

3 & 4 décembre 2021

Bordeaux • Hôtel Pullman



21^{èmes} Journées
d'Urgences Pédiatriques
du Sud-Ouest
Interface ville ■ hôpital



www.jupso.fr

Explorations devant une allergie médicamenteuse

Docteur Camille Salzes

Praticien attaché service de Dermato-allergologie
Hôpital des Enfants – CHU de Bordeaux

3 & 4 décembre 2021

Bordeaux • Hôtel Pullman



21^{èmes} Journées
d'Urgences Pédiatriques
du Sud-Ouest
Interface ville ■ hôpital



www.jupso.fr

Mise au point

Effets indésirables: classification OMS

- **Type A : EI prédictibles** – toujours dose-dépendants
 - **70-80% de tous les EI des médicaments**
 - EI pharmacologiques (ex: saignement digestif sous AINS)
- **Type B : non prédictibles** – en général dose-indépendants, parfois à de faibles doses
 - **20-30% de tous les EI des médicaments**
 - Immunologiques : hypersensibilités allergiques
 - Non-immunologiques : hypersensibilités non allergiques (“pseudoallergiques”)

3 & 4 décembre 2021

Bordeaux • Hôtel Pullman



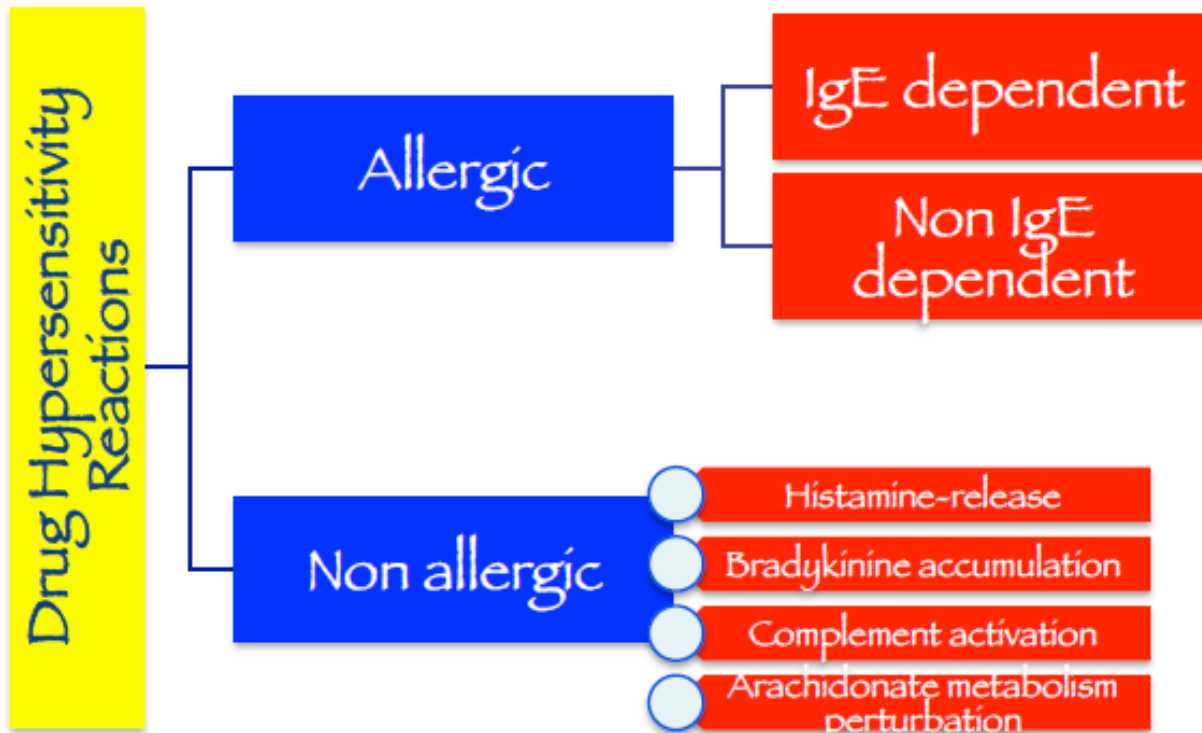
21^{èmes} Journées d'Urgences Pédiatriques du Sud-Ouest

Interface ville ■ hôpital



www.jupso.fr

Mise au point



Allergie = mécanisme immunologique où un anticorps et/ou des lymphocytes T activés sont spécifiquement dirigés contre un médicament ou ses métabolites

