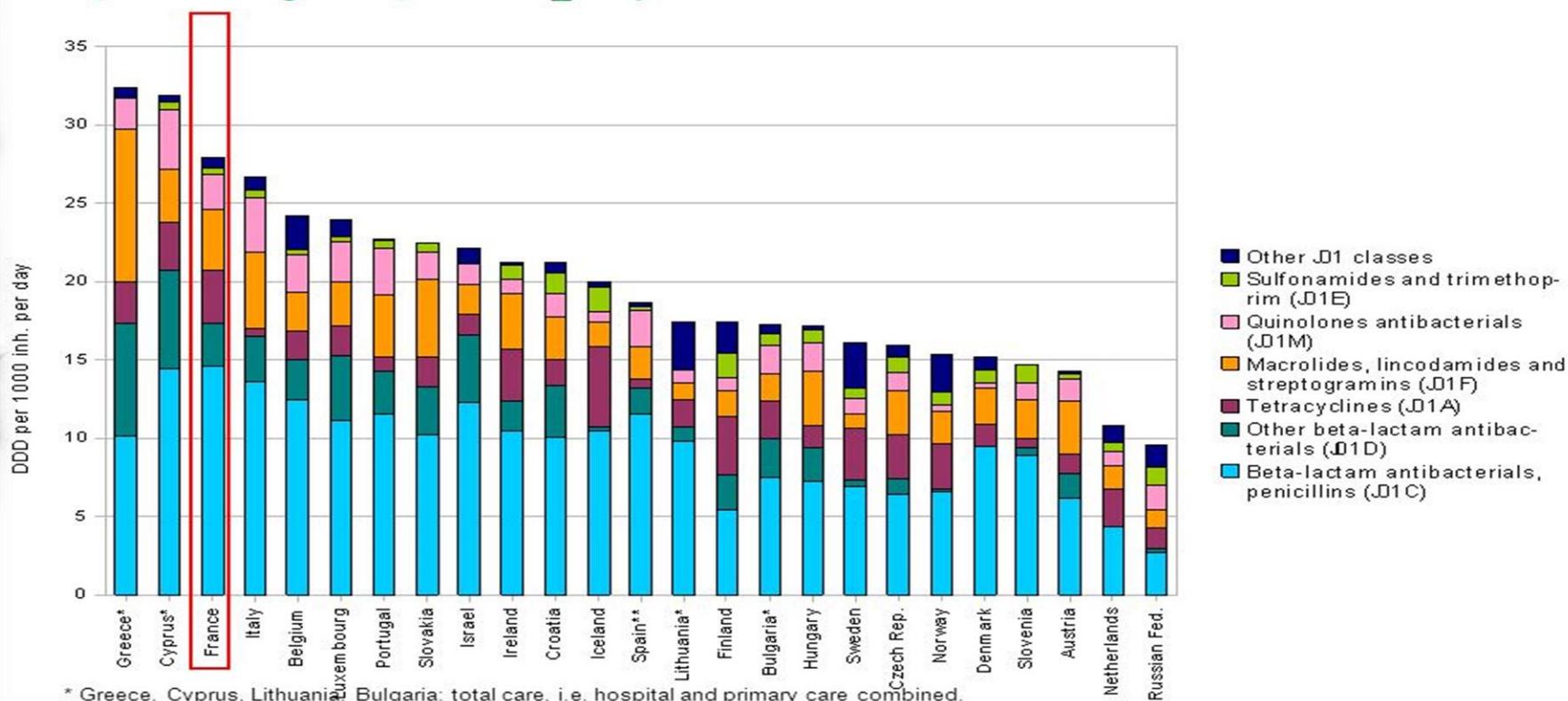
- Non allergique



# HS Allergique

- IGE dépendante
- Non IGE dépendant

# Consommation ATB communautaire (ATC J01) 25 pays - 2006

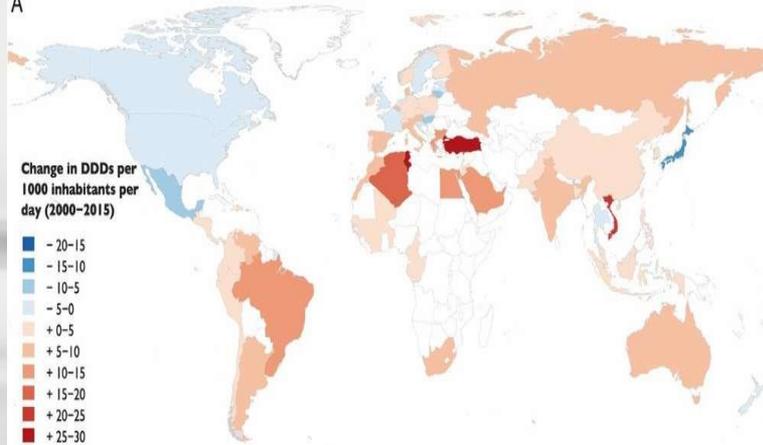


\* Greece, Cyprus, Lithuania, Bulgaria: total care, i.e. hospital and primary care combined.

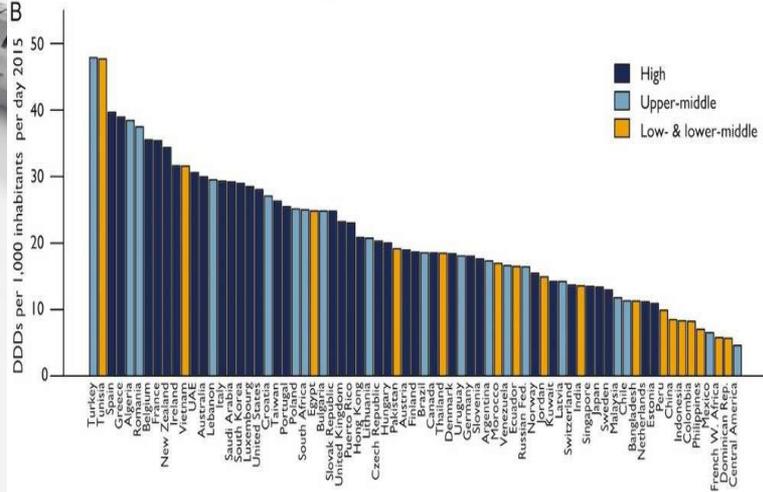
\*\* Spain: reimbursement data, which do not include over-the-counter sales without a prescription.

# Consommation d'ATB

A



B



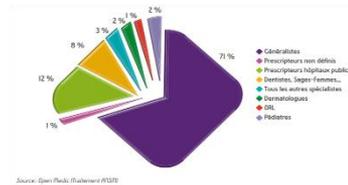
## Les plus gros consommateurs d'antibiotiques en Europe

Niveau de consommation dans une sélection de pays en 2021, en dose journalière définie pour 1 000 habitants



\* Moyenne de 29 pays de l'Espace économique européen (EEE) \*\* Donnée de 2019

Source : Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC)



The image shows a collection of medical supplies on a white surface. In the upper left, there are three glass vials with grey caps, some containing clear liquid. In the lower left, a syringe with a needle is visible. Scattered in the center are several pills: a white oval pill, two blue round pills, and a yellow round pill.

## Formes cliniques de HS

- 1-Cutanéomuqueuses :
- urticaire / angioedème, érythème pigmenté fixe, EMP, vascularite, Stevens Johnson, Lyell, photo-allergie

- 
- A collection of medical supplies is arranged on a white surface. In the upper left, three glass vials with grey caps are visible. In the lower left, a syringe with a needle is positioned. Scattered in the center are several pills: three blue tablets, one white tablet, and one yellow tablet. The background is a plain, light-colored surface.
- **Respiratoires: les rhino-conjonctites allergiques**
  - **Les bronchospasmes et les pneumopathies**

The image shows a collection of medical supplies on a white surface. In the upper left, there are three glass vials with grey caps, containing clear liquids. In the lower left, a syringe with a needle is visible. Scattered in the center are several pills: one white oval pill, two blue round pills, and one yellow round pill.

