

ALLERGIES ET INTOLÉRANCES AUX ANTIBIOTIQUES

P.I. Gumowski

INRAAIC

Unité d'Immunologie et Allergologie

INRAAIC

ALLERGIES ET INTOLÉRANCES AUX ANTIBIOTIQUES

- **Emotions:**

*« première présentation faite sur ce sujet à l'EMD
milieu-début des années 80 ».*

- **Constat:** 30 ans d'investigations et de développement de méthodes pour analyser les allergies et réactions médicamenteuses

- **de l'enthousiasme « pur et idéaliste »** (*et naïf ...*)
(*la vie d'un homme n'a pas de prix*)

- **à l'enthousiasme frustré**
(*la vie d'un homme a un prix et surtout un coût*)

- **Encore vrai:** *c'est toujours* « UN TRAVAIL D'ÉQUIPE »

RECONNAÎTRE UNE ALLERGIE

□ 2 PROBLÈMATIQUES

- **Reconnaître**: un risque de
 - réaction allergique ou
 - pseudo-allergique

= PRÉVENIR

- **Démontrer** :
 - une réaction allergique (*immunisation*) ou expliquer!

Tout ce qui est réaction n'est pas forcément allergique !

Allergy

ALLERGY

[C. VON PIRQUET , 1906]
αλλος "other" + εργον "work"

ANY "CHANGED REACTIVITY" OF AN
INDIVIDUAL

ANY ALTERED IMMUNOLOGIC RESPONSIVENESS:
WHETHER IT BE **STIMULATION** OR **SUPPRESSION**,
WHETHER IT BE **ADVANTAGEOUS** OR **DETRIMENTAL**.

INCREASE OF IMMUNE **REACTIVITY**
IN THE PRESENCE OF ANY **ANTIGEN**
" **H Y P E R R E A C T I V I T Y** "

IMMUNOLOGIC SENSITIVITY
TO ANTIGENS THAT MANIFEST
ITSELF BY TISSUE REACTIONS
and/or DAMAGE

" **H Y P E R S E N S I T I V I T Y** "

ATOPIY

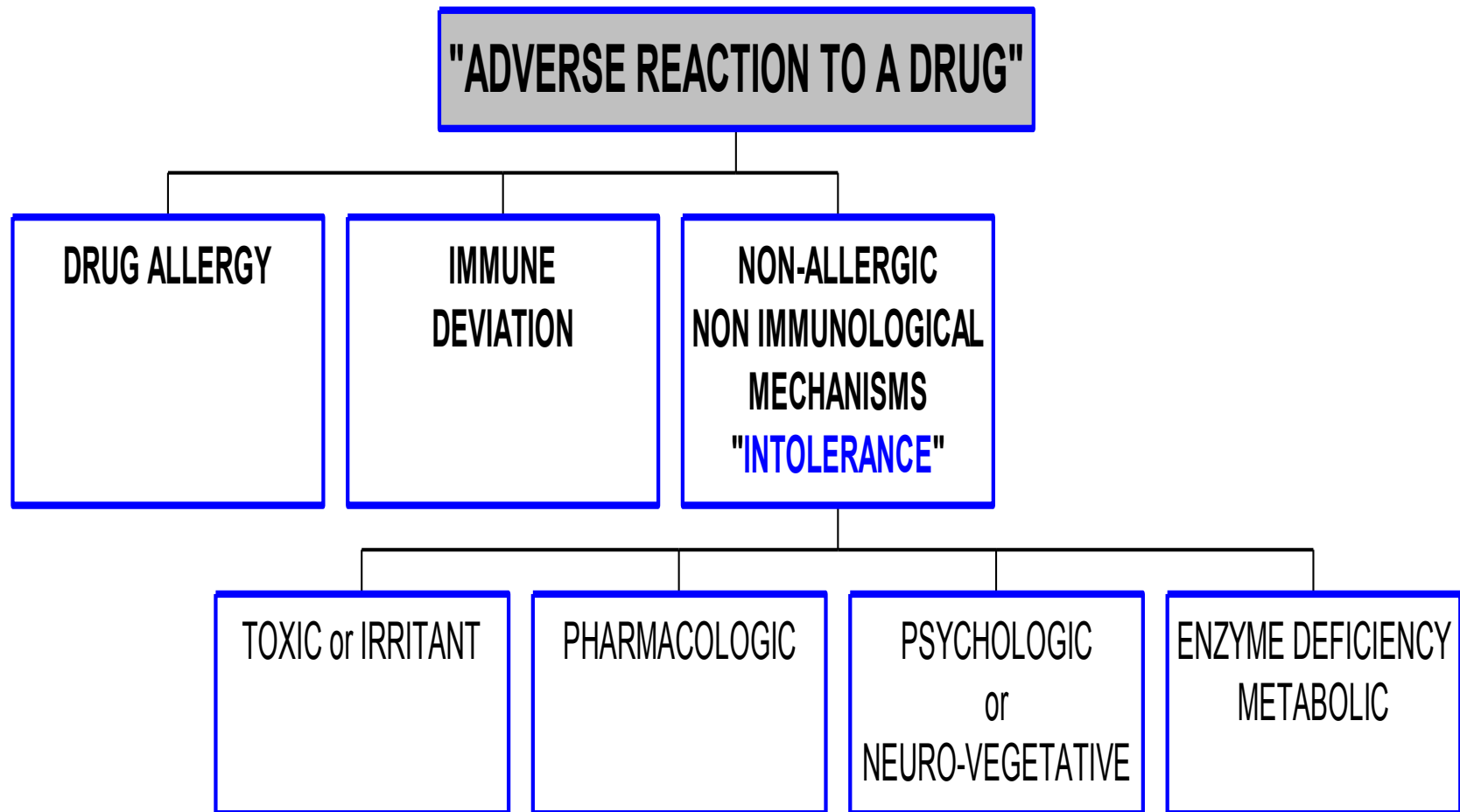
[A.F.COCA and R.A.COOKE, 1923
ατοπία / ατοπία "uncommon"

ABNORMAL IMMUNE RESPONSE

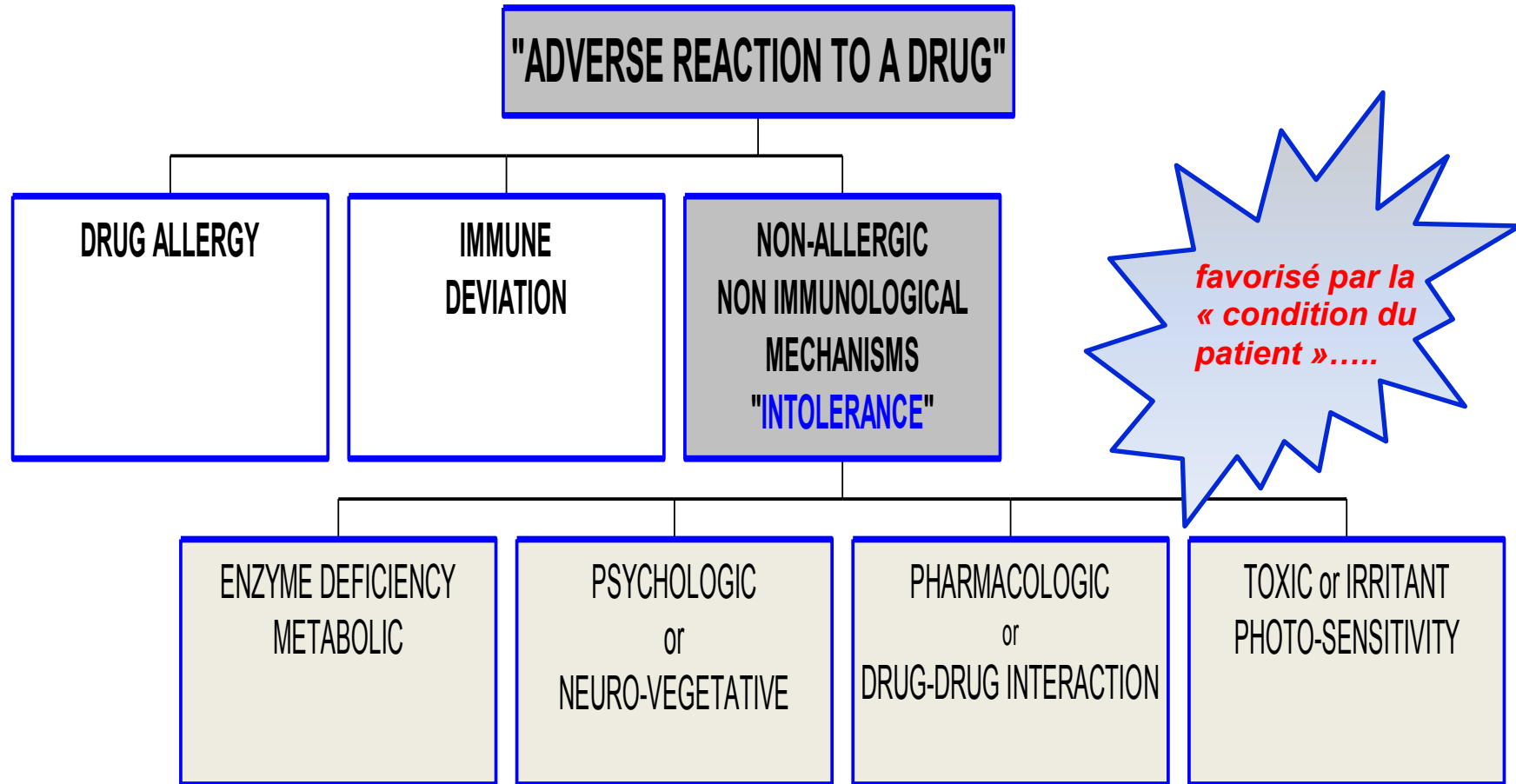
OCCURRING APPARENTLY
SPONTANEOUSLY IN A PRDISPOSED
SUBJECT TO A SPECIFIC
ANTIGEN NOT INTRINSICALLY
HARMFUL