Johansson SGO et al. JACI 2004

Demoly P et al. Allergy 2014

3 & 4 décembre 2021

Bordeaux • Hôtel Pullman



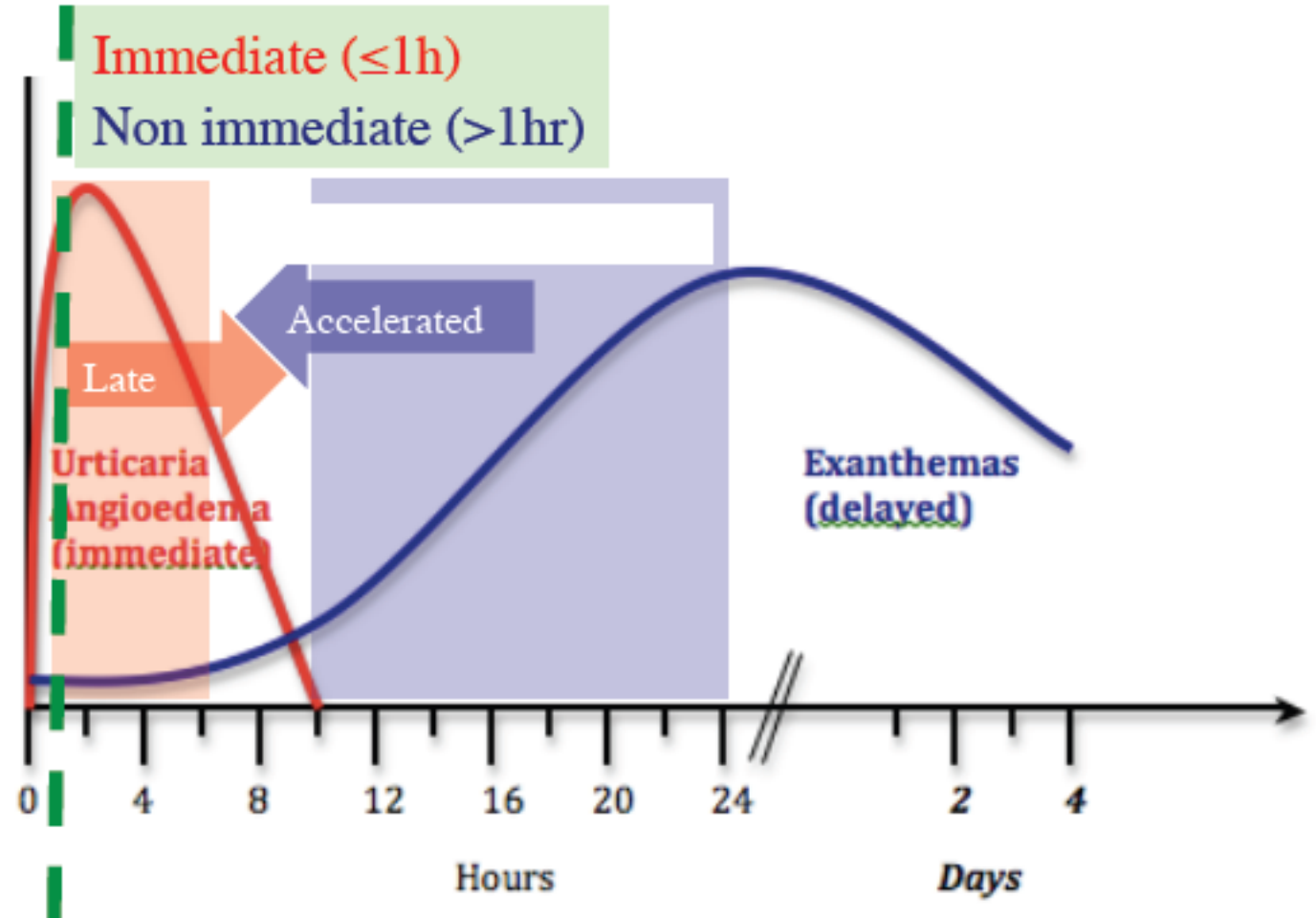
21^{èmes} Journées d'Urgences Pédiatriques du Sud-Ouest