## Les formes graves

- Choc anapyhlatique
- Choc anaphylactoïde
- DRESS
- Les hépatites immuno-allergiques
- Les néphrites immuno-allergiques

# Mécanisme des allergies vraies

Classification de Gell et Coombs étendue	Type de réponse immunitaire	Caractéristiques physiopathologiques	Signes cliniques	Délai habituel d'apparition des symptômes (après le début du traitement) <sup>1</sup>
Type I	IgE	Activation des mastocytes et des basophiles	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Choc anaphylactique</li> <li>• Œdème de Quincke</li> <li>• Urticaire</li> <li>• Bronchospasme</li> </ul>	De quelques minutes à 1 heure après la dernière prise médicamenteuse
Type II	IgG et FcR <sup>2</sup>	Cytotoxicité dépendant du FcR <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cytopénie</li> </ul>	5 à 15 jours
Type III	IgG ou IgM et Complément ou FcR <sup>2</sup>	Dépôts d'immuns complexes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladie sérique</li> <li>• Urticaires</li> <li>• Vasculaites</li> <li>• Lupus induit</li> </ul>	7-8 jours pour la maladie sérique 7-21 jours pour les vasculaites
Type IVa	Th1 (IFN $\gamma$ )	Activation des monocytes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eczémas</li> </ul>	5-21 jours
Type IVb	Th2 (IL-4 et IL-5)	Inflammation éosinophilique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exanthèmes maculopapuleux et bulleux</li> </ul>	2-6 semaines pour le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) <sup>3</sup>
Type IVc	Lymphocyte T cytotoxique (perforine, granzyme B, FasL)	Lyse des kératinocytes médiée par les lymphocytes T CD4- ou CD8-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exanthèmes maculopapuleux, bulleux et pustuleux</li> </ul>	Moins de 2 jours pour l'érythème pigmenté fixe 7-21 jours pour les syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell
Type IVd	Lymphocyte T (IL-8/CXCL8)	Recrutement et activation des neutrophiles	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pustulose exanthématique aiguë généralisée</li> </ul>	Moins de 2 jours

# Tableaux

- Médiés par les **IgE** = HS immédiate
  - Urticaire
  - Œdèmes cutanéomuqueux
  - Bronchospasme
  - Choc anaphylactique
- Médiés par les **autres anticorps** (HS retardée)
  - Cytopénies par cytotoxicité dépendantes des Ac
  - Maladies à complexes immuns circulants
- Médiés par les **lymphocytes T** (HS retardée)
  - Éruptions maculopapuleuses +/- bulleuses
  - Eczéma
  - DRESS
  - Pustulose exanthématique aiguë généralisée
  - Atteintes viscérales immunoallergiques (néphrite interstitielle, hépatite, pneumopathie ...)
  - ...

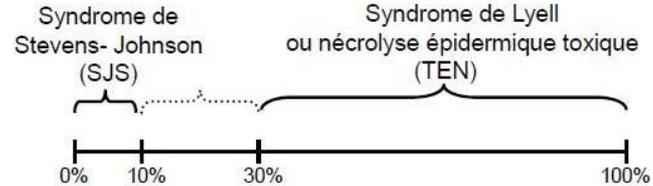




# Les 7 tableaux d'hypersensibilité retardée

# 1. Nécrolyse épidermique

Une maladie unique avec des degrés divers de sévérité



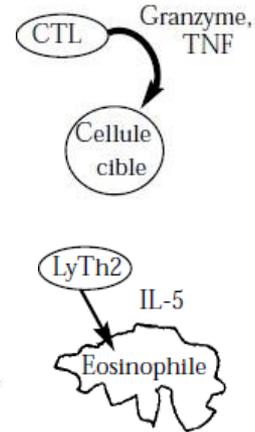
- **Physiopathologie:** apoptose kératinocytaire médiée par les LT
- **Incidence:** 1 à 3 cas/million/an.
- **Délai :** 1 à 21 jours
- **Clinique:**
  - Altération de l'état général, fièvre
  - Erosions muqueuses (>2 sites)
  - Décollements cutanés superficiels (S. de Nikolski +)
- **Biologie:** lymphopénie fréquente
- **Atteinte viscérale:** rénale, pulmonaire, digestive, foie
- **Histologie:** nécrolyse épidermique totale
- **Médicaments:** allopurinol+++ , lamotrigine, carbamazépine, sulfaméthoxazole, AINS (oxicams), nevirapine, ...
- **Mortalité:** 30-35% (estimée par le SCORTEN)

## 2. DRESS

Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms  
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse

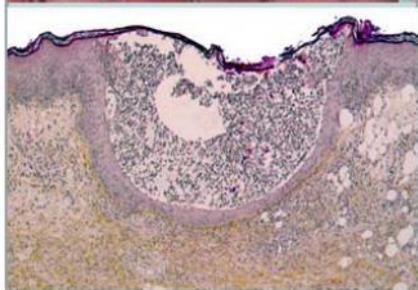


- **Physiopathologie:** hypersensibilité retardée médiée par des LT spécifiques du médicament avec une réactivation de virus latent
- **Incidence** inconnue
- **Délai :** 3 semaines à 3 mois
- **Clinique :**
  - Prodromes : pharyngite
  - Altération de l'état général, fièvre
  - Œdème du visage et du cou,
  - Polyadénopathies, hépatosplénomégalie
- **Biologie:**
  - Hyperéosinophilie (>1500, parfois absente),
  - Lymphocytes activés (hyperbasophiles),
  - Syndrome d'activation macrophagique
- **Atteinte viscérale:** foie+++ , rein, cardiaque, poumon, thyroïde, digestive
- **Histologie:** infiltrat dermique lymphocytaire, à PNE, parfois épidermotropisme, nécroses kératinocytaires éparses
- **Médicaments :** allopurinol, sulfamides, anticonvulsivants, minocycline...
- **Mortalité:** 10%

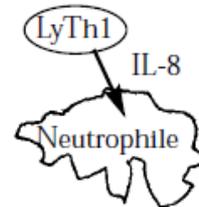


# 3. PEAG

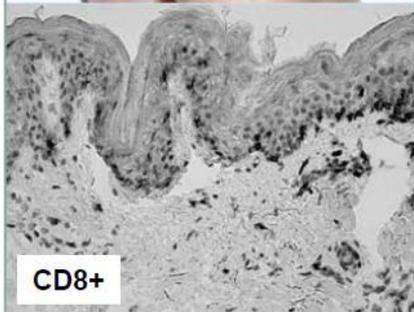
Pustulose Exanthématique Aigue Généralisée



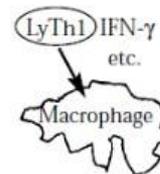
- **Physiopathologie:** hypersensibilité retardée médiée par des LT spécifiques du médicament, rôle de l'IL 8
- **Incidence** inconnue
- **Délai :** quelques heures à 21 jours
- **Clinique:**
  - Altération de l'état général, fièvre,
  - Eruption pustuleuse des plis sur un fond érythémateux puis extension.
- **Biologie:**
  - Hyperleucocytose à PNN ou PNE,
  - Hypocalcémie
- **Atteinte viscérale:** foie, rein
- **Histologie:** pustules intraépidermiques ou sous cornées
- **Médicaments :** pénicillines, macrolides, carbamazépine, inhibiteurs calciques, terbinafine
- **Guérison** rapide (7 jours)
- **Mortalité:** 5%