Type **I** Hypersensitivity

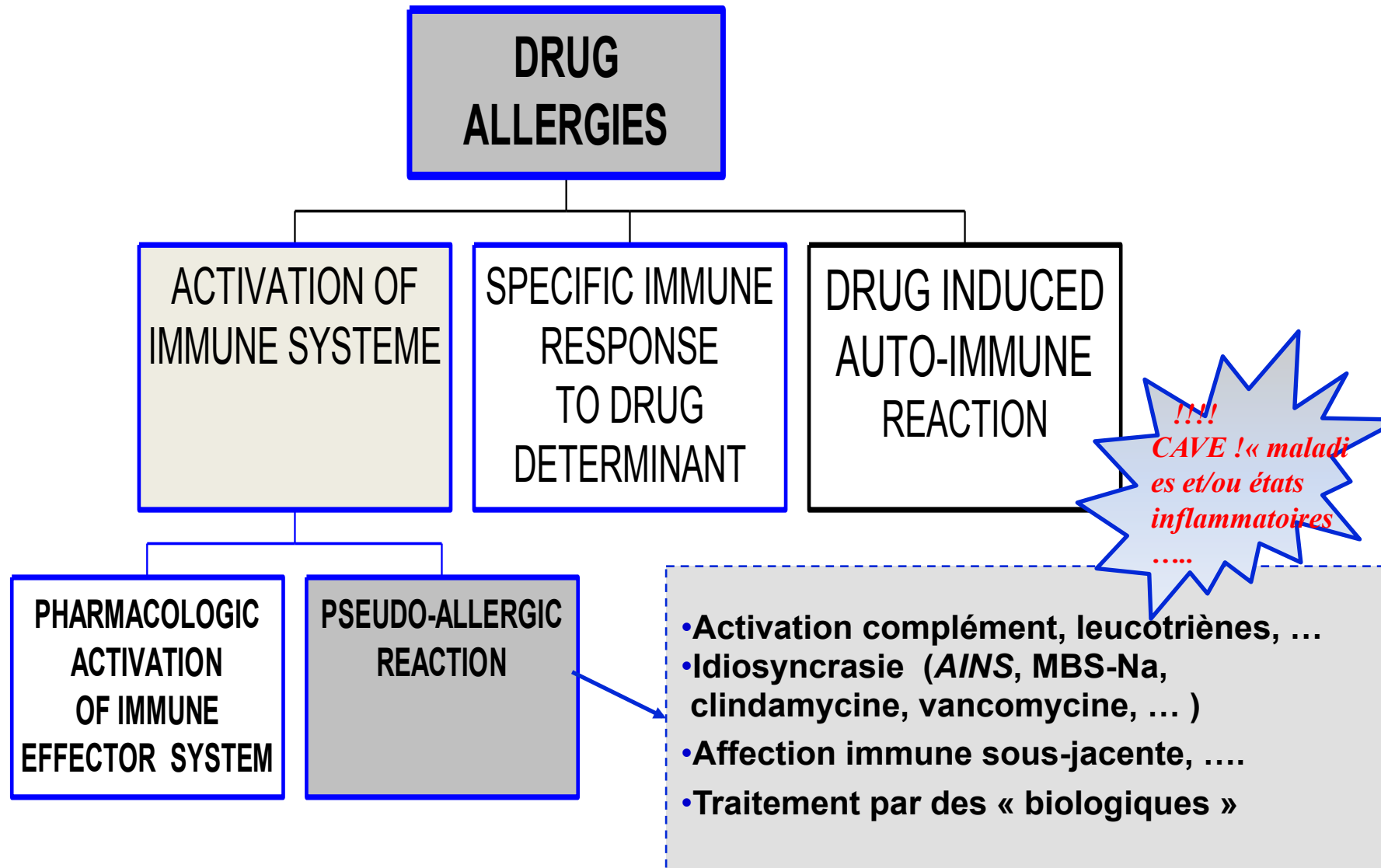
ALLERGIES ET INTOLÉRANCES AUX ANTIBIOTIQUES



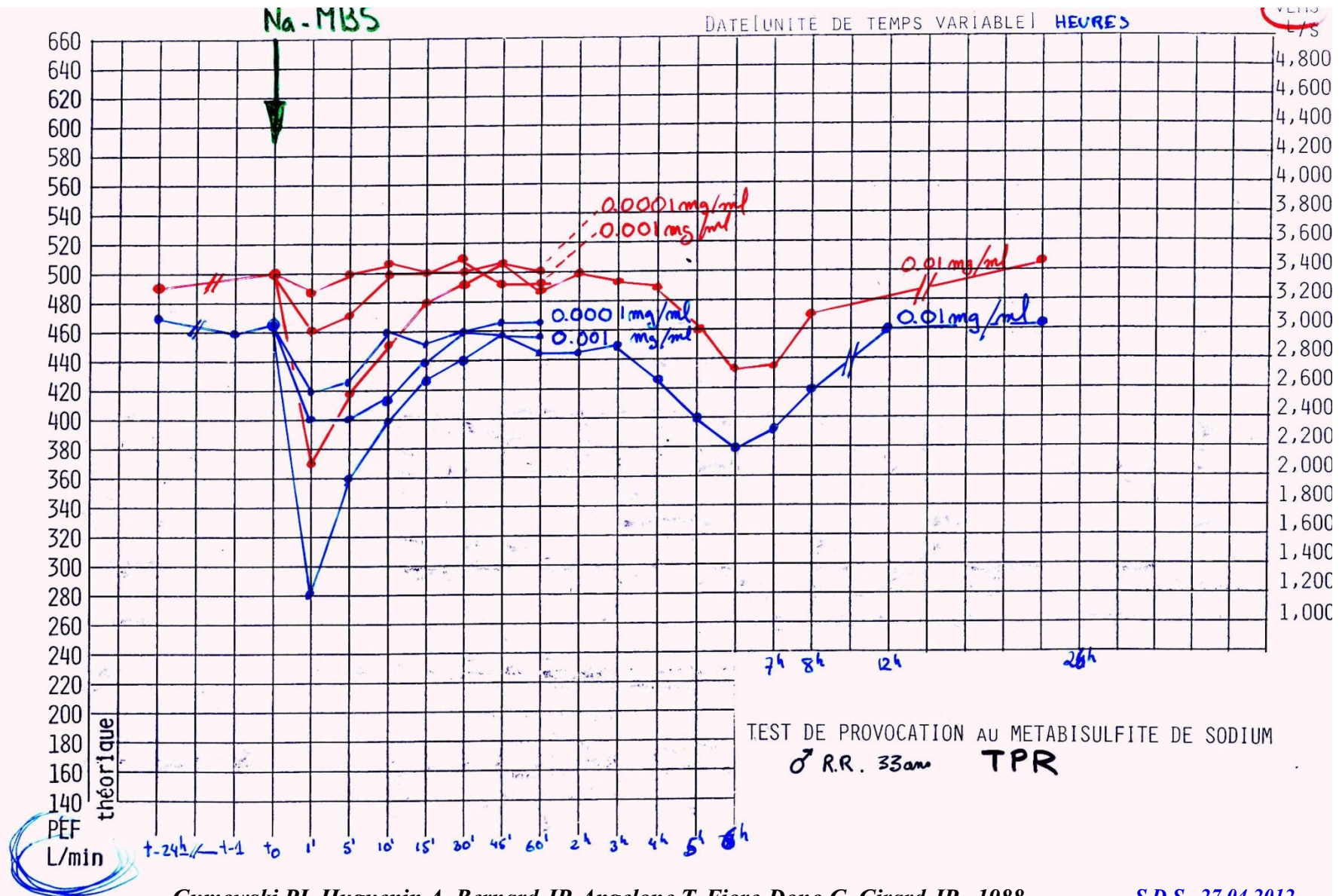
ALLERGIES ET INTOLÉRANCES AUX ANTIBIOTIQUES



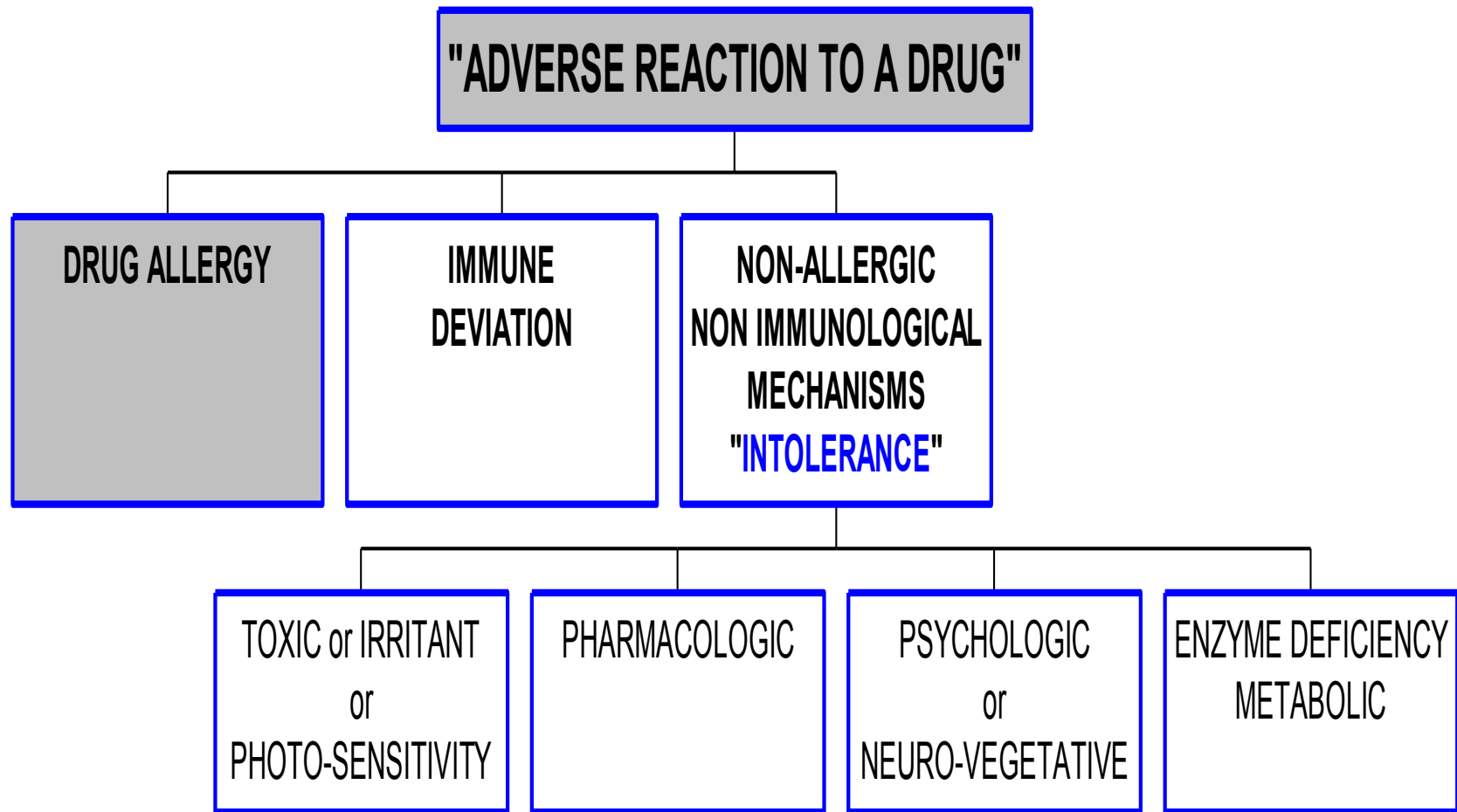
ALLERGIES ET INTOLÉRANCES AUX ANTIBIOTIQUES



