

Quand penser à une hypersensibilité aux bêtalactamines? Stratégie diagnostique chez l'enfant

Jeudi 10 septembre 2015

2ème journée de Pneumo-Allergologie Pédiatrique
de Midi-Pyrénées



Dr Audrey Martin-Blondel
Hôpital des Enfants Toulouse

Hypersensibilité médicamenteuse

- Bêtalactamines= 1ère cause
- Conséquences:
 - Economiques
 - Perte de chance pour le patient (bactériémie BGN)
 - Effets secondaires des alternatives thérapeutiques
 - Risque d'émergence de germes résistants

Hypersensibilité médicamenteuse

- **Sur diagnostic**

6 à 15% des enfants ont des allergies présumées

Seules 4 à 16% sont réelles

L'incidence augmente avec la fréquence de prescription
(mucoviscidose: 4 à 46%)

Martín-Muñoz F JIACI 1999: 236 enfants non sévères: 4%; Rubio CEA 2012: 16%, Ponvert 2011: 1431 enfants: 15,9%, Zambonino 2014: 783 enfants: 7,9%; Caubet 2011: 88 enfants: 6,8%

-Matar Ponvert PAI 2013: 19 enfants: 46%

- L'anaphylaxie concerne moins l'enfant:

1,23/10 000 enfants

Ne concerne pas...

- Antécédents familiaux: bilan non recommandé

Mais recherche de polymorphismes génétiques associés à une allergie aux pénicillines (gène de betalactamase, STAT6, haplotypes HLA A2DRw52...)

Mirakian CEA, 2015(45)300-327

- Atopie
- Médicament repris sans symptôme
- Identification d'effets secondaires connus (digestif...)

Cas des rashes bénins retardés de l'enfant?

- Diagnostics différentiels fréquents:
Viraux (entérovirus, herpes virus...) ou potentialisation de la réaction inflammatoire (EBV)
 - ✓ Sémiologie: éruption (érythème maculopapuleux, urticaire) peu ou pas prurigineuse; monomorphe
 - ✓ Chronologie retardée (3 jours à 1 semaine)
 - ✓ Absence de signe de gravité
 - ✓ Contexte de contagé
- A postériori: problème de la fiabilité de l'interrogatoire
- Recommandation de réintroduire sans test préalable

Caubet JACI 2011;127:218-22, Ponvert PAI 2011, 411-418, Mirakian CEA 2015, (45)300-327

Qui adresser en consultation d'allergologie?

- Dédouaner une hypersensibilité aux bêtalactamines (BL)
- Confirmer un diagnostic, en adaptant les tests selon la sévérité initiale