## 4. Erythème pigmenté fixe bulleux



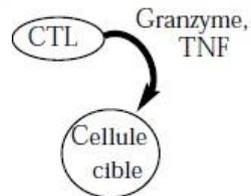
- **Physiopathologie:** hypersensibilité retardée médiée par les LT CD8+ spécifiques du médicament
- **Incidence :** inconnue
- **Délai :** Quelques heures à 2 jours
- **Clinique:**
  - Lésions arrondies uniques ou multiples parfois bulleuses
  - Laissent une cicatrice pigmentée séquelleira
- **Biologie :** non spécifique
- **Atteinte viscérale:** possible extension TEN-like
- **Histologie :** proche de celle du SJS-TEN. Rôle des LT CD8+ intradermiques.
- **Médicaments :** barbituriques, carbamazepine, sulfamides, cyclines, antalgiques (pyrazolés, aspirine, paracétamol)
- **Guérison :** rapide (7 jours)
- **Mortalité:** non connue



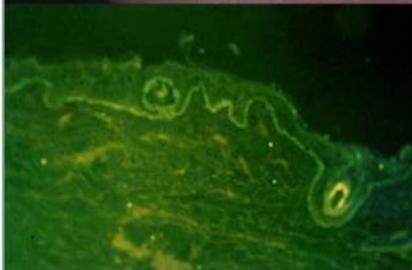
# 5. Erythème polymorphe majeur



- **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



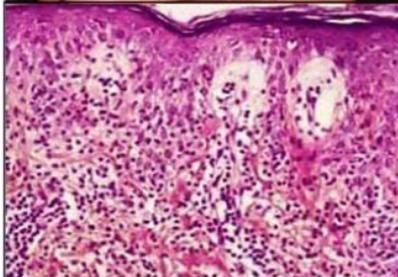
## 6. Dermatose à IgA linéaire médicamenteuse



- **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 péribuccales 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

# 7. Toxidermie érythémateuse

Autres manifestations cutanées graves aux médicaments



- **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, spongieuse.
- **Médicaments :** pénicillines, sulfamides, céphalosporines, antituberculeux, anticomitiaux, allopurinol, sel d'or, captopril, AINS, phénothiazine
- **Guérison :** 1 à 3 semaines avec desquamation
- **Mortalité :** non connue



# Y a-t-il des facteurs de risque d'allergie médicamenteuse ?

- Sex ratio déséquilibré (2F/1H)
- Atopie patente rarement préexistante
- Facteurs génétiques, encore rarement précisés
  - HLA
    - HLA A2 et HLA DR W52 : aminopénicillines
    - HLA B5701 et HLA DR7 DQ3 : abacavir
  - Pharmacogénomique
- Facteurs acquis
  - Infection par le VIH au stade SIDA (allergie au SMX : RR=10 à 20)
  - lupus
  - MNI
- Syndrome d'allergie médicamenteuse multiple



# Mécanismes non allergiques

- Apport d'histamine exogène
  - Non vu en manifestations médicamenteuses
- Histaminolibération
  - Vancomycine
  - Opiacés
  - Produit de contraste iodé



# Red man syndrom et vancomycine

- Via la dégranulation des mastocytes
  - Observée *in vivo* et *in vitro*
- Plus fréquent chez les enfants
- Favorisé par les infusions de plus d'un gramme en moins d'un heure
  - Volontaires sains : RSM chez 80% si moins d'un heure vs 30% si plus de 2 heures
- Traitement :
  - arrêt temporaire de la perfusion
  - antihistaminiques



# Phototoxicité

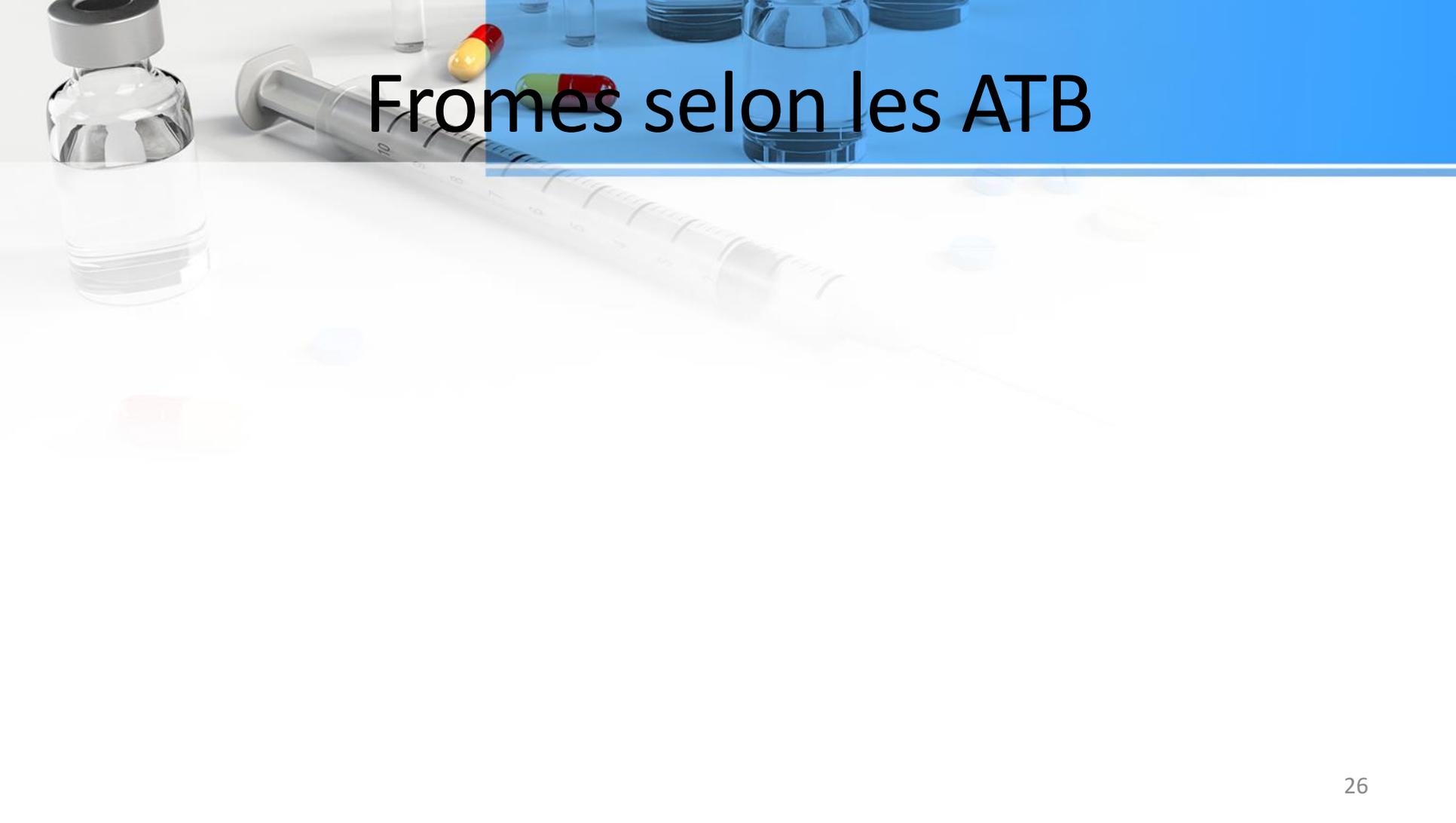
- Liée à la capacité de certaines molécules à réémettre l'énergie absorbée lors de l'exposition à la lumière
  - Mécanisme **non** immunologique
  - Lésions diverses :
    - De type thermique : érythème, bulles ...
    - De type génotoxique : kératose actiniques, voire carcinome
    - Sur les zones photoexposées
- Molécules concernées :
  - Fluoroquinolones
  - Voriconazole
  - Cyclines
  - AINS
  - Amiodarone
  - Phénothiazines
  - ...