Interface ville ■ hôpital



www.jupso.fr

Classification:
selon le délai
d'apparition



3 & 4 décembre 2021

Bordeaux • Hôtel Pullman



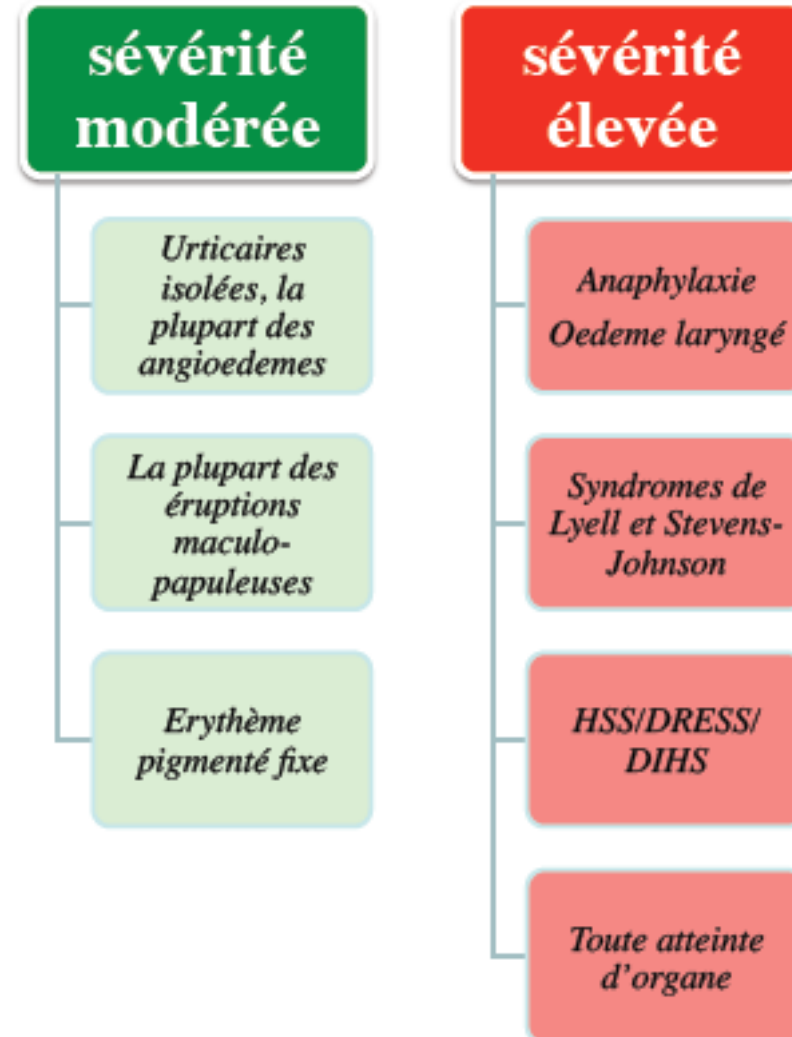
21^{èmes} Journées d'Urgences Pédiatriques du Sud-Ouest

Interface ville ■ hôpital



www.jupso.fr

Classification: selon la sévérité



Problématiques chez l'enfant

21^{èmes} Journées
Urgences Pédiatriques
du Sud-Ouest
interface ville ■ hôpital



www.jupso.fr

- Eruptions cutanées fréquentes en contexte infectieux, souvent bénignes.
- Diagnostic différentiel urticaire allergique/urticaire non allergique/éruption virale/exanthème maculo-papuleux allergique
- 80-95% de bilans allergologiques seront négatifs
- Tests cutanés chez l'enfant souvent mal tolérés

3 & 4 décembre 2021

Bordeaux • Hôtel Pullman

21^{èmes} Journées d'Urgences Pédiatriques du Sud-Ouest

Interface ville ■ hôpital



www.jupso.fr



Cas clinique n°1

- Thomas, 16 mois
- J5 d'un traitement par AMOXICILLINE pour une OMA
- Premières lésions remarquées le matin au réveil, apparition progressive au cours de la journée
- État général conservé, pas de fièvre
- Résolution en 48h après l'arrêt du médicament



3 & 4 décembre 2021

Bordeaux • Hôtel Pullman



21^{èmes} Journées d'Urgences Pédiatriques du Sud-Ouest

Interface ville ■ hôpital



www.jupso.fr

Allergie?