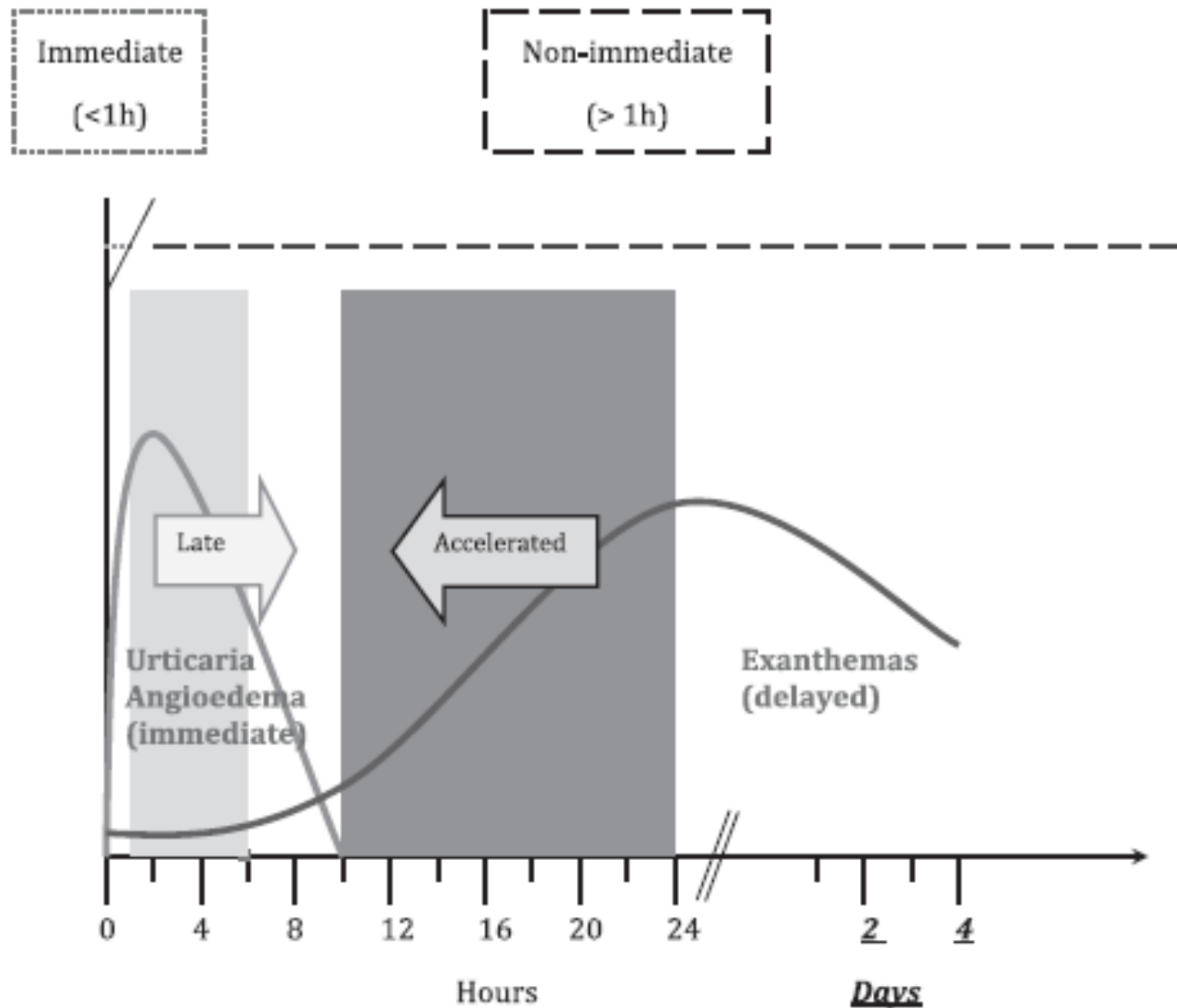
Et proposer une alternative thérapeutique (cf. utilisation fréquente d'antibiothérapie)

Prise en charge diagnostique

- Recherche de signes d'orientation: type d'hypersensibilité

	HS Immédiate IgE médiée	HS non mmédiate type IV (IVa à IVd)
sémiologie	urticaire, oedème, dyspnée laryngée, bronchospasme, hypotension anaphylaxie	urticaire, érythème morbilliforme, maculopapuleux, eczéma érythème pigmenté fixe nécrolyse épidermique, DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), PEAG
chronologie	< 1 heure	> 1 heure

Chronologie



Sémiologie

- Sévérité modérée

- ✓ Urticaire, angio œdème
- ✓ Erythème maculo-papuleux
- ✓ Erythème pigmenté fixe
- ✓ Photoallergie

Polymorphisme++ et prurit

- Sévérité élevée

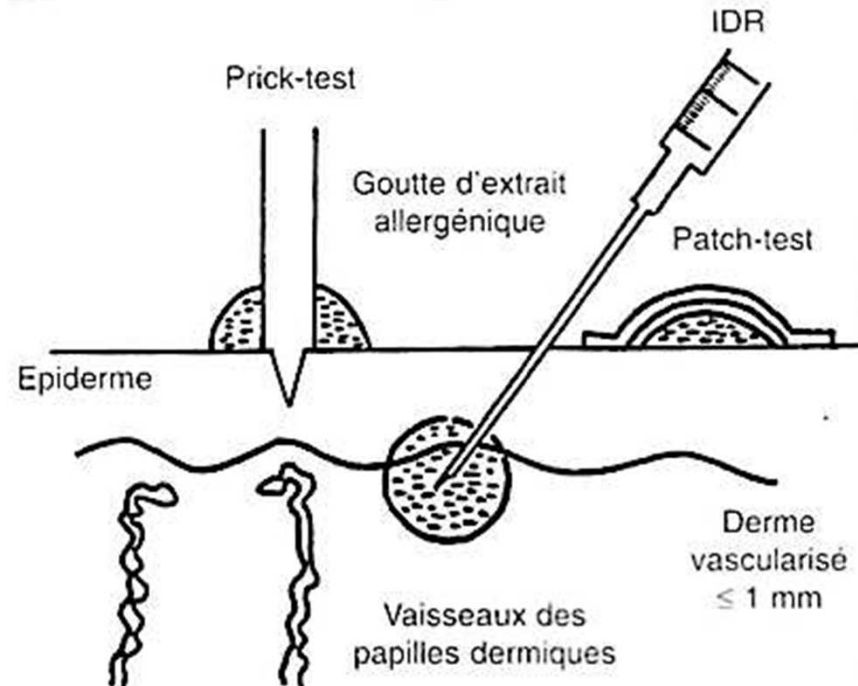
- ✓ Anaphylaxie, oedème laryngé
- ✓ syndromes Stevens- Johnson, Lyell
- ✓ DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), Erythème polymorphe majeur
- ✓ PEAG (pustulose exanthématique aiguë généralisée)
- ✓ toute atteinte d'organe (hépatite, néphrite, pneumonie, cytopénie)