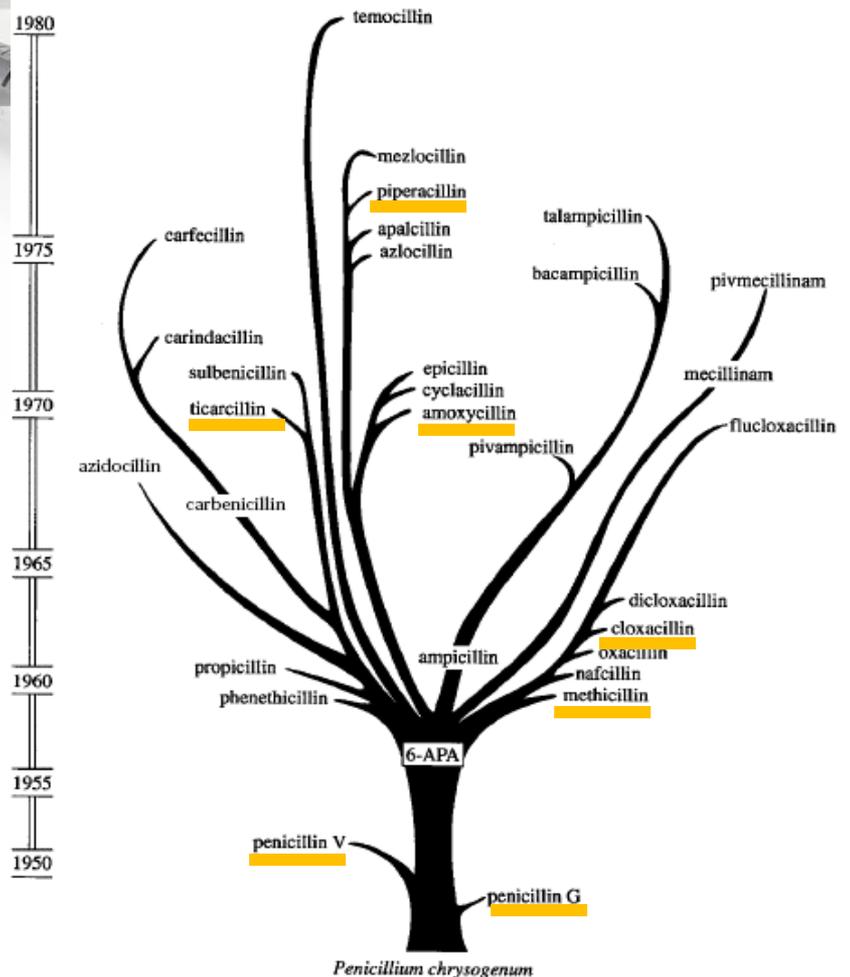


# Photoallergie

- Modification antigénique du fait de l'énergie lumineuse
- Réactions de type IV de Gell & Coombs
- Peut déborder des zones photoexposées
  
- Molécule concernées :
  - Phénothiazines
  - Kétoprofène
  - piroxicam

# Fromes selon les ATB

A collection of medical supplies including a syringe, vials, and pills on a white surface. The syringe is the central focus, lying diagonally across the frame. To its left is a small glass vial with a grey cap. In the background, there are several other vials and a few colorful pills (red and yellow, red and green) scattered on the white surface. The background is a solid blue color.



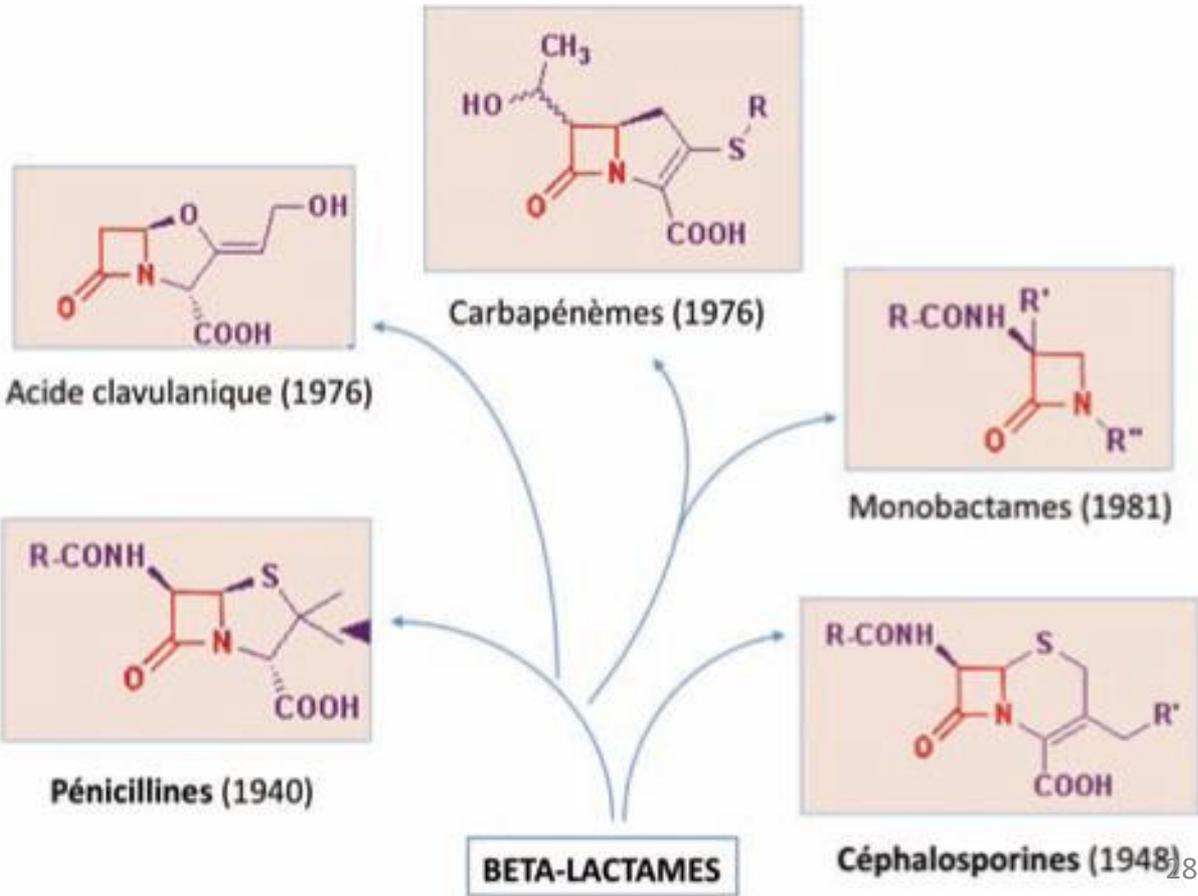
# B lactamines



## SIR ALEXANDER FLEMING DISCOVERER OF PENICILLIN

Sir Alexander Fleming, D.Sc., M.B., F.R.C.P., F.R.C.S., F.R.S., the discoverer of penicillin, died suddenly yesterday at his home in London of a heart attack at the age of 73.