- **Urticaire aiguë allergique :**
 - hypersensibilité de type immédiate, IgE médiée
- **Urticaire aiguë non allergique**
 - Para-virale
 - Effet pharmacologique du médicament
 - > activation des mastocytes et des basophiles
 - > libération non spécifique d'histamine et d'autres médiateurs

Ex: Pénicillines, Morphine, Codéine, AINS, Produits de contraste iodés

Cliniquement proche de l'hypersensibilité de type immédiate, mais non sévère



Arguments en faveur d'une urticaire aiguë allergique

- Délai court par rapport à la dernière prise médicamenteuse (moins de 1h)
- Rapidité de résolution des manifestations cliniques après arrêt du médicament incriminé (moins de 24h)
- Signes cliniques de gravité: rhinorrhée, conjonctivite, angioedème laryngé, bronchospasme, troubles digestifs, voire choc anaphylactique

Explorations lors d'une réaction immédiate

mées
atriques
est
hôpital



- En aigu:
 - Tryptase: 30 min à 2h après le début des symptômes, puis à 24h
 - Réaction allergique IgE médiée si
tryptase augmentée de 120% tryptase basale + 2 µg/L
- A distance: tests cutanés à lecture immédiate
 - 4 à 6 semaines après l'épisode aigu
 - Milieu hospitalier
 - Prick tests
 - Tests intra-dermiques (IDR) si molécule injectable
 - Standardisés uniquement pour les **beta-lactamines** et les curares
- TPO: gold-standard
- Explorations biologiques:
 - IgE: spécifiques mais peu sensibles
 - Test d'activation des basophiles: cas particuliers

Annales de dermatologie et de vénéréologie - FMC 1 (2021) 496-500

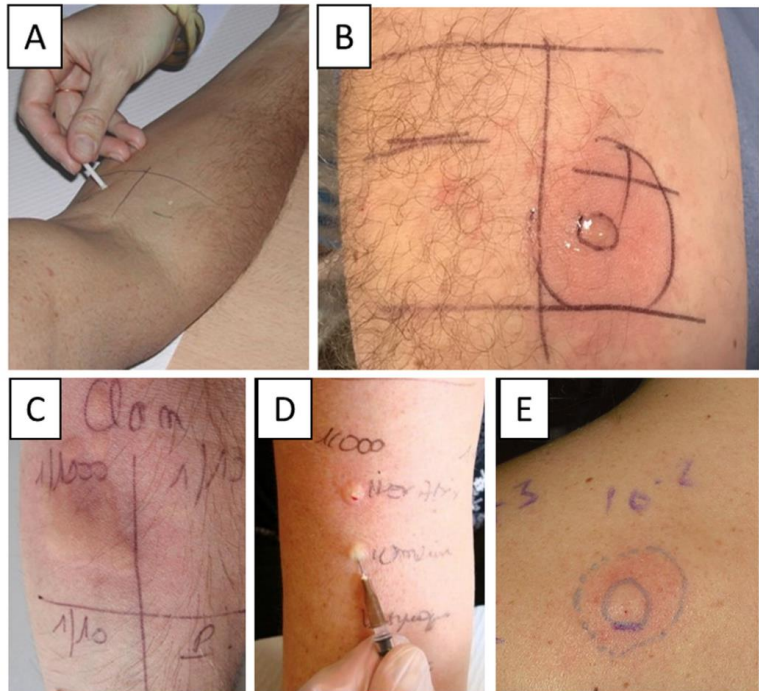


Figure 1. Réalisation des tests cutanés dans l'hypersensibilité immédiate. A. Prick-tests réalisés avec une lancette sur l'avant-bras. B. Résultats de prick-test à comparer à un témoin négatif (sérum physiologique) et un témoin positif (histamine). C. Prick-test positif avec papule de taille supérieure au témoin négatif, avec érythème périphérique. D. Test intradermique: injection intradermique 0,02 mL de la solution à tester. E. Test intradermique positif: diamètre de papule supérieur ou égal à celui de la papule d'injection + 3 mm et érythème périphérique.

3 & 4 décembre 2021

Bordeaux • Hôtel Pullman



21^{èmes} Journées
d'Urgences Pédiatriques
du Sud-Ouest
Interface ville ■ hôpital



www.jupso.fr

Cas clinique n°2

- Paco, 3 ans
- J4 d'un traitement par AMOXICILLINE pour OMA: éruption maculo-papuleuse constatée au réveil
- J5: consulte aux urgences: éruption type EMP, apyrexie, bon état général > stop ABT

3 & 4 décembre 2021

Bordeaux • Hôtel Pullman



21^{èmes} Journées d'Urgences Pédiatriques du Sud-Ouest

Interface ville ■ hôpital



www.jupso.fr

Cas clinique n°2

- J7: majoration de l'éruption, EMP diffus, peau cartonnée, pas d'atteinte muqueuse, apyrexie, bon état général
- Bio: éosino=990/mm³, sérologies ParvoB19 et CMV négatives en IgG et IgM
- Résolution en 10 jours
 - A noter: épisode similaire 2 ans auparavant : éruption apparue à J9 du début du traitement par AMOX, résolution spontanée en 10 jours



3 & 4 décembre 2021

Bordeaux • Hôtel Pullman



21^{èmes} Journées d'Urgences Pédiatriques du Sud-Ouest

Interface ville ■ hôpital



www.jupso.fr

Allergie?