Anamnèse suite

- Sensibilisation antérieure
- L'absence de prise d'autre médicament
- La voie d'abord
- Durée de la réaction, évolution (atteinte muqueuses)
- Antécédents personnels (urticaire)
- Lecture du carnet de santé
- Bilan sanguins éventuels

Stratégie diagnostique

HS Immédiate	HS retardée
prick test Intra Dermo Réaction (IDR) à lecture immédiate Test de Provocation	IDR à lecture semi retardée et retardée Atopy Patch tests Test de Provocation
IgE spécifiques test d'activation des basophiles	Tests de transformation Lymphocytaire



Exploration d'une suspicion d'hypersensibilité immédiate: Tests cutanés

- Prick tests et IDR à lecture immédiate:

4 à 6 semaines après la réaction

Bonne sensibilité et spécificité:

-Pénicillines: 70% et 97% (*Torres 2001 Allergy* 4 déterminants)

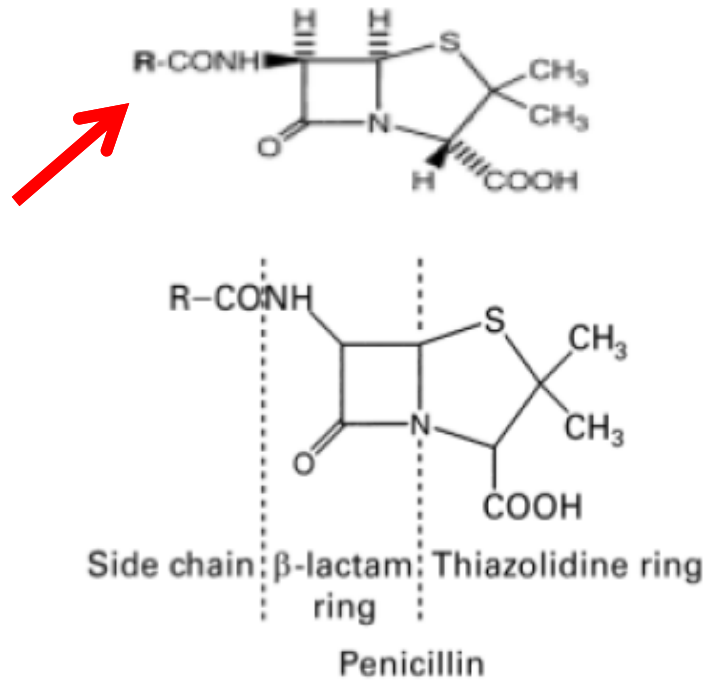
-Céphalosporines: sensibilité 30 à 86% (*Antunez 2006 JACI*)

- MAIS tests lourds, chronophages, de réalisation difficile chez l'enfant

Structure des bêtalactamines

Noyau β -lactame

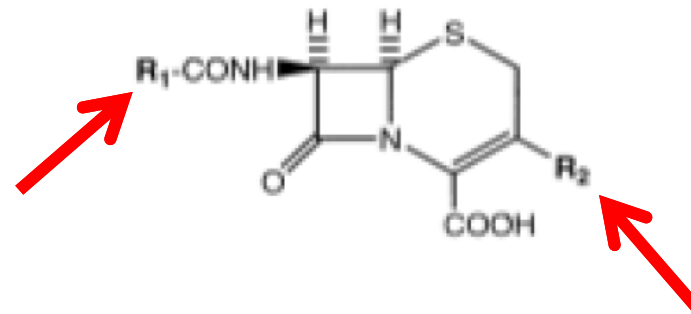
Pénicillines : cycle Thiazolidine (péname)