Alexander Fleming, the son of a farmer, was born at Lochfield, near Darvel, in Ayrshire, on August 6, 1881. He received his early education at the village school and at Kilmarnock Academy. At 13 years of age he was sent to live with his brother in London, where, for the next two or three years, he continued his education by attending the Polytechnic Institute in Regent Street. At that time he displayed no particular scientific ability nor felt any urge to be a doctor. For some years he worked in a shipping office in Leadenhall Street, but he found office routine deadly dull and after four years in the City a small legacy enabled him to escape. The brother with whom he was living had already taken his medical degree and he encouraged his younger brother to take up medicine. Thus at the age of 20 he became a student at St. Mary's Hospital Medical School, winning the senior entrance scholarship in natural science. He

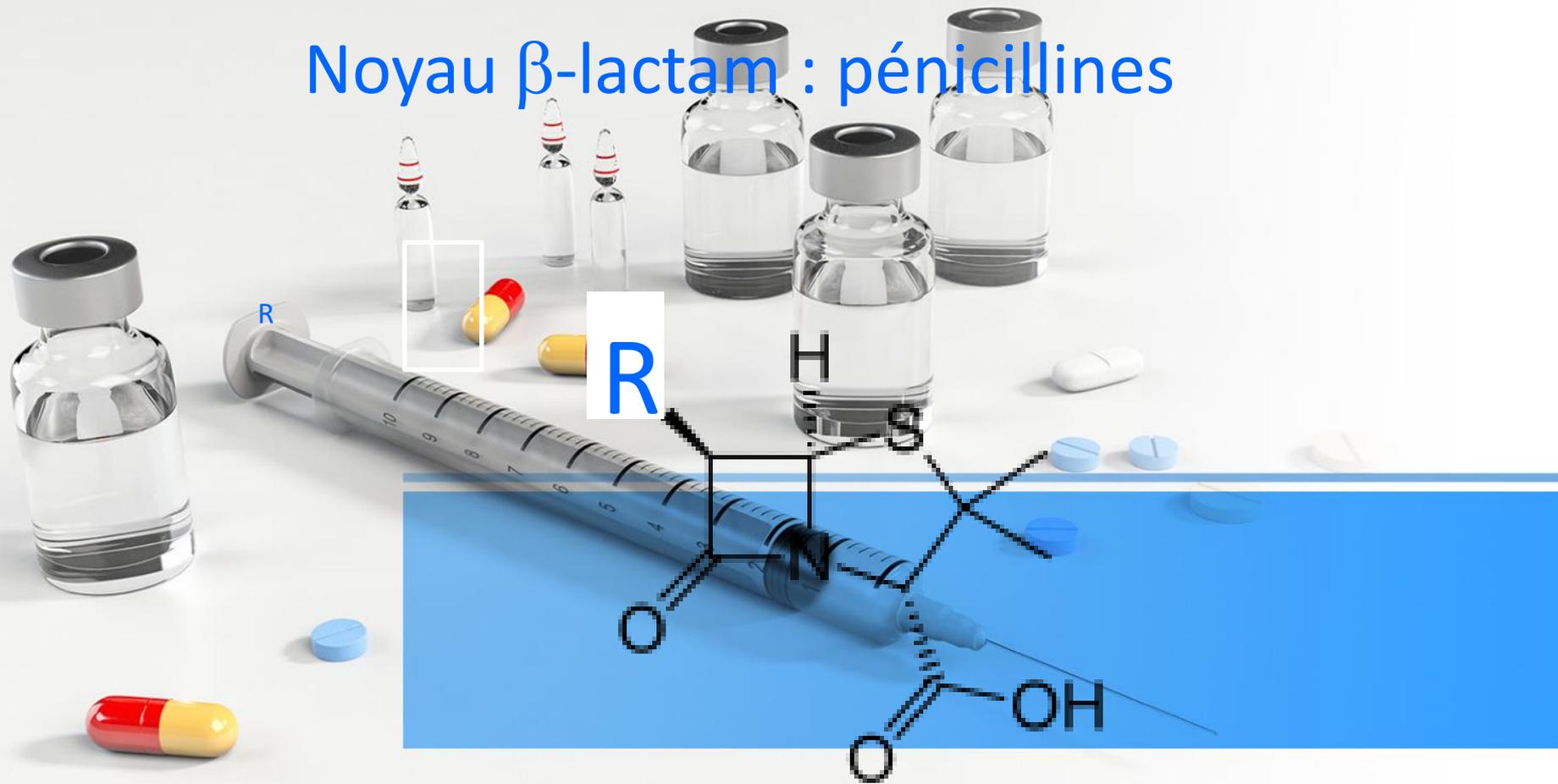


# Noyau bêtalactame – Déterminants majeurs et mineurs



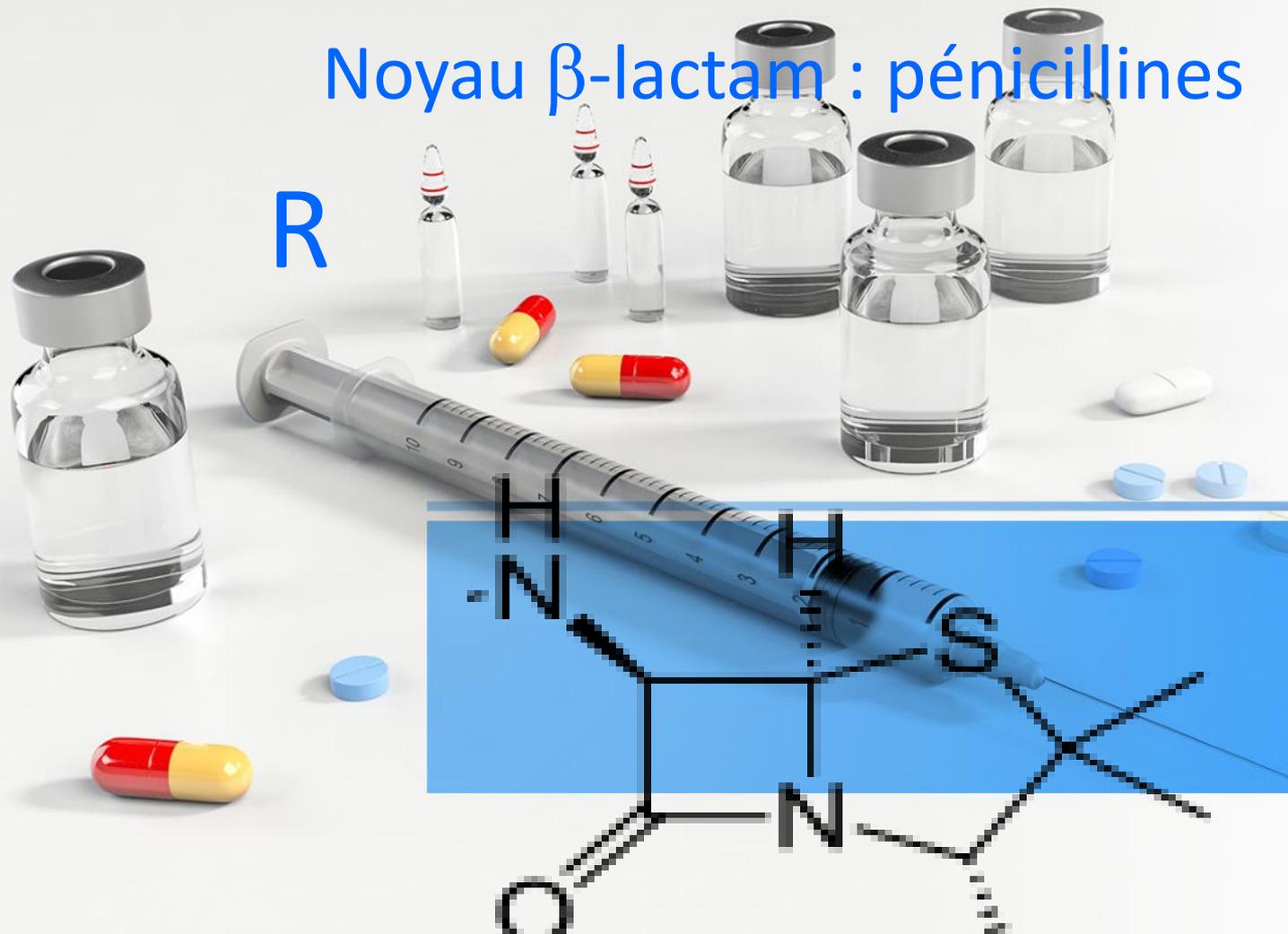
- Toutes les réactions de Geller & coombs sont possibles
  - **médiée par les IgE** : 40% par réaction contre le noyau
- $\beta$ -lactam, 35% contre la chaîne latérale
  - **Autres phénomènes** : principalement par réaction contre le noyau  $\beta$ -lactam
    - Avec une allergie croisée à toutes les pénicillines
  - *Fixation de la molécule sur une protéine*
    - *Par ouverture du « noyau »  $\beta$ -lactam*
    - *95% : liaison covalente du groupe pénicilloyl sur une histidine*
      - – 5% : autres dérivés dits « déterminants mineurs »