- **Éruptions virales et para-virales**
 - Rougeole, rubéole, EBV, CMV, ParvoB19, HHV6...
 - Présentation clinique parfois typique
 - Parfois cofacteur de l'allergie
- **Allergie retardée**
 - Rash maculo-papuleux le plus fréquent
 - Toxidermie sévère: DRESS, EPF, SJS, Lyell
 - Polymorphisme
 - Délai compatible
 - Si épisodes répétés: de plus en plus rapide
 - Parfois signes de gravité biologiques et/ou cliniques

3 & 4 décembre 2021

Bordeaux • Hôtel Pullman



21^{èmes} Journées d'Urgences Pédiatriques du Sud-Ouest

Interface ville ■ hôpital



www.jupso.fr

Dans le cas de Paco

- Arguments en faveur d'une **allergie retardée**:
 - Épisodes répétitifs
 - Consultation aux urgences
 - Durée prolongée
 - Hyperéosinophilie
- Arguments en défaveur :
 - Absence d'amélioration à l'arrêt du traitement
 - Délai: le deuxième épisode est généralement plus rapide (J1-J2)

Explorations lors d'une réaction retardée

mées
Matriques
est
hôpital



- En aigu:
 - Bilan biologique: NFS, bilan hépatique, rénal, sérologies et/ou PCR virales
- A distance: tests cutanés à lecture retardée
 - 4 à 6 semaines après l'épisode (6 mois pour le DRESS)
 - Patch tests: batterie et/ou médicament dilué à 30% dans de la Vaseline et à 30% dans de l'eau PPI
 - IDR à lecture retardée (CI si toxidermie sévère)
 - Non standardisés
 - Faible sensibilité chez l'enfant
- TPO: gold-standard



3 & 4 décembre 2021

Bordeaux • Hôtel Pullman

21^{èmes} Journées d'Urgences Pédiatriques du Sud-Ouest

Interface ville ■ hôpital



www.jupsos.fr

Test de réintroduction: indications

- Permet de lever une contre-indication si le test est négatif
- Permet d'autoriser une alternative thérapeutique après bilan des réactions croisées
- Si et seulement si médicament indispensable
- CI: anaphylaxie, toxidermie sévère

3 & 4 décembre 2021

Bordeaux • Hôtel Pullman

21^{èmes} Journées d'Urgences Pédiatriques du Sud-Ouest

Interface ville ■ hôpital



www.jupsos.fr

Test de réintroduction: en pratique

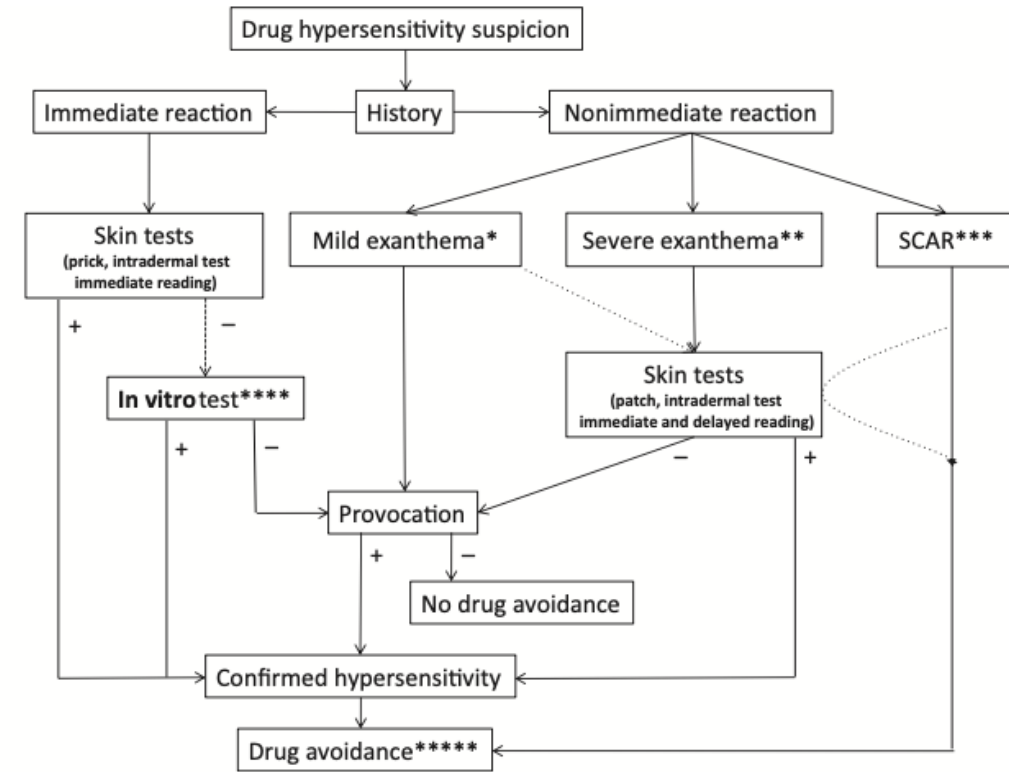
- Milieu hospitalier, équipe entraînée
- Après tests cutanés négatifs ou d'emblée
- En dehors de tout épisode infectieux/fébrile
- Asthme contrôlé
- Arrêt des anti-histaminiques/corticoïdes
- Protocole optimal?
 - 1/10 puis 1/3 puis 1 dose, toutes les 30 min,
 - Sans dépasser la dose thérapeutique journalière
 - Sans poursuite au domicile
- Lieu: HDJ ou salle d'attente?