Déterminant majeur (PPL)
penicillin
poly-L-lysine

minor determinant
mixture (MDM)

Céphalosporines : cycle dihydrothiazine (céphèmes)



Monobactames (azthréoname)

Carbapénèmes (imipénème, méropénème)

Oxapénames (acide clavulanique)

Tests cutanés

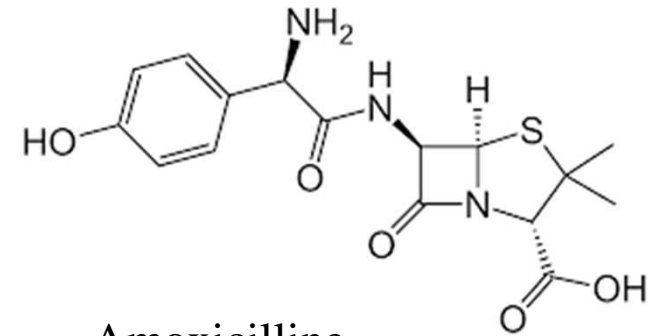
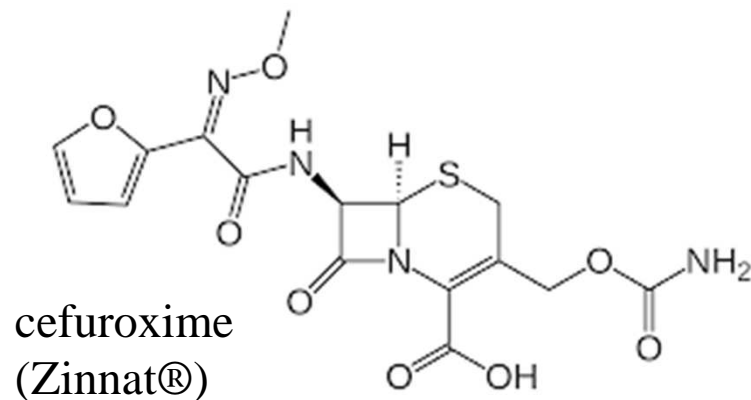
Table 1 Nonirritating test concentrations for betalactam antibiotics

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
Benzylopenicillin	10.000 UI	10.000 UI	5%
Amoxicilline	20 mg/ml	20 mg/ml	5%
Ampicilline	20 mg/ml	20 mg/ml	5%
Cephalosporins	2 mg/ml	2 mg/ml	5%

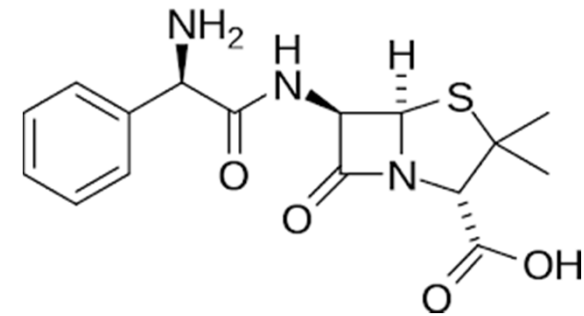
For this and all following tables: *SPT*, skin prick test; *IDT*, intradermal test; *PT*, patch test.

Brockow ENDA/EAACI Allergy 68 (2013)702-712

1/10 puis pur



Amoxicilline



Ampicilline

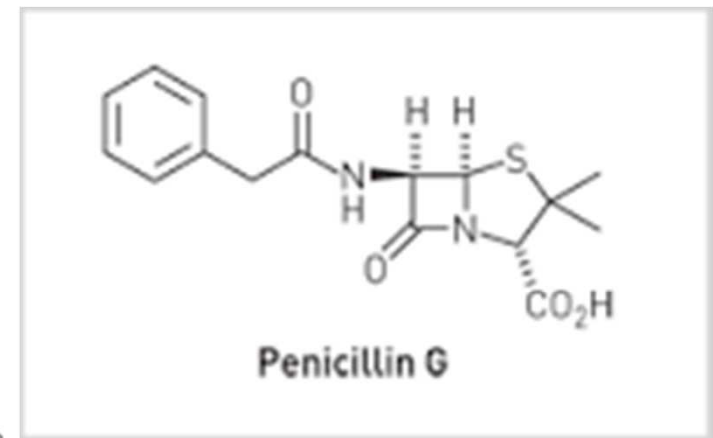


Tableau 2 Réactivités croisées entre bêtalactamines.