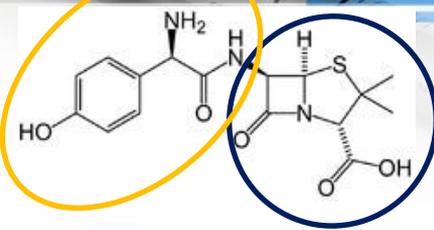
# Noyau $\beta$ -lactam : pénicillines



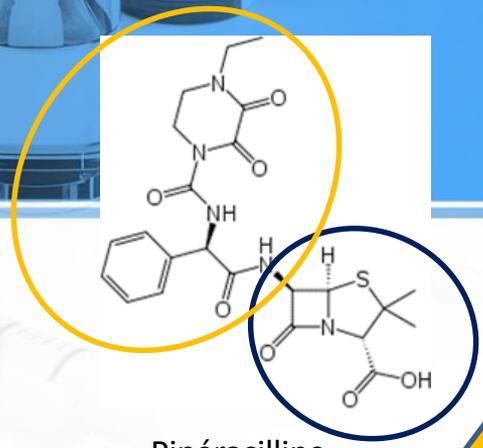
# Noyau $\beta$ -lactam : pénicillines

R





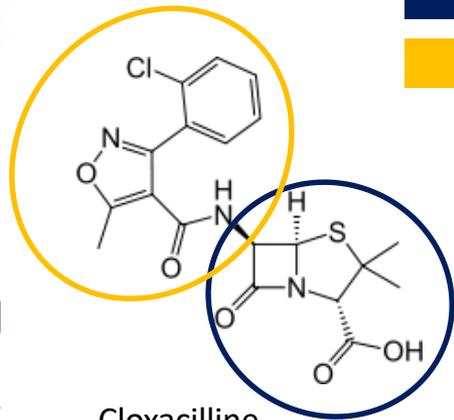
Amoxicilline



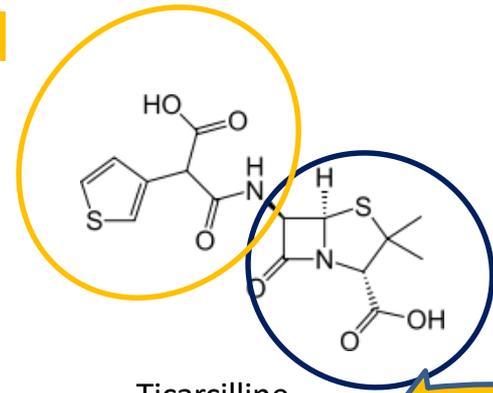
Pipéracilline

Noyau  $\beta$ -lactam

Chaîne latérale



Cloxacilline



Ticarcilline

# Allergies aux céphalosporines

- Réactivité croisée entre céphalosporines :  
moindre que les pénicillines entre elles
- Haptènes moins bien caractérisés

**TABLE 1.** ADVERSE REACTIONS TO CEPHALOSPORINS.

TYPE OF REACTION	FREQUENCY	REFERENCES
	%	
Dermatologic	1.0–2.8	Norrby, <sup>1</sup> Sanders et al., <sup>2</sup> Arndt and Jick, <sup>3</sup> Platt <sup>4</sup>
Anaphylaxis	0.0001–0.1	Gadde et al., <sup>6</sup> Sogn et al. <sup>7</sup>
Fever	0.5–0.9	Sanders et al., <sup>2</sup> Meyers <sup>5</sup>
Eosinophilia	2.7–8.2	Sanders et al., <sup>2</sup> Platt <sup>4</sup>

Kelkar 2001



## Faible fiabilité de l'interrogatoire ...

- 5 à 46% des sujets rapportant une allergie à « **la pénicilline** » ont des tests cutanés positifs
  - Dont 18% des patients avec œdème laryngé
  - VPP d'une histoire rapportée par les sujets : 14%
- Prévalence dans la population générale :
  - 1 à 3% ont tests cutanés positifs