TPO d'emblée pour:

- Réaction non immédiate
- Exanthème maculo-papuleux ou urticaire retardée, sans signe de gravité

Gomes et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. Allergy 2016



* 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 BL antibiotics or NMBA's .

*****In selected cases consider drug desensitization (e.g. in cystic fibrosis)

Figure 1 Algorithm for the diagnosis of immediate and nonimmediate drug hypersensitivity in children.

Take-Home message

21^{èmes} Journées
d'Urgences Pédiatriques
du Sud-Ouest

interface ville ■ hôpital



www.jupso.fr

- La plupart des réactions sont bénignes et non allergiques
- En aigu: savoir écarter l'hypothèse allergique pour réduire le sur-diagnostic
- A distance: toute suspicion devrait être testée
- Histoire clinique primordiale (chronologie, sévérité)
- TPO d'emblée si réaction non immédiate et peu sévère
- Nécessité d'élargir les connaissances et de protocoliser les TPO

3 & 4 décembre 2021

Bordeaux • Hôtel Pullman



21^{èmes} Journées d'Urgences Pédiatriques du Sud-Ouest

Interface ville ■ hôpital



www.jupso.fr

3 & 4 décembre 2021

Bordeaux • Hôtel Pullman



21^{èmes} Journées d'Urgences Pédiatriques du Sud-Ouest

Interface ville ■ hôpital



www.jupso.fr

3 & 4 décembre 2021

Bordeaux • Hôtel Pullman



21^{èmes} Journées d'Urgences Pédiatriques du Sud-Ouest

Interface ville ■ hôpital



www.jupso.fr

3 & 4 décembre 2021

Bordeaux • Hôtel Pullman



21^{èmes} Journées d'Urgences Pédiatriques du Sud-Ouest

Interface ville ■ hôpital



www.jupso.fr

Hypersensibilité aux AINS

- Hypersensibilités non allergiques: perturbation du métabolisme de l'acide arachidonique (effet de classe)
- Hypersensibilité allergiques:
 - type I (IgE médiée)
 - Type IV (médiée par les lymphocytesT)
- Avant 10 ans: HS non allergiques
- Après 10 ans: HS allergiques
- Tests cutanés non validés
- Si réaction non grave:
 - TPO avec l'agent causal car seuls 20% des TPO sont positifs
- Si réaction sévère :
 - TPO avec alternative (paracétamol, acide méfénamique – inhibiteur sélectif de COX2)

3 & 4 décembre 2021

Bordeaux • Hôtel Pullman



21^{èmes} Journées d'Urgences Pédiatriques du Sud-Ouest

Interface ville ■ hôpital



www.jupso.fr

HS aux AINS: classification clinique < 10 ans

TABLE 1 Classification of non-steroidal anti-inflammatory hypersensitivity for the child aged (0-10 y) pediatric population