Bêtalactamine suspecte (DCI)	Bêtalactamines de même classe	Bêtalactamines de classes différentes
Amoxicilline (pénicilline A)	ampicilline, bacampicilline, pivampicilline, pénicilline G	céfadroxyl, imipénèm ← R1
Ampicilline (pénicilline A)	amoxicilline, bacampicilline, pivampicilline, pénicilline G	céfador, céfadroxil, céfalexine ← R1
Aztréonam (monobactame)		céftazidime
Bacampicilline	amoxicilline, ampicilline, pivampicilline, pénicilline G	
Céfador (C1G)	céfalexine, céfadroxil, céfradine	ampicilline
Céfadroxil (C1G)	céfador, céfalexine, céfradine	amoxicilline, ampicilline, imipénem
Céfalexine (C1G)	céfador, céfadroxil, céfradine	ampicilline
Céfalotine (C1G)	céfadoridine	pénicilline G, céfamandole, céfoxitine, céfotaxime
Céfamandole (C2G)		pénicilline G, céfadoridine, céfalotine, céfotetan
Céfotaxime (C3G)	céfpodoxime, céftazidime, céftriaxone	céfalotine, céfoxitine, céfuroxime
Céfotetan (C3G)		céfamandole ← R2
Céfpodoxime (C3G)	céfotaxime, céftriaxone, céftazidime	
Céfradine (C1G)	céfador, céfadroxil, céfalexine	
Céftazidime (C3G)	céfotaxime, céfpodoxime, céftriaxone	aztréonam ← chaîne latérale
Céftriaxone (C3G)	céfotaxime, céfpodoxime, et céftazidime	← R1
Céfuroxime (C2G)		céfotaxime
Cloxacilline (pénicilline M)	oxacilline	
Imipénème (Carbapénème)		amoxicilline, céfadroxil
Oracilline (péni V)	pénicilline G	
Oxacilline (péni M)	cloxacilline	
Pénicilline G	oracilline, amoxicilline, ampicilline, bacampicilline, pivampicilline	céfamandole, céfalotine, céfadoridine
Pipéracilline (uréidopénicilline)	ticarcilline ←	
Pivampicilline (pénicilline A)	amoxicilline, ampicilline, bacampicilline, pénicilline G	
Ticarcilline (carboxypénicilline)	pipéracilline	

Critères de positivité des pricks et IDR

- Prick test: $\geq 3\text{mm}$ à 15-20min et $\geq 50\%$ témoin positif
- IDR: lecture à 20min: P_i/P_{20} E20

Difficile standardisation de leur réalisation

ESCD (*European Society Contact Dermatis*): $P_{20} \geq P_i \times 2$

EAACI (*European Academy of Allergology and Clinical Immunology*): $P_{20} \geq P_i + 3\text{mm}$

ENDA (*European network for Drug Allergy*): $P_{20} \geq 6\text{mm}$

Témoins positif et négatif

Risques des tests cutanés?

- Inocuité décrite chez l'enfant
- Mais chez l'enfant: la réalisation difficile, chronophage diminue leur fiabilité
- Les effets adverses sévères sont possibles

Décrits chez l'adulte et l'adolescent, quand la réaction initiale a été anaphylactique.

Nécessité de débiter à de plus fortes dilutions et en milieu spécialisé

2 à 8% d'anaphylaxie lors des tests cutanés (*Blanca 2009 Allergy; 64: 183-193*)

Explorations en cas de réaction retardée

- Tests cutanés: sensibilité et spécificité bien plus faible (IDR: 40%)
 - Meilleure sensibilité des IDR que des patchs.
 - Lecture semi retardée (6-8h), 48h, 72h
 - Critères de positivité (EAACI): diamètre de l'érythème infiltré, papule, infiltrat, eczéma
- A moduler en fonction de la sévérité:
Pas d'IDR en cas de toxidermie sévère

Tests épicutanés (APT)

Critères de ICDRG (European Contact Dermatitis Research Group)

0/-: test négatif: peau inchangée

+/- ou ?: test douteux: érythème simple

+: positif faible: érythème, oedème, rares papules

++: positif fort: érythème, oedème, vésicules et/ou papules >50% surface du test

+++: positif violent: érythème, oedème, vésicules et/ou bulles

IR: irritatif: effet savon, croton, nécrotique

NT: non testé

Intérêts des patchs pour
l'exploration des toxidermies

Barbaud Ann Derm ven 2007;134;391-401



Le test de provocation= “Gold standard”

Mirakian BSACI Guideline.

