

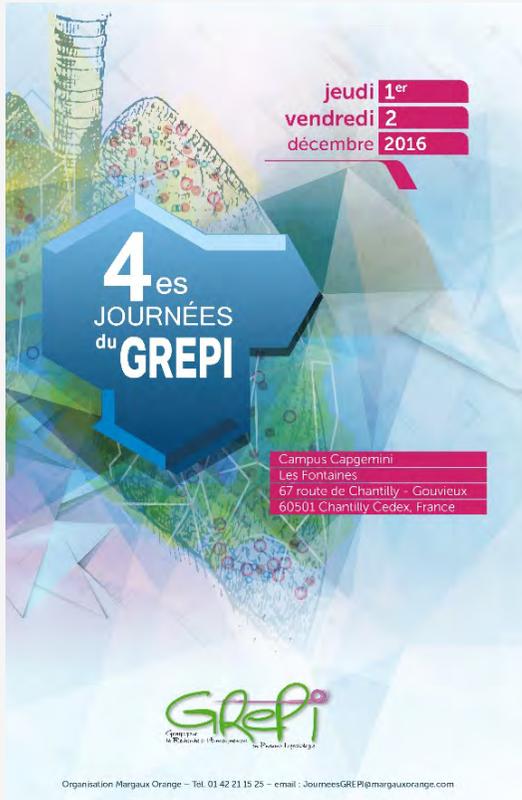


Que faire devant une allergie aux bétalactamines?



Claire Mailhol et Alain Didier
Pôle des Voies Respiratoires
CHU de Toulouse

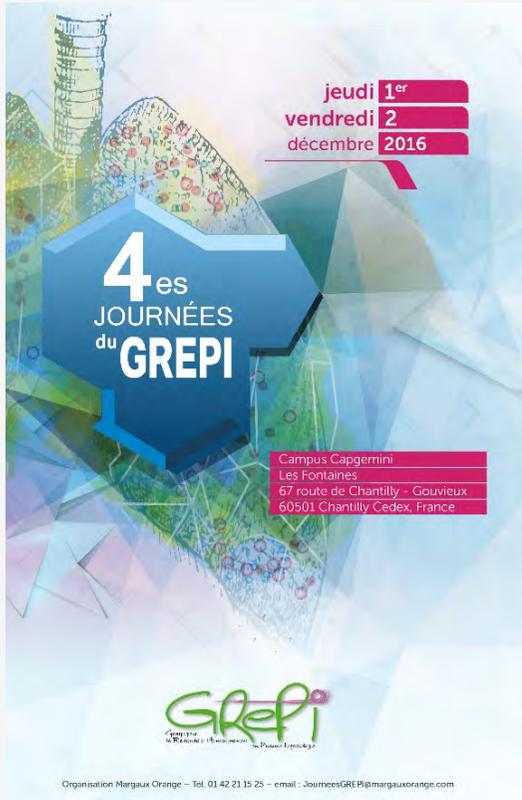
Absence de conflit d'intérêt sur le sujet



QUESTION

En pratique que faites vous ?

- En cas d'antécédent d'allergie à la pénicilline allégué par le patient
 - A. Je n'en tiens pas compte
 - B. Je propose une expertise allergologique
 - C. Je me fais ma propre opinion à partir des données de l'interrogatoire pour ajuster les futures prescriptions d'antibiotiques



QUESTION

En pratique que faites vous?

Mon patient allègue une allergie à la pénicilline et c'est d'ailleurs noté dans son carnet de santé sans autre précision

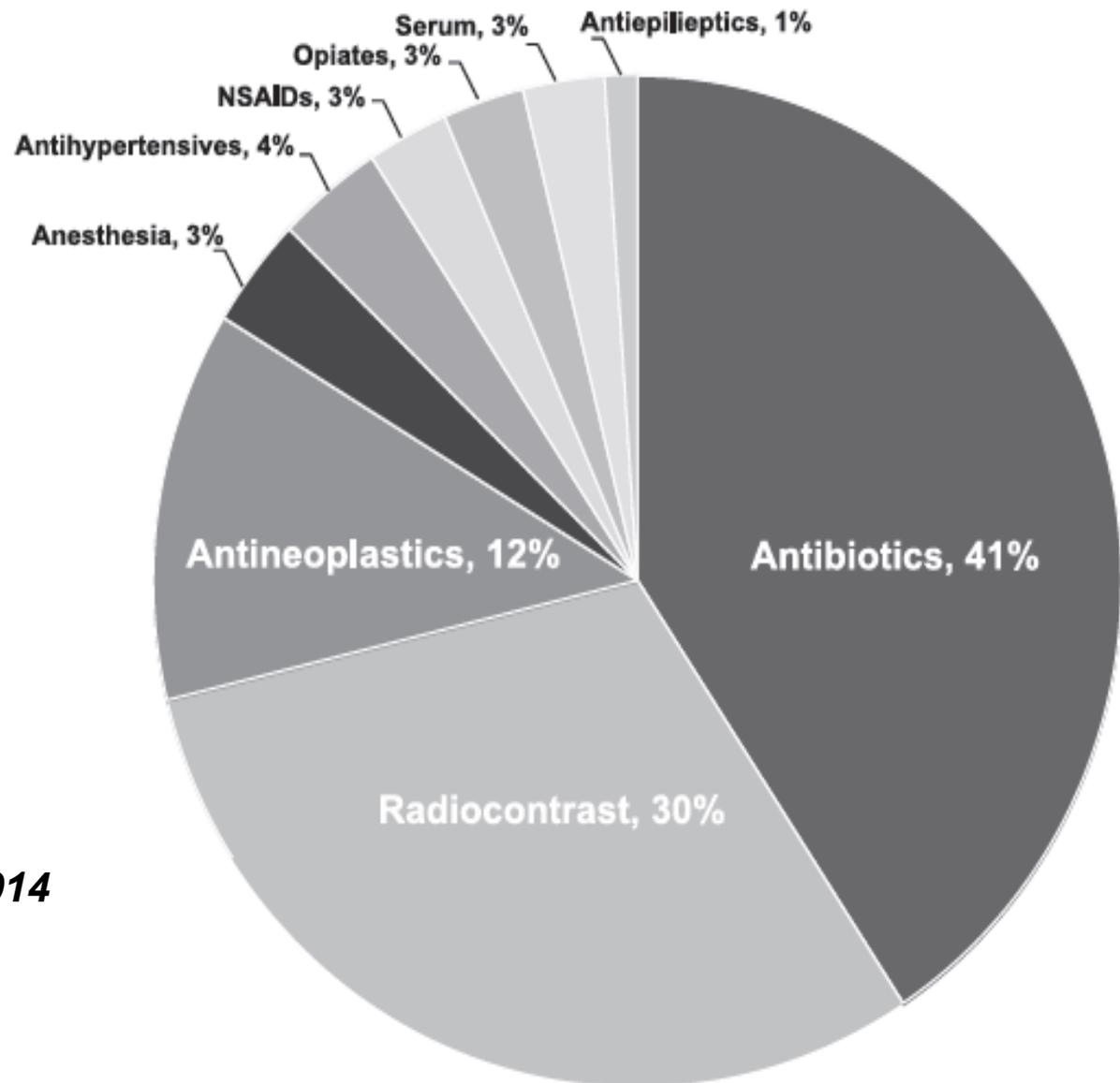
A. Je lui prescris une autre classe d'antibiotique

B. Je réintroduis l'amoxicilline