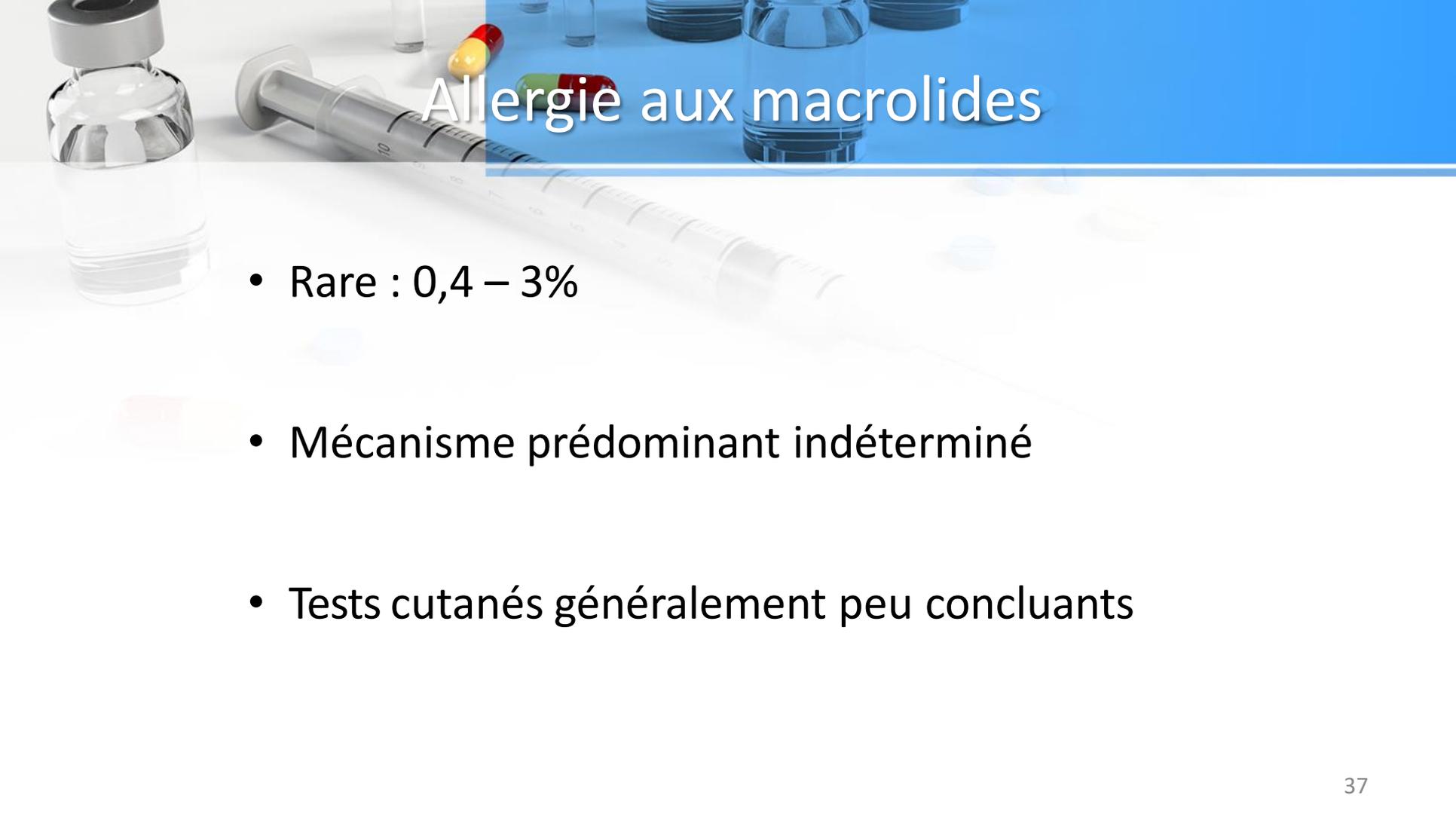
# Sulfaméthoxazole

- Principalement hypersensibilité retardée
  - Fièvre
  - Éruption maculopapuleuse
  - SSJ, NET
  - VIH non traité : RR=10-20
- Mécanismes :
  - Action non du SMX mais de métabolites
  - Haptène fixé sur une protéine puis présentation
  - Ou fixation directe au CMH



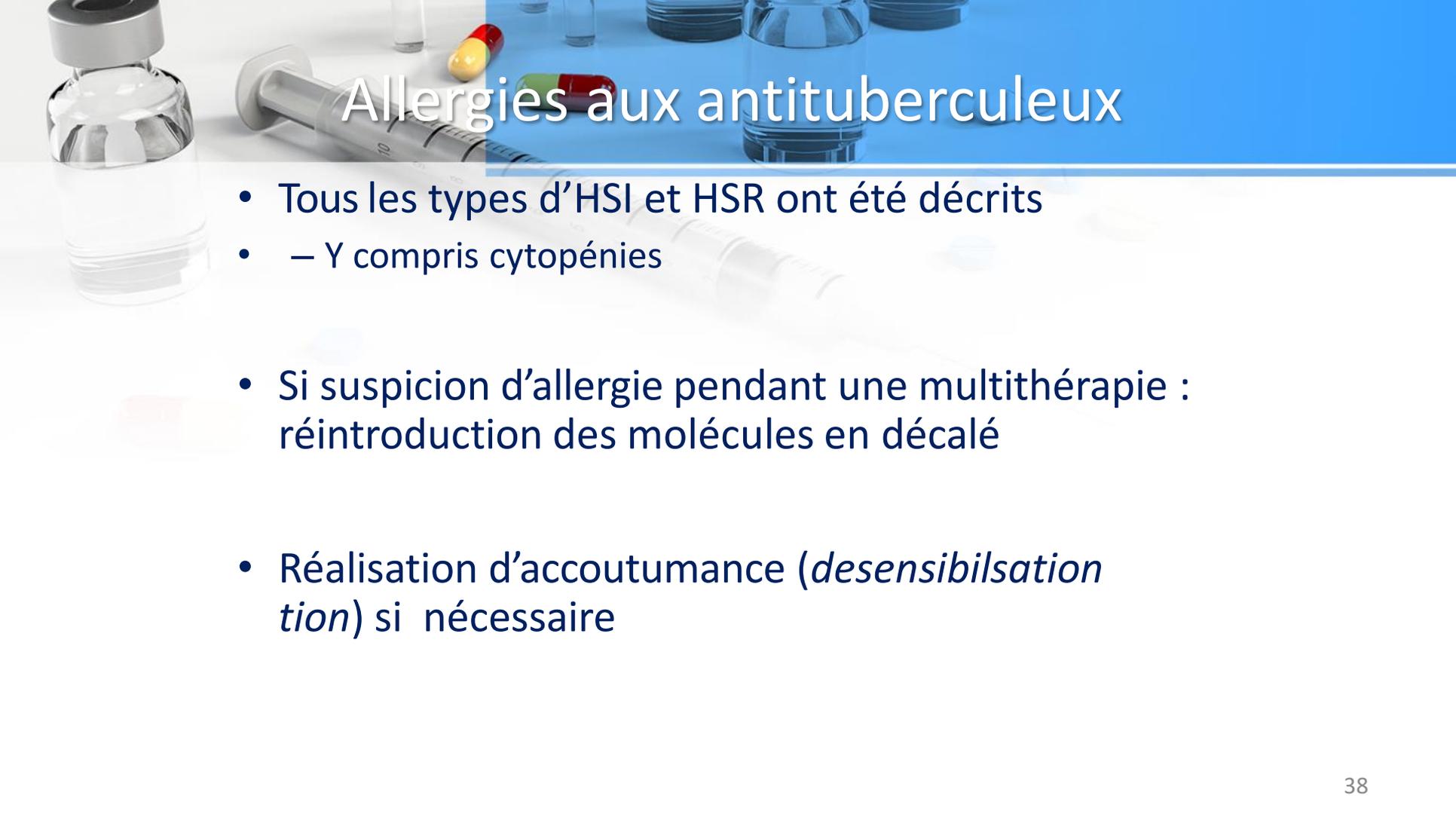
# Allergies aux fluoroquinolones

- Jusqu'à 2 % des traitements
  - Souvent croisée entre différentes molécules
- Phénomènes généralement IgE dépendants
- Tests cutanés peu concluants (bonne VPN ?)
- À ne pas confondre avec la phototoxicité



# Allergie aux macrolides

- Rare : 0,4 – 3%
- Mécanisme prédominant indéterminé
- Tests cutanés généralement peu concluants



# Allergies aux antituberculeux

- Tous les types d'HSI et HSR ont été décrits
  - – Y compris cytopénies
- Si suspicion d'allergie pendant une multithérapie : réintroduction des molécules en décalé
- Réalisation d'accoutumance (*desensibilisation*) si nécessaire



# Allergie aux glycopeptides

- Vancomycine : une allergie vraie est possible
  - rare
  - En particulier érythème linéaire à IgA
- Tétracycline : réactions rares



# Diagnostic



## Prick test

- Dépôt d'une goutte d'ATB dilué puis piqure de la peau à travers la goutte
- Lecture à 20mn
- Indication : suspicion de réaction immédiate
- Disponible en routine pour les pénicillines : test
  - Du déterminant majeur (benzylpenicilloyl polylysine),
  - Des déterminants mineurs,
  - de l'amoxicilline,
  - De la pénicilline incriminée
- Possible aussi pour les céphalosporines
- Moins sensible et plus spécifiques que les IDR
  
- À réaliser entre 6 semaines et 6 mois après la manifestation supposée allergique



Figure 2. Prick-test positif.