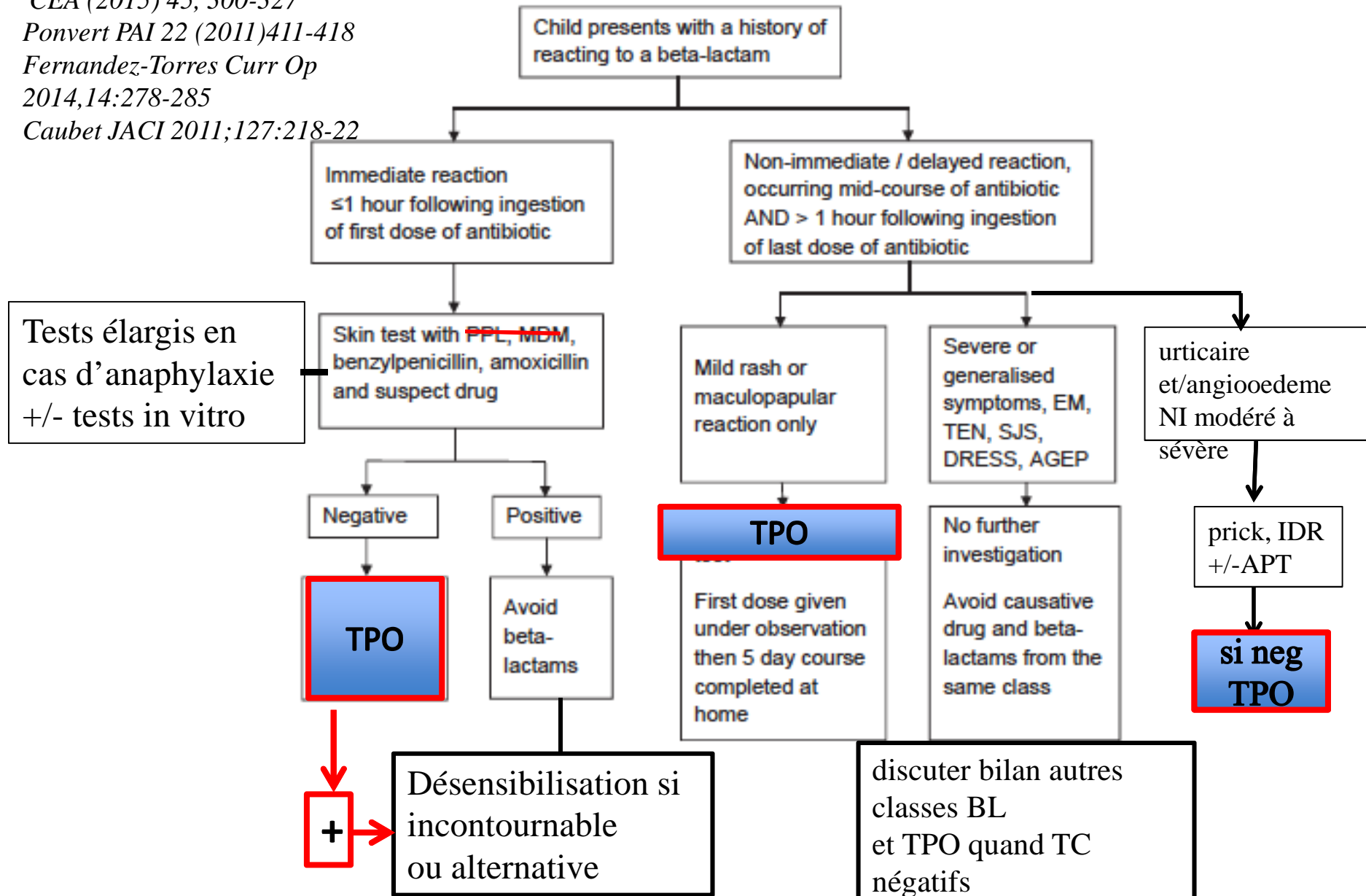
CEA (2015) 45, 300-327

Ponvert PAI 22 (2011)411-418

Fernandez-Torres Curr Op

2014,14:278-285

Caubet JACI 2011;127:218-22



Réactivité croisée

- Que proposer?
- Données:
 - ✓ 0,5 à 10% entre pénicilline et céphalosporines chez adulte
 - ✓ 5% entre céphalosporines

Tableau 2 Réactivités croisées entre bêtalactamines.