Cross-reactivity	Type of reaction	Clinical presentation	Chronology	Proposed mechanism	Influence of cofactors
Cross-intolerant reactions (Non-allergic)	Non-allergic NSAID hypersensitivity (NERD, NECD, NIUAA)	Urticaria, angioedema, dyspnea, rhinitis, conjunctivitis, anaphylaxis	Immediate (usually from minutes to several hours after exposure)	COX-1 inhibition	Possible
Non-cross-Intolerant reactions (Allergic)	Selective NSAID-induced urticaria/angioedema or anaphylaxis (SNIUAA)	Urticaria, angioedema, anaphylaxis	Immediate (<1 h)	IgE-mediated	Unknown
	Selective NSAID-induced delayed reactions (SNIDR)	Various symptoms and organs involved (eg, fixed drug eruption, SJS/TEN, nephritis)	Delayed onset (usually more than 24 h after exposure)	T-cell-mediated	Unknown

NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; COX-1, cyclooxygenase 1; SJS, Stevens-Johnson syndrome; TEN, toxic epidermal necrolysis.

3 & 4 décembre 2021

Bordeaux • Hôtel Pullman



21^{èmes} Journées d'Urgences Pédiatriques du Sud-Ouest

Interface ville ■ hôpital



www.jupso.fr

HS aux AINS: classification clinique > 10 ans

TABLE 2 Classification of non-steroidal anti-inflammatory hypersensitivity for the older pediatric population and adolescents (10-19 y.o.)

Cross-reactivity	Type of reaction	Clinical presentation	Chronology	Proposed mechanism	Influence of cofactors and/or underlying conditions)
Cross-Intolerant reactions (Non-allergic)	NSAIDs-exacerbated respiratory disease (NERD)	Bronchial obstruction, dyspnea and/or nasal congestion, rhinorrhea	Immediate (usually form minutes to several hours after exposure)	COX1-inhibition	Strong (Asthma, Rhinosinusitis)
	NSAIDs-exacerbated cutaneous disease (NECD)	Wheals and/or angioedema		COX1-inhibition	Strong (Chronic urticaria)
	NSAIDs-induced urticaria/angioedema/anaphylaxis (NIUAA)	Wheals and/or angioedema with/without respiratory symptoms		Unknown, probably COX-1 inhibition	Unknown
Non-cross-Intolerant reactions (Allergic)	Selective NSAID-induced urticaria/angioedema or anaphylaxis (SNIUAA)	Wheals, angioedema, anaphylaxis	Delayed onset (usually more than 24 h after exposure)	IgE-mediated	Unknown
	Selective NSAID-induced delayed reactions (SNIDR)	Cutaneous and mucous reactions (eg, maculopapular exanthema, fixed drug eruption)		T-cell mediated	Unknown
		Complex hypersensitivity conditions (eg, Acute generalized exanthematous pustulosis, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, SJS/TEN)		Organ-specific disorders (eg, nephritis, hepatitis)	

NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; COX-1, cyclooxygenase 1; SJS, Stevens-Johnson syndrome; TEN, toxic epidermal necrolysis.

3 & 4 décembre 2021

Bordeaux • Hôtel Pullman



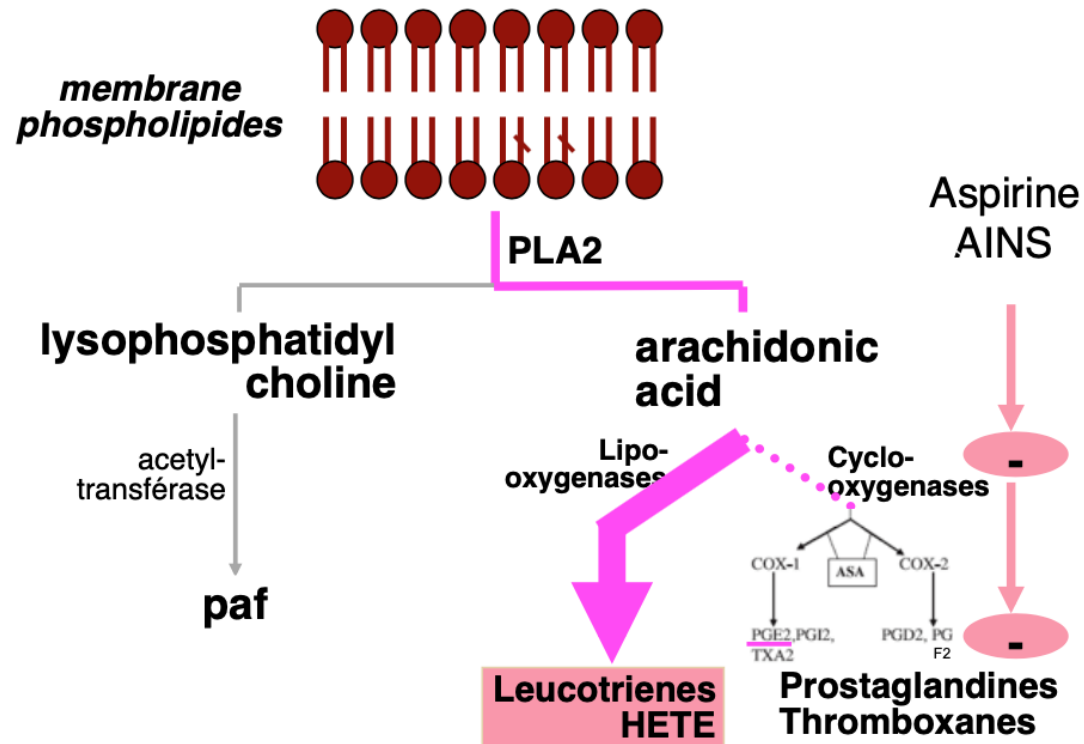
21^{èmes} Journées d'Urgences Pédiatriques du Sud-Ouest