# Tests intradermiques

- Injection intradermique d'une solution de la molécule incriminée
- Indication : suspicion de réaction immédiate ou non immédiate
  - Après les prick-tests si réaction immédiate
- Lecture à différents temps
  - 30 min : pour les réactions immédiates
  - 6, 24 et 72 h : pour les réactions non immédiates
- Méthode de référence pour les pénicillines

# Sensibilité des tests cutanés

## pour les

## $\beta$ -lactamines

- Pas de *gold standard* (pas de TPO généralisé ...)
- 80-90% pour les HS immédiates
  - D'autant plus qu'existe un historique évocateur
  - Bonne valeur prédictive négative
- HSR : résultats moins concluants



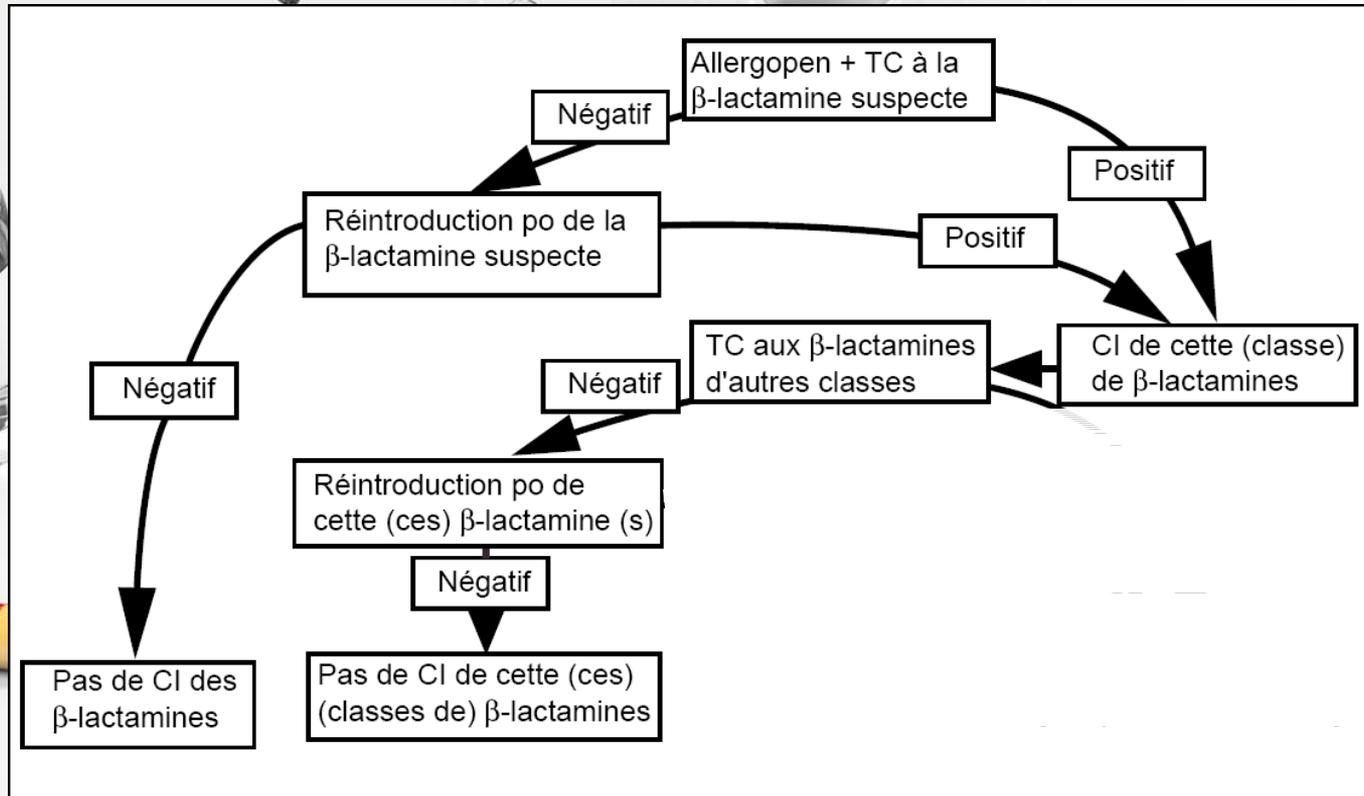
# Intérêt du dosage des IgE spécifiques ?

- Valeurs prédictives positive et négative peu satisfaisantes
- Préconisés par certains en cas de tests cutanés non concluants
- Pas en 1<sup>ère</sup> ligne selon l'HAS

## VI.2.2. Réactions dues aux bêta-lactamines :

Le dosage d'IgE spécifiques n'est pas indiqué en première intention en raison d'un manque de sensibilité. Elle peut avoir sa place dans un bilan spécialisé allergologique si les TC ne sont pas réalisables, ou en cas de discordance entre des TC négatifs et une clinique fortement évocatrice.

# Démarche





## HSI, Tests cutanés et autres ATB

- Fluoroquinolones
  - Faux positifs dus à l'histaminolibération due aux FQ
  - Sensibilité satisfaisante
  - Permettent d'explorer une réactivité croisée
- Macrolides
  - Spécificité et sensibilité faibles
- Sulfamides
  - Travaux non concluants



## Puis-je traiter par **céphalosporine** ce patient allergique à « la » **pénicilline** ?

- 128 patients avec HSI à une pénicilline
  - 81 chocs anaphylactiques, 47 urticaires
  - Tous avec test cutanés positifs
- Test cutanés avec cefalotine, cefamandole, cefuroxime, ceftazidime, ceftriaxone, et cefotaxime
  - 14 patients ont des test cutanés positifs
- Les 114 autres reçoivent cefuroxime ou ceftriaxone
  - Aucun ne fait de réaction



Puis-je traiter par **céphalosporine**  
ce patient allergique à « la » **pénicilline** ?

## *Méta-analyse Campagna 2011*

- Réactivité croisée avec les céphalosporines :
  - 1% chez les sujets rapportant une allergie aux pénicillines
  - 2,5% chez les sujets dont l'allergie est documentée
  - La réactivité croisée concerne essentiellement les C1G et C2G

**Table 3** Chemical Similarities of Commonly Used 7-Position (R1) Side Chain Penicillins and Cephalosporins.

Penicillin G

Ampicillin

Cefoxitin

Amoxicillin

Cephaloridine

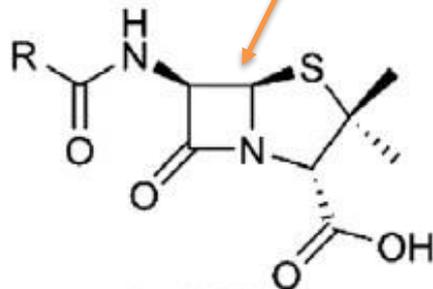
Cefaclor

Cephalothin

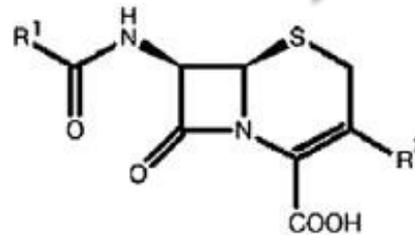
Cefadroxil

Cefprozil

Cephalexin



**Penicillins**



**Cephalosporins**



Puis-je traiter par **céphalosporine**  
ce patient allergique à « la » **pénicilline** ?

- Recommandations après une allergie à la péni :
  - Tests cutanés
  - Et traitement par céphalosporine possible
    - si tests négatifs pour la pénicilline
    - Voire même sans tests cutanés si C3G / C4G ?
    - Précaution si scène clinique grave aux pénicillines
- Si notion d'allergie à une céphalosporine :
  - Tests cutanés



## En résumé : réactions croisées

- 1-5% des patients allergiques aux **Péni** le sont aux **carbapénèmes**
- <1%? des patients allergiques aux **Péni** le sont aux **Céphalo**
  - Surtout pour les C3G
- <5%? des patients allergiques aux **Céphalo** le sont aux **Péni**
  - Si respect de la chaîne latérale



**Fin de la  
présentation**



**Merci pour  
votre attention**