Bêtalactamine suspecte (DCI)	Bêtalactamines de même classe	Bêtalactamines de classes différentes
Amoxicilline (pénicilline A)	ampicilline, bacampicilline, pivampicilline, pénicilline G	céfadroxyl, imipénèm cefatrizine:cefapéros® (oracefal®)
Ampicilline (pénicilline A)	amoxicilline, bacampicilline, pivampicilline, pénicilline G	céfador, céfadroxil, céfalexine Alfatil
Aztréonam (monobactame)		®céftazidime
Bacampicilline	amoxicilline, ampicilline, pivampicilline, pénicilline G	
Céfador (C1G) Alfatil®	céfalexine, céfadroxil, céfradine	ampicilline
Céfadroxil (C1G) oracefal®	céfador, céfalexine, céfradine	amoxicilline, ampicilline, imipénem
Céfalexine (C1G)	céfador, céfadroxil, céfradine	ampicilline
Céfalotine (C1G)	céfalogridine	pénicilline G, céfamandole, céfoxitine, céfotaxime
Céfamandole (C2G)		pénicilline G, céfalogridine, céfalotine, céfotetan
Céfotaxime (C3G) Claforan®	céfpodoxime, céftazidime, céftriaxone	céfalotine, céfoxitine, céfuroxime
Céfotetan (C3G)		céfamandole
Céfpodoxime (C3G) orelox®	céfotaxime, céftriaxone, céftazidime	
Céfradine (C1G)	céfador, céfadroxil, céfalexine	
Céftazidime (C3G) Fortum®	céfotaxime, céfpodoxime, céftriaxone	aztréonam
Céftriaxone (C3G)	céfotaxime, céfpodoxime, et céftazidime	céfotaxime
Céfuroxime (C2G) Zinnat®		
Cloxacilline (pénicilline M)	oxacilline	
Imipénème (Carbapénème)		amoxicilline, céfadroxil
Oracilline (péni V)	pénicilline G	
Oxacilline (péni M)	cloxacilline	
Pénicilline G	oracilline, amoxicilline, ampicilline, bacampicilline, pivampicilline	céfamandole, céfalotine, céfalogridine
Pipéracilline (uréidopénicilline)	ticarcilline	
Pivampicilline (pénicilline A)	amoxicilline, ampicilline, bacampicilline, pénicilline G	
Ticarcilline (carboxypénicilline)	pipéracilline	

cycle
Blactame

R1

R2

chaîne latérale

R1

Réactions croisées: le TPO est nécessaire

- Ponvert (PAI22 (2011)411_418):

28% réactions entre pénicilline et céphalosporines (C), surtout si réactions Immédiates.

Moins avec C2G et C3G: 18% (chaîne latérale R1): nécessité des tests cutanés, et TPO si négatifs

- Atanaskovic-Romano (Allergy 2008;63:237-240):

0,3 à 23,9%: surtout entre pénicilline et C1G et 2G

0,9% avec méropénem, 0,8% avec imipénem

- Kula (CID 2014:59 (8)1113-22):

0,3% avec les carbapénèmes

Alternative possible, mais après TPO ou 1ère dose sous surveillance

- Zambonino (PAI 2014:25:80-87):

Tous les allergiques aux pénicillines toléraient le cefuroxime (Zinnat) (chaîne latérale différente)

Conclusion

- Au décours de symptômes présumés d'HS aux BL: l'exploration par des tests cutanés validés plus ou moins un test de provocation permet souvent d'écarter une HS vraie
- Les données anamnestiques sont souvent insuffisantes pour dédouaner une HS
- Pour les éruptions bénignes d'apparition retardée, les plus fréquentes, la réintroduction peut être réalisée en l'absence de tests cutanés, mais elle est préconisée sous surveillance médicale, au moins la 1^{ère} prise.
- Pour les HS vraies une alternative thérapeutique doit être recherchée, et dans certains cas, des protocoles de désensibilisation envisagés.