ALLERGIES ET INTOLÉRANCES AUX ANTIBIOTIQUES



ALLERGIES ET INTOLÉRANCES AUX ANTIBIOTIQUES



ALLERGIES ET INTOLÉRANCES AUX ANTIBIOTIQUES

Immunopathological classification of allergic reactions to drugs, *adapted from Gell and Coombs 1963 classification.*

Class	Specific Immune Reactant	Mediators	Diseases
I	IgE antibodies, rarely IgG4	Mast cells and basophils	Immediate hypersensitivity, anaphylaxis, urticaria, angioedema, some exanthema
II	IgG, IgM antibodies	Complement	Immune hemolytic anemia, neutropenia, thrombocytopenia, some vasculitis
III	IgG, IgM, IgA antibodies	Complement	Serum sickness, some vasculitis, RA, gluten intolerance, IBD, ... Allergies retardées
IV	T lymphocytes	T cytokines	Allergic contact dermatitis, eczema, exanthems, organ inflammation

DIAGNOSTIC PROCEDURE IN DRUG ALLERGY

□ EVALUATION OF DRUG ALLERGY: A TEAM'S WORK

- ✈ PRECISE HISTORY OF REACTION, *including*
 - A. *TIME COURSE*
 - B. *TEMPORAL RELATION TO SUSPECTED DRUG(S)*
 - C. *KNOW PROPENSITY TO ALLERGY AND/OR IMMUNE DISEASE OR DYSREGULATION*
 - D. *HISTORY OF PRIOR REACTION(S) OF THE PATIENT OR HIS FAMILY*
 - E. *CO-MORBIDITIES*
- ✈ CLASSIFY THE REACTION AS MOST LIKELY [IMPUTABILITY]
 - A. *IMMUNOLOGIC ? WHICH TYPE ?*
 - B. *IDIOSYNCRATIC*
 - C. *INTOLERANCE*
 - D. *PHARMACOLOGICAL*
 - E. *DRUG-DRUG INTERACTION OR INCOMPATIBILITY*
 - F. *TOXIC*
- ✈ PERFORM TESTING APPROPRIATE TO SUSPECTED MECHANISM
 - A. *SKIN AND/OR IN VITRO TESTS if available or possible. If not:*
 - B. *TEST DOSE CHALLENGE (provocation test)*

ALLERGIES ET INTOLÉRANCES AUX ANTIBIOTIQUES



CHOOSING THE APPROPRIATE TESTING METHOD

IMMUNOLOGIC REACTION	<i>In Vivo</i>	<i>In Vitro</i>
Type I	Skin Prick Test + / - Intradermal Test	slgE-RAST, -FEIA, -ELISA, BAT (Basophils Activation Test)
Type II	<i>None</i>	Coombs, Flow Cytometry
Type III	Intradermal Test	Precipitin tests, slgG- slgM- slgA- RAST, -EIA, -FEIA, -ELISA
Type IV	Patch test	LTT, lymphocyte proliferation tests, cytokine release test

ALLERGIES ET INTOLÉRANCES AUX ANTIBIOTIQUES



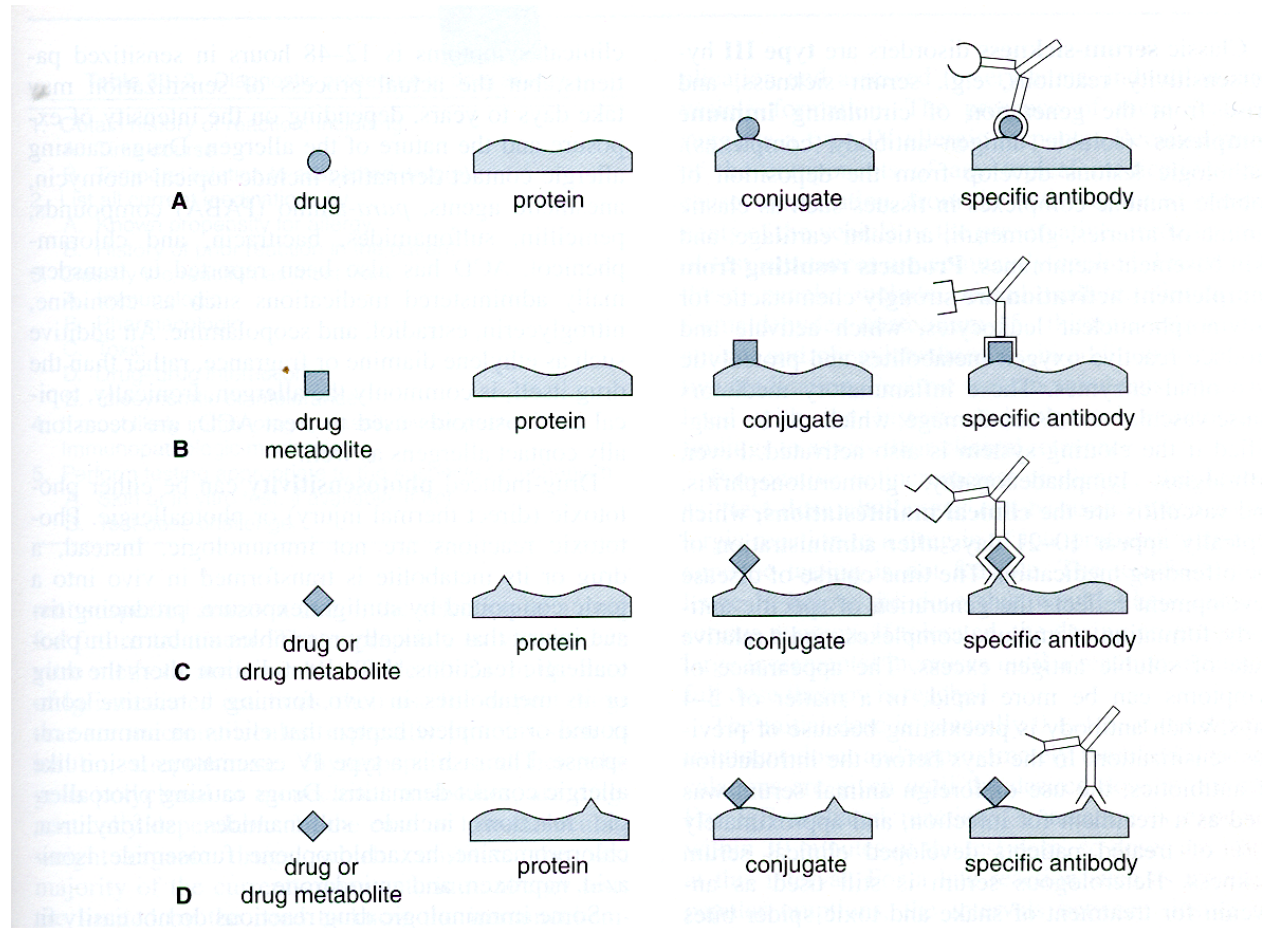
PRÉPARATION DES EXTRAITS: AUSSI UN TRAVAIL D'ÉQUIPE

→ LES PROBLÈMES:

- LA PLUPART DES AB NE SONT PAS SOLUBLES DANS L'EAU
- LES SOLVANTS NÉCESSAIRES PEUVENT DONNER DES FAUX POSITIFS
- TROP CONCENTRÉES, LES SOLUTIONS D'AB SONT DES IRRITANTS ET DONNENT DES FAUX POSITIFS
- IL N'EXISTE PAS DE VÉRITABLE STANDARDISATION
- LA MOLÉCULE INTACTE N'EST PAS L'ALLERGÈNE, CE SONT SES PRODUITS DE DÉGRADATION ET/OU DE BIOTRANSFORMATION
- LA MOLÉCULE N'EST ACTIVE IMMUNOLOGIQUEMENT QUE SI ELLE SE COUPLE SUR UNE PROTÉINE DE TRANSPORT (HAPTENISATION)
- COUPLER SUR UNE PHASE SOLIDE POUR RECHERCHER DES sIgE-, sIgG-, sIgM- OU sIgA- SPÉCIFIQUES DEMANDENT DE BONNES CONNAISSANCES DE CHIMIE
(ET DE NOS JOURS AUSSI UN INTÉRÊT FINANCIER)

ALLERGIES ET INTOLÉRANCES AUX ANTIBIOTIQUES

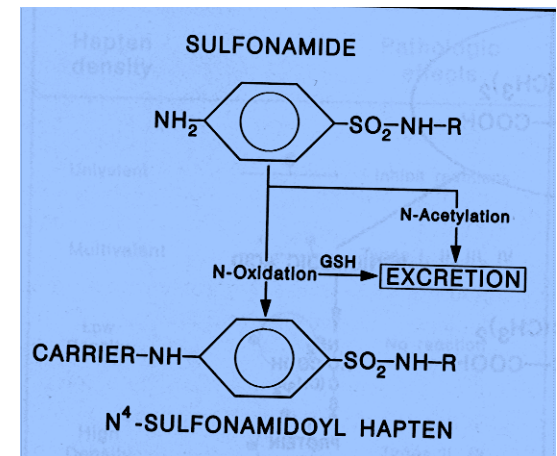
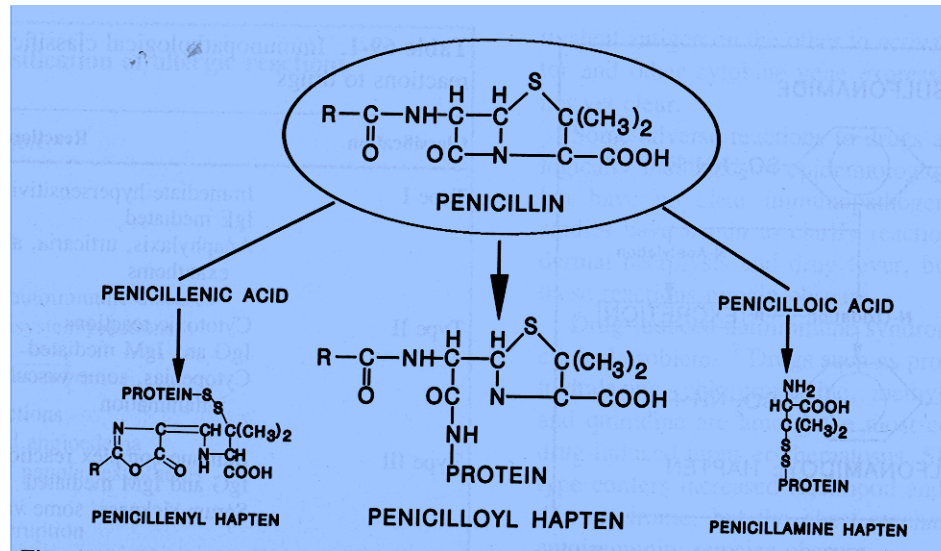
LE RÔLE DE L'HAPTENISATION DANS LE DÉVELOPPEMENT D'UNE IMMUNISATION / SENSIBILISATION / ALLERGIE



ALLERGIES ET INTOLÉRANCES AUX ANTIBIOTIQUES



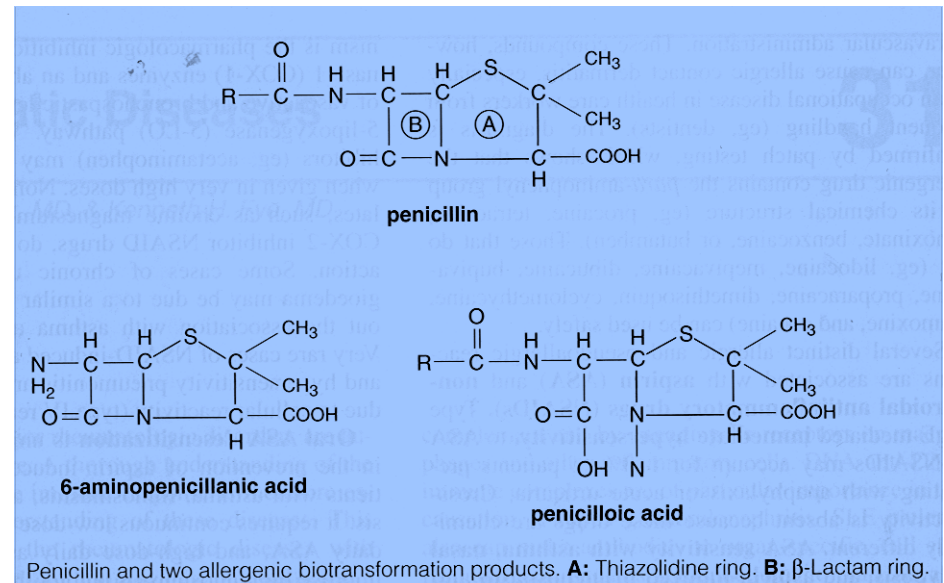
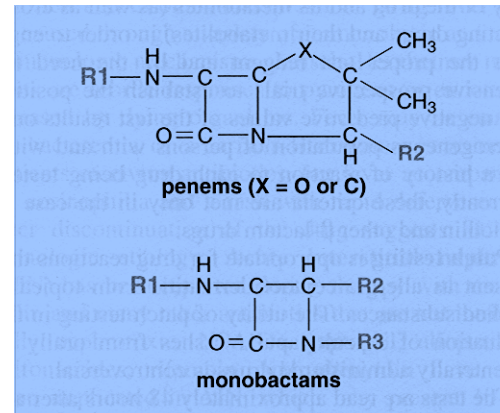
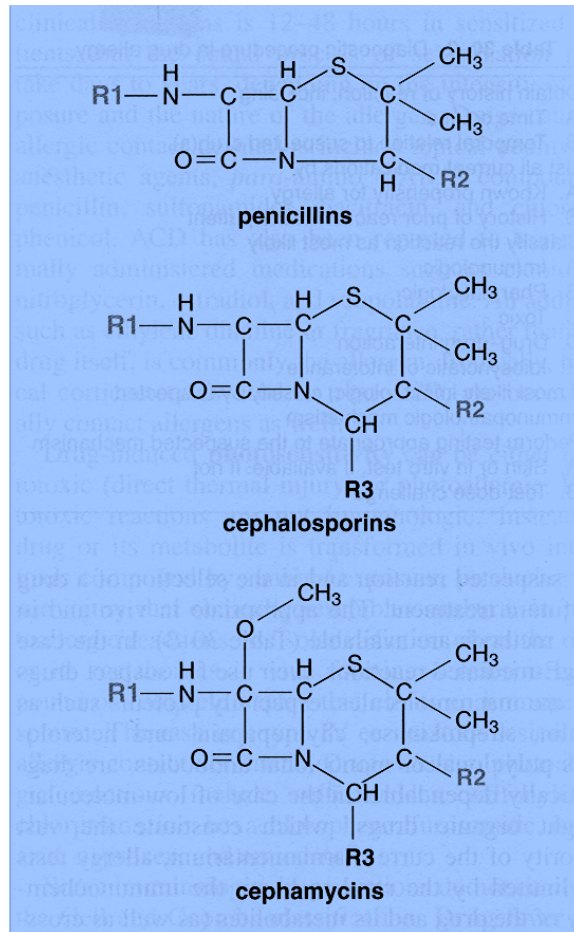
LE PROBLÈME DE LA BIOTRANSFORMATION OU DE LA DÉGRADATION SPONTANÉE



ALLERGIES ET INTOLÉRANCES AUX ANTIBIOTIQUES



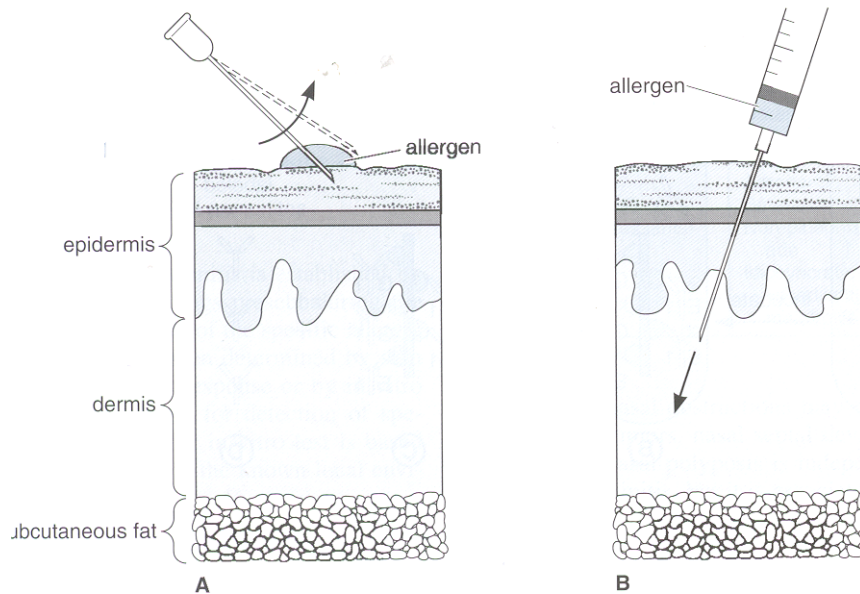
LE PROBLÈME DES RACINES LATÉRALES



ALLERGIES ET INTOLÉRANCES AUX ANTIBIOTIQUES

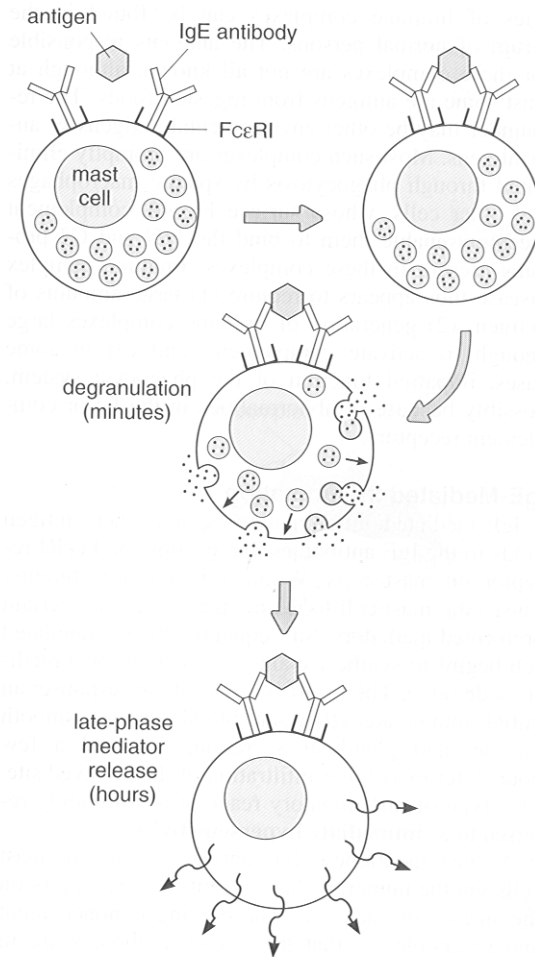
❑ Principe de réaction de type I

■ Tests cutanés: prick ou IDR

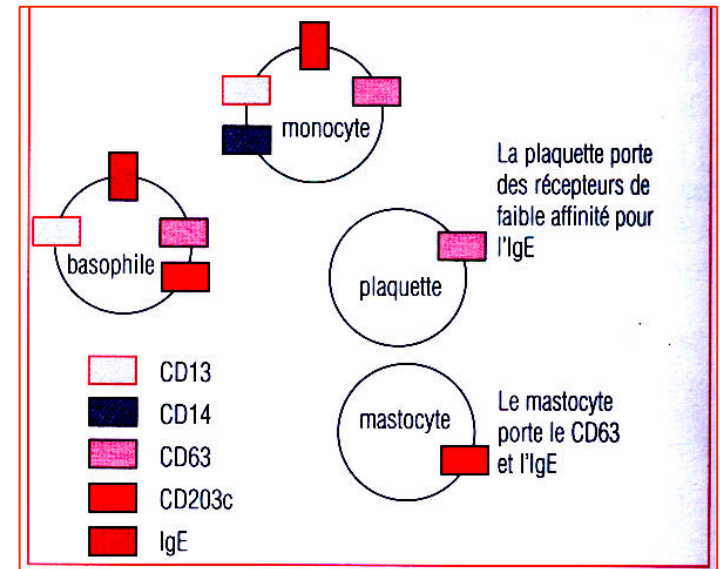
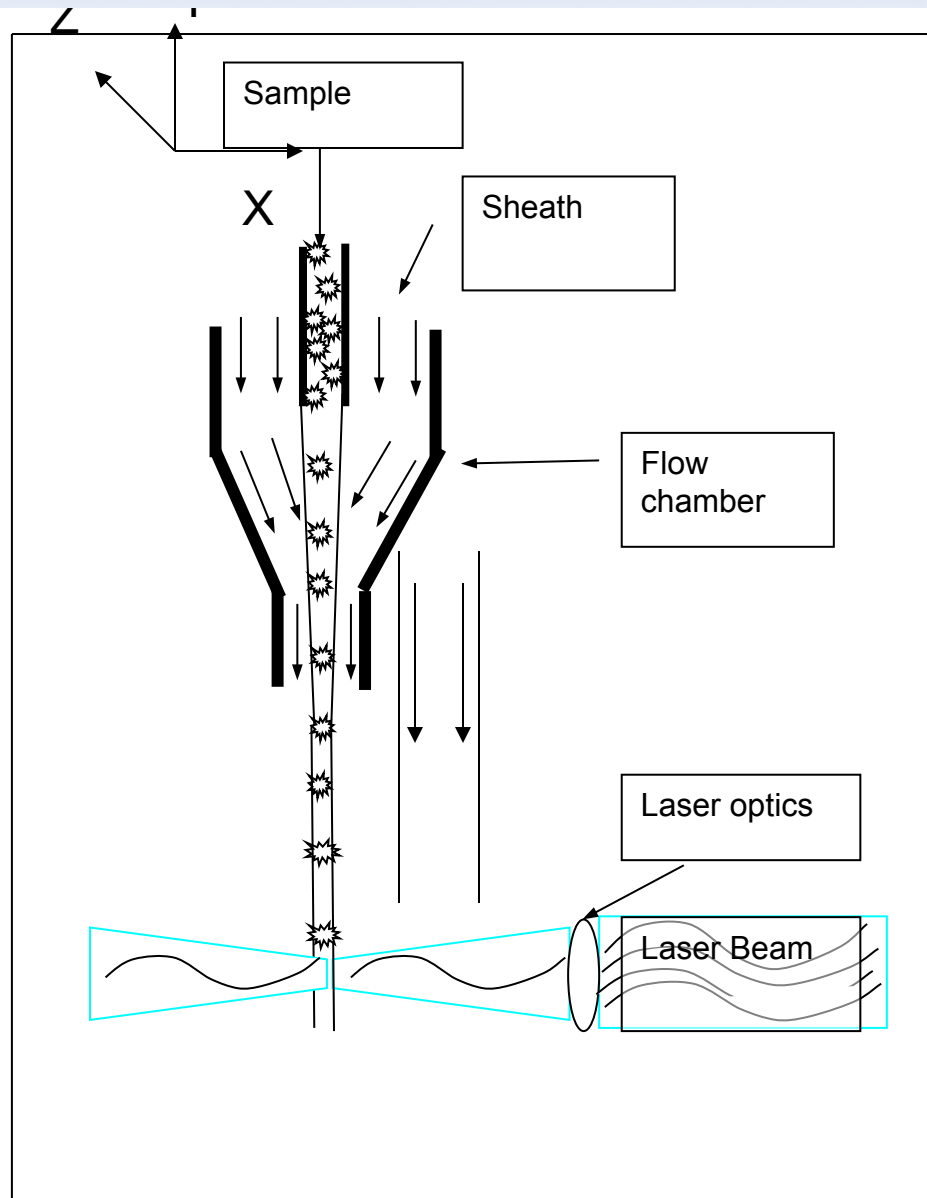


■ TAB test d'activation des basophiles

■ Test de provocation



FLOW CYTOMETRY IN DRUG ALLERGY

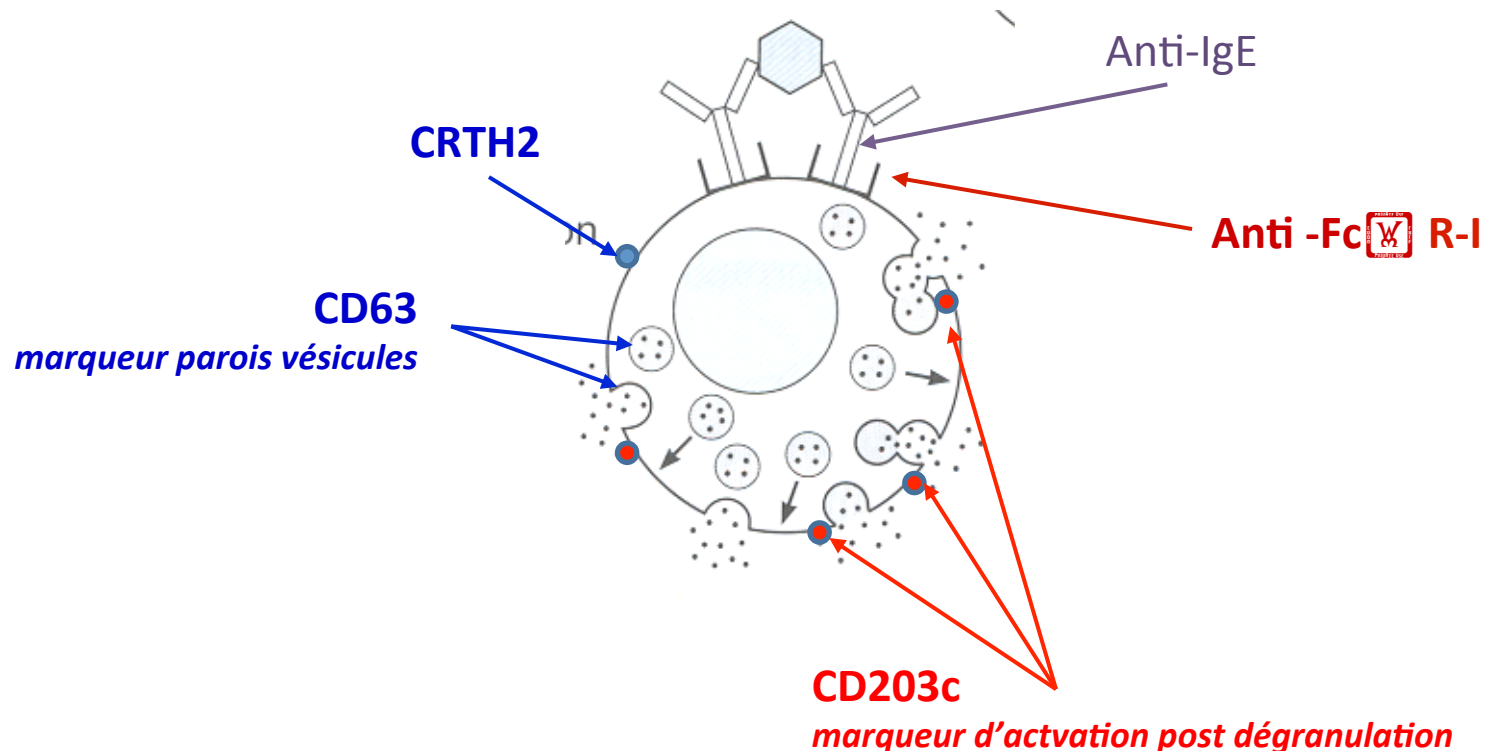


ALLERGIES ET INTOLÉRANCES AUX ANTIBIOTIQUES

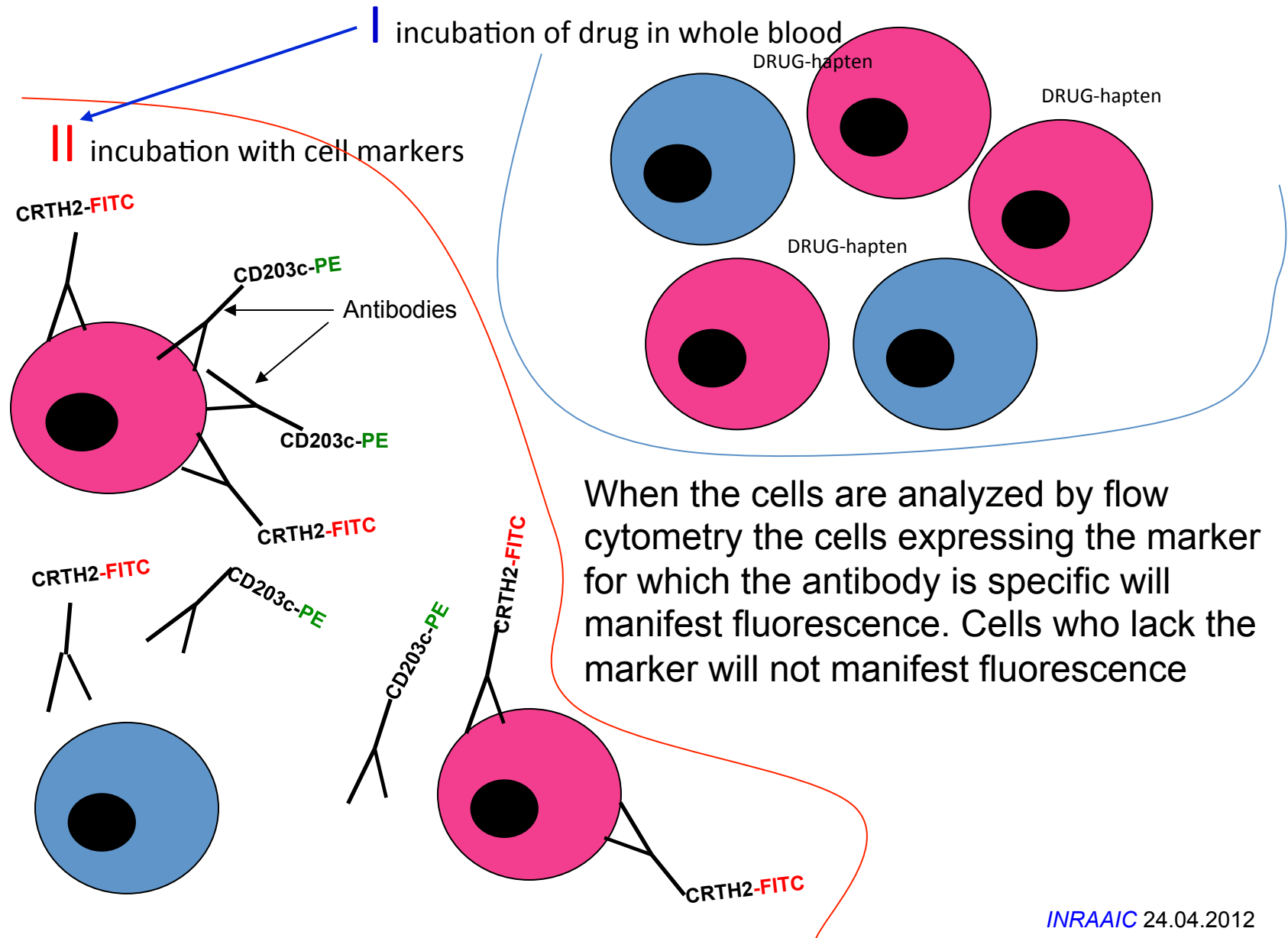


PRINCIPES DE LA CYTOMÉTRIE DE FLUX ET DE L'APPLICATION AUX TAB [TEST D'ACTIVATION DES BASOPHILES] ou BAT [BASOPHIL ACTIVATION TEST]

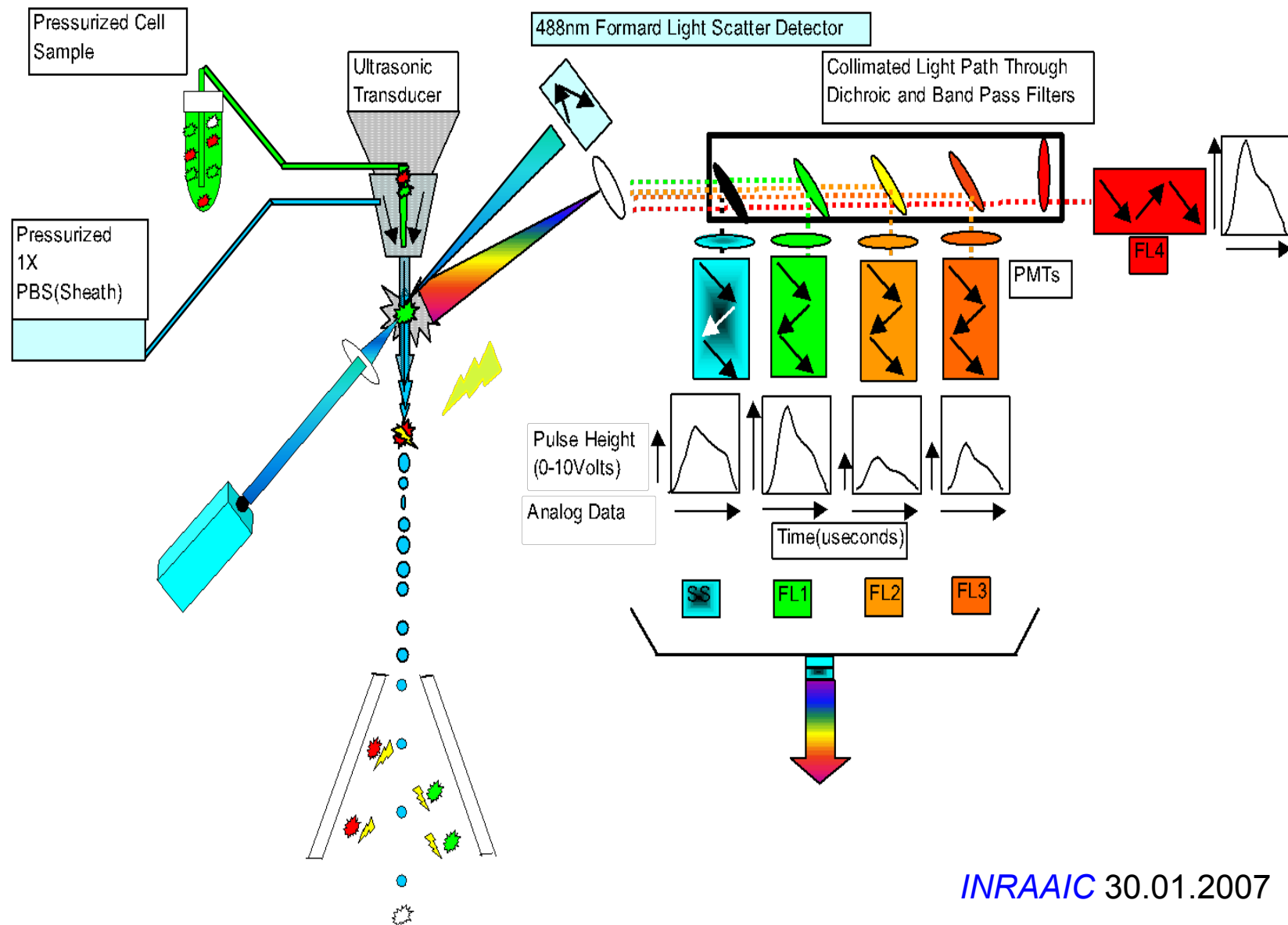
- L'UTILISATION DE MARQUEURS DE SURFACE OU DE RÉCEPTEURS



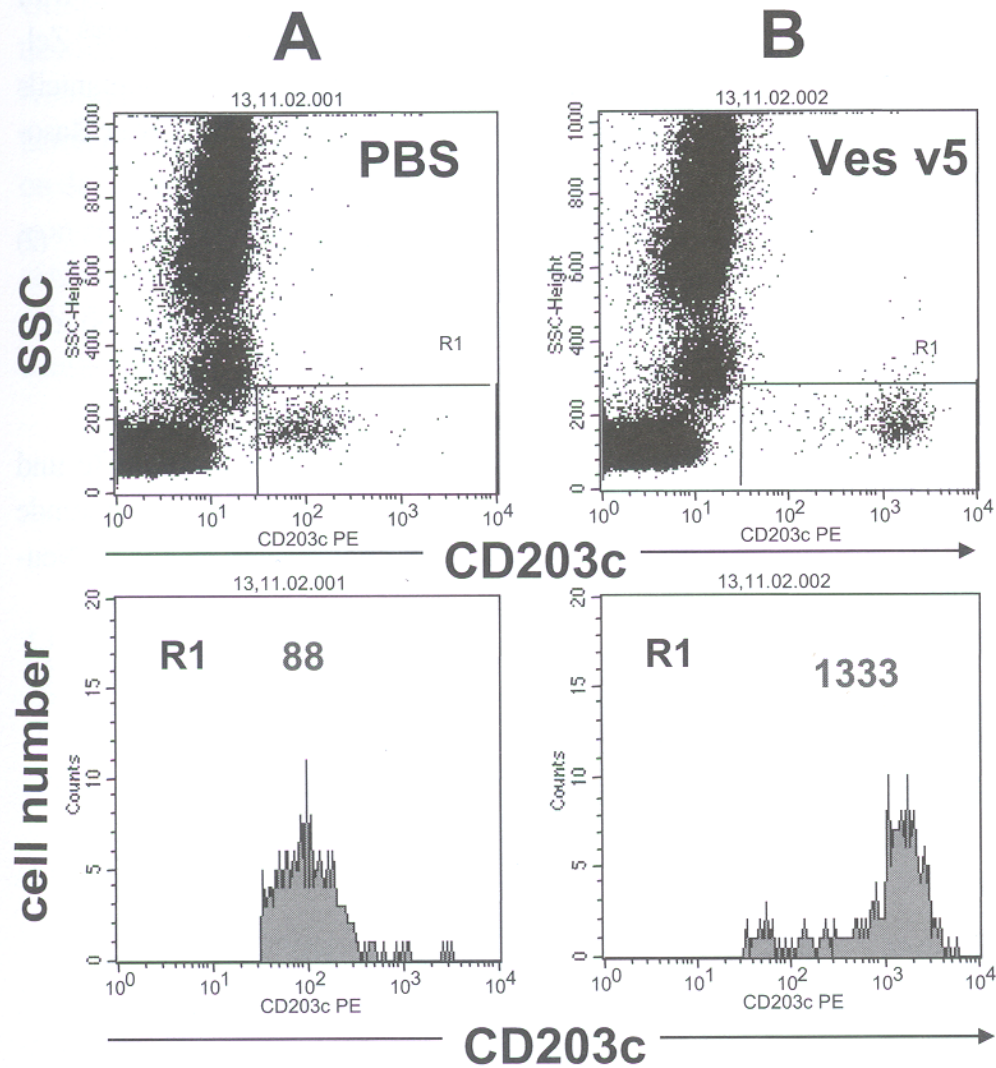
FLOW CYTOMETRY IN DRUG ALLERGY



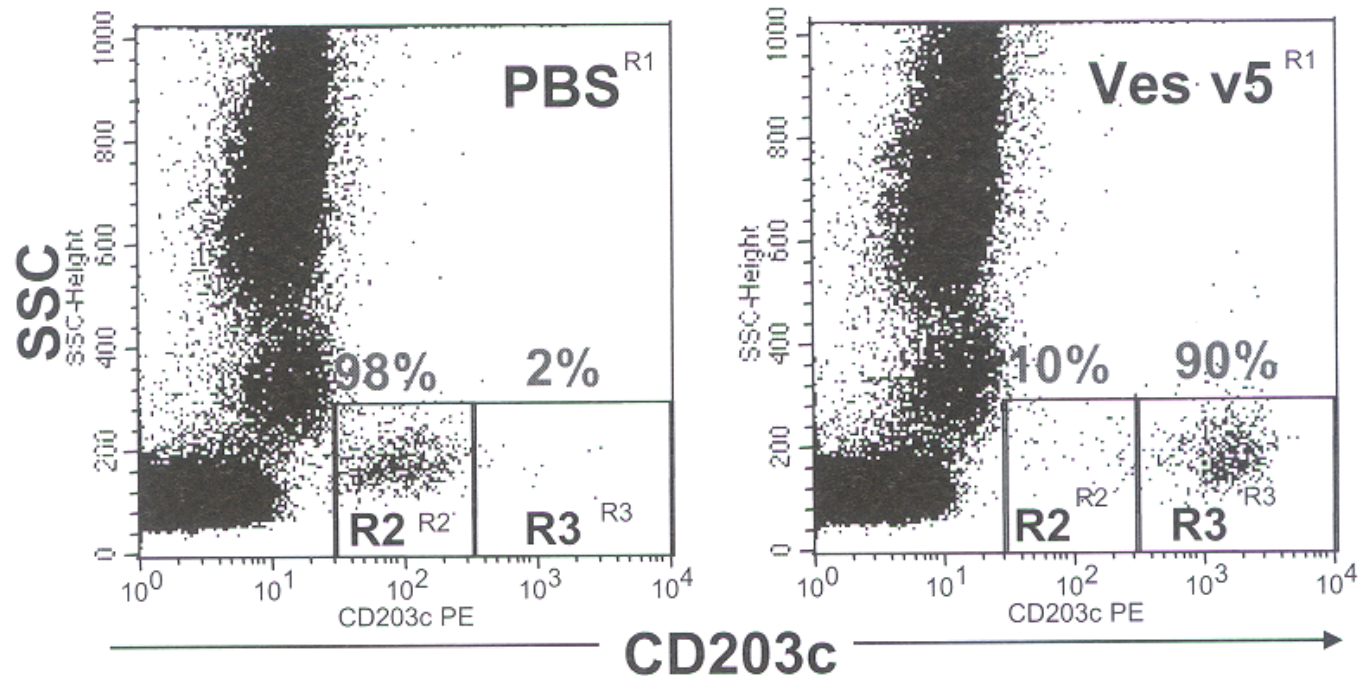
FLOW CYTOMETRY IN DRUG ALLERGY



FLOW CYTOMETRY IN DRUG ALLERGY



FLOW CYTOMETRY IN DRUG ALLERGY



Phase I: contrôle négatif avec le diluant: Les *basophiles* sont inactifs à 98% identifiés et ciblés [gate] en R2. Il y a toujours 2-5% des baso actifs même au repos [R3].

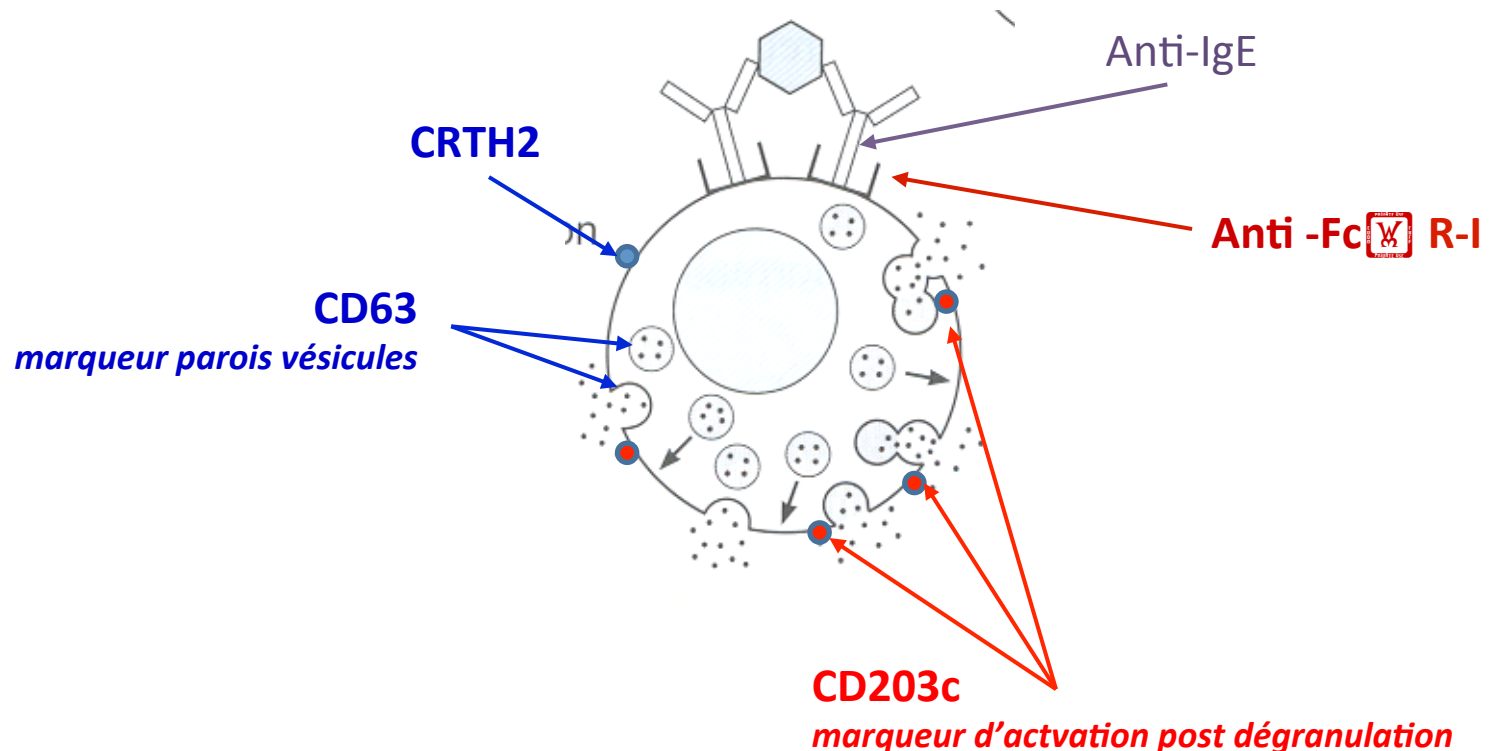
Phase II: incubation avec l'antigène: les basophiles du sujet réagissent et l'on observe une migration de R2 à R3: 90% des baso ont un double marquage CRTH2-FITC et CD203c-PE.

ALLERGIES ET INTOLÉRANCES AUX ANTIBIOTIQUES

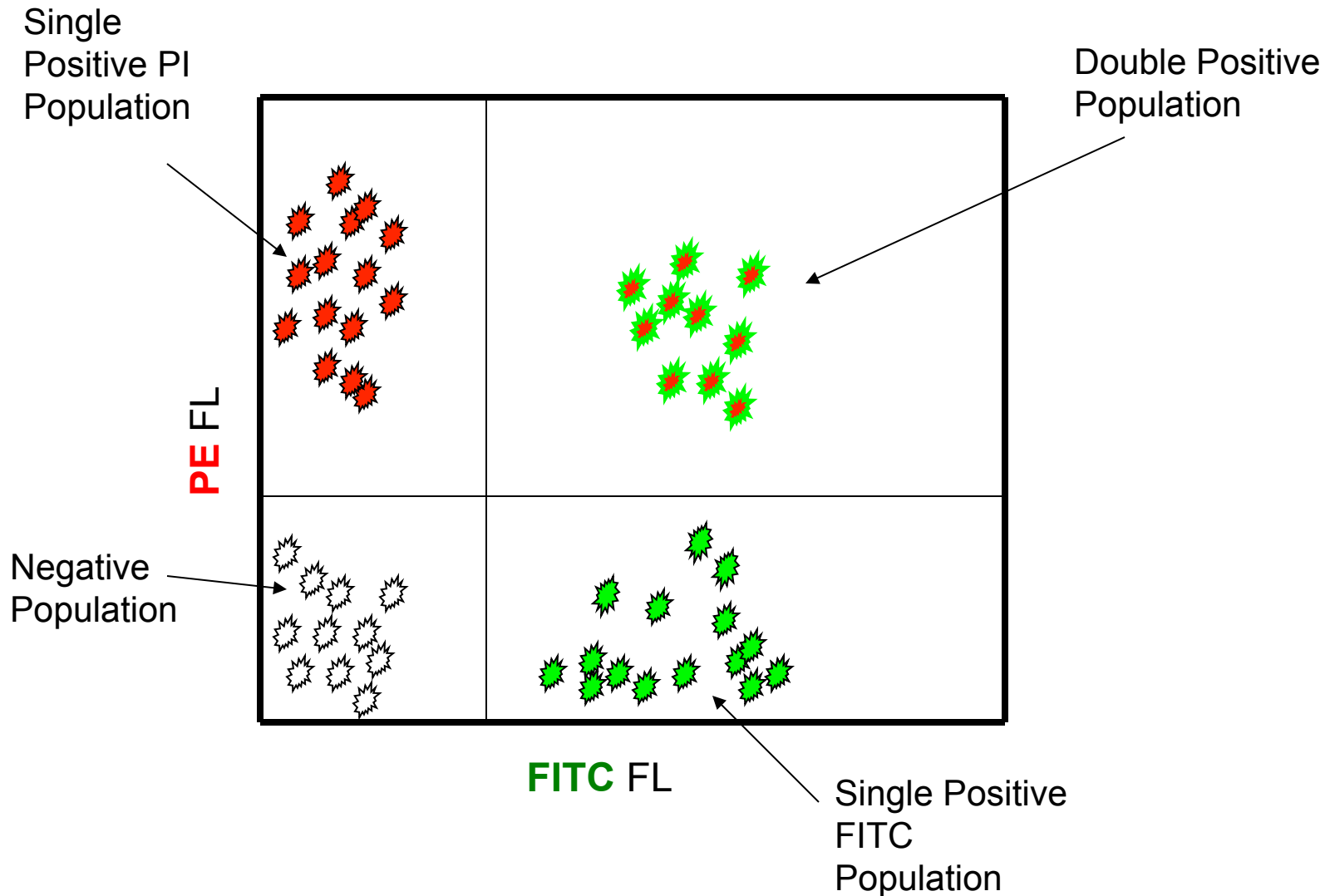


PRINCIPES DE LA CYTOMÉTRIE DE FLUX ET DE L'APPLICATION AUX TAB [TEST D'ACTIVATION DES BASOPHILES] ou BAT [BASOPHIL ACTIVATION TEST]

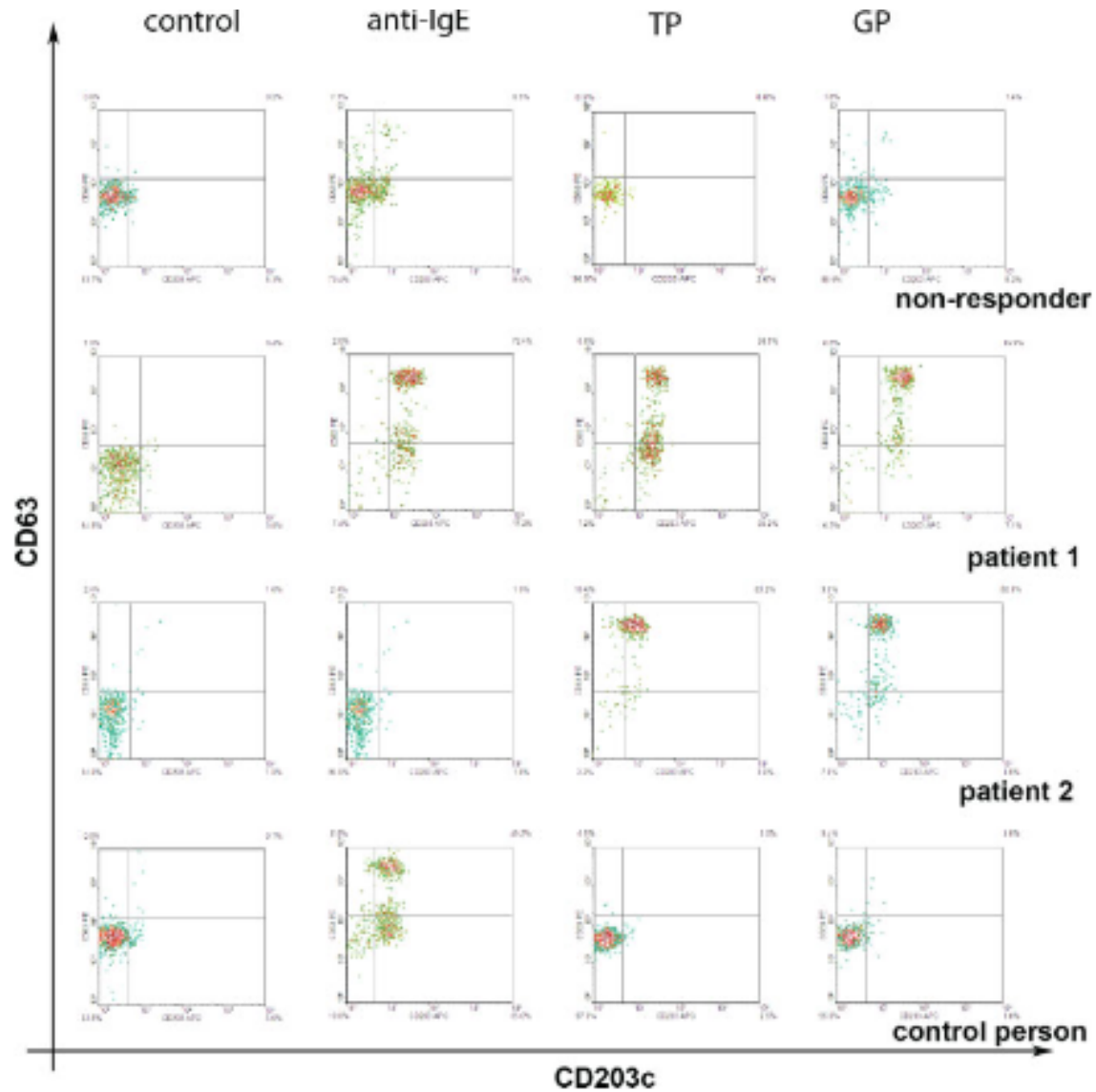
- L'UTILISATION DE MARQUEURS DE SURFACE OU DE RÉCEPTEURS



FLOW CYTOMETRY IN DRUG ALLERGY



ALLERGIES ET INTOLÉRANCES AUX ANTIBIOTIQUES



RECONNAÎTRE UNE ALLERGIE

□ 2 PROBLÈMATIQUES

- **Reconnaître**: un risque de
 - réaction allergique ou
 - pseudo-allergique

= PRÉVENIR

- **Démontrer** :
 - une réaction allergique (*immunisation*) ou expliquer!

Tout ce qui est réaction n'est pas forcément allergique !

ALLERGIES ET INTOLÉRANCES AUX ANTIBIOTIQUES

☐ RECONNAÎTRE ET PRÉVENIR !

✈ ANAMNÈSE DÉTAILLÉE:

- ✈ AUTRES AFFECTIONS MÉDICALES
- ✈ AUTRES MÉDICAMENTS : *CAVEAT POLYMÉDICATION*
- ✈ ALLERGIES OU INTOLÉRANCES MÉDICAMENTEUSES CONNUES
- ✈ **PRÉCEDANTE(S) EXPOSITION(S) À L'ANTIBIOTIQUE PRESENTI**

✈ **MESURES GÉNÉRALES:**

- ✈ MESURES POUR RÉDUIRE LES INFECTIONS / SURINFECTIONS
- ✈ ÉVITER LES TRAITEMENTS INUTILES OU NON-NÉCESSAIRES
- ✈ DANS LE DOUTE: UTILISER AUTRE ALTERNATIVE AB
- ✈ RETARDER INTERVENTION JUSQU' À MEILLEURE SITUATION
- ✈ SI TRAITEMENT: OBSERVER LES EFFETS DE LA PREMIÈRE DOSE ET SURTOUT ÊTRE DISPONIBLE !

ALLERGIES ET INTOLÉRANCES AUX ANTIBIOTIQUES

☐ RISK FACTORS FOR DRUG ALLERGIES / ADVERSE REACTIONS

→ DRUG RELATED RISK FACTORS

- Propensity of agent to induce allergic reactions
- ☐ Propensity of agent to activate or modulate effector systems
- ☐ Route of administration
- ☐ Dose and duration of therapy
- ☐ Frequency of courses of therapy
- ☐ Environment , season

→ CONCURRENT DISEASES /PATIENT'S CONDITION

- Other medications, self-therapy, plant therapy
- Asthma, cystic fibrosis, **auto-immune disease**
- HIV, acquired immunodeficiency diseases, **active hepatitis**, ...
- ☐ Viral infections:
 - ☐ EBV (mononucleosis !! Caveat: ampiciline , amoxycilline and ☒-lactam AB)
 - ☐ MCV, Parvovirus B19, ...
- ☐ Septicemia, endotoxin, LPS, *microbial toxins*
- ☐ Multiple drug allergy syndrome, DRESS,
- ☐ Genetic factors
 - ☐ “familial drug allergy”
 - ☐ Slow acetylator phenotype”

ALLERGIES ET INTOLÉRANCES AUX ANTIBIOTIQUES

Nom générique et classe pharmacologique	Effets secondaires fréquents	Risque "allergie"
AMINOGLYCOSIDES		
Amikacin	☒ Atteinte nerf auditif	☒ Allergie de contact
Gentamycine	☒ Vertige	
Neomycine	☒ Atteinte rénale	
Netilmycine		
Tobramycine		
Paronomycine		
ANSAMYCINES		
Geldamycine	☒ "recyclés" en anticancéreux	☒ immunosuppresseur
Herbimycine		

Nom générique et classe pharmacologique	Effets secondaires fréquents	Risque "allergie"
PENICILLINES		
Amoxicilline	☒ Troubles gastro-intestinaux	☒ +++ après usages répétés
Ampicilline	☒ Allergy Anaphylaxie	☒ ATCD familial
Carbenicilline	☒ Atteinte cérébrale (rare)	☒ Viroses, mononucléose
Cloxacilline	☒ Atteinte rénale (rare)	
Dicloxacilline	☒ "rash et/ou urticaire post-ttt (virose c/o enfants < 4 ans)	
Flucloxacilline	☒ Immunosuppresseur sélectif lympocytes T CD8 et NK	
Methicilline		
Nafcilline		
Oxacilline		
Penicilline G		
Penicilline V		
Piperacilline		
Temocilline		

Nom générique et classe pharmacologique	Effets secondaires fréquents	Risque "allergie"
CEPHALOSPORIN 1^{ÈRE} GÉNÉRATION		
Cefadroxil	☒ Troubles gastro-intestinaux	☒ +++ après usages répétés
Cefazoline	☒ Allergy	☒ +++ réactions croisées avec
Cefalotine	☒ Nausées si prise ETOH	pénicillines naturelles et
Cefaletine		semi-synthétique 1ère génération
CEPHALOSPORIN 2^{ÈME} GÉNÉRATION		
Cefaclor	☒ Troubles gastro-intestinaux	☒ +++ après usages répétés
Cefamandole	☒ Allergies	☒ +++ réactions croisées avec
Cefoxitine	☒ Nausées si prise ETOH	pénicillines naturelles et
Cefprozile		semi-synthétique 1ère génération
Cefuroxime		

ALLERGIES ET INTOLÉRANCES AUX ANTIBIOTIQUES

Nom générique et classe pharmacologique	Effets secondaires fréquents	Risque "allergie"
CARBAMEN		
Ertapenem	☒ Troubles gastro-intestinaux	☒ +++ après usages répétés
Doripenem	· Nausées	☒ Faible Immunosuppresseur lympocytes T et NK
Imipenem	· Convulsions	
Imipenem + Cilastine	· Céphalées +	
Meropenem	· Rash pseudo-allergiques + Allergie	
CEPHALOSPORINES 5ÈME GÉNÉRATION		
Ceftaroline fosamil	☒ Troubles gastro-intestinaux	☒ +/-++ allergies, caveat inj. IV
Ceftobiprole	☒ Nausées si prise ETOH	☒ immunosuppresseur