Interface ville ■ hôpital



www.jupso.fr

Hypersensibilité non allergique des AINS: perturbation du métabolisme de l'acide arachidonique



3 & 4 décembre 2021

Bordeaux • Hôtel Pullman



21^{èmes} Journées d'Urgences Pédiatriques du Sud-Ouest

Interface ville ■ hôpital



www.jupso.fr

Inhibiteurs sélectifs

Inhibiteurs préférentiels et sélectifs de COX2

Adapté de Warner, PNAS 1999

Sélectivité COX2

Anti-COX2 sélectifs

Célécoxib (Célébrex®)

Rofécoxib (Vioxx®)

Anti-COX2 préférentiels

Nimésulide (Nexen®)

Meloxicam (Mobic®)

Etodolac (Lodine®)

Nabumétone (Nabucox®)

Anti-COX1 préférentiels

Acide niflumique (Nifluril®)

Diclofénac (Voltarène®...)

Kétoprofène (Profénid®...)

Paracétamol (Dafalgan®...)

Ibuprofène (Advil®...)

Aspirine (Aspro®...)

Piroxicam (Feldène®...)

Sélectivité COX1



Réaction immédiate:
rechercher les
signes de gravité

<i>Grade</i>	<i>Symptômes</i>
I	Signes cutanés généraux : érythème, urticaire - angioedème
II	Au moins 2 organes atteints : signes cutanés, symptômes respiratoires (bronchospasme, toux, dyspnée), symptômes digestifs
III	Hypotension artérielle : collapsus, tachycardie ou bradycardie, arythmie
IV	Arrêt cardiaque et/ou respiratoire, décès



Réaction retardée: rechercher les signes de gravité

- atteinte de la surface corporelle > 60%
- durée prolongée
- décollement cutané
- érosions muqueuses
- œdème du visage
- signes généraux: fièvre, adénopathies
- bio: hyperEo, cytolyse hépatique, altération de la fonction rénale, protéinurie

3 & 4 décembre 2021

Bordeaux • Hôtel Pullman



21^{èmes} Journées d'Urgences Pédiatriques du Sud-Ouest

Interface ville ■ hôpital



www.jupso.fr

Hypersensibilité aux vaccins

- Allergie à l'œuf et vaccins (ROR, grippe, fièvre jaune):
 - Vaccin autorisé sans test si réaction peu sévère
 - tester uniquement si réaction anaphylactique grade 3: prick vaccin pur +/- IDR 1/100
 - Vaccination fractionnée sous surveillance hospitalière
- Allergènes les plus fréquents:
 - Principe actif (anatoxine diphtérique ou tétanique, pneumocoque) > HS type I
 - Excipients: aluminium > granulomes post-vaccinaux
 - Conservateurs: formaldéhyde > eczéma
- Poursuite du calendrier vaccinal en cas de réaction non grave (granulomes post-vaccinaux à l'aluminium ++)

3 & 4 décembre 2021

Bordeaux • Hôtel Pullman



21^{èmes} Journées d'Urgences Pédiatriques du Sud-Ouest

Interface ville ■ hôpital



www.jupso.fr

Classification des hypersensibilités Maladies autoimmunes et allergiques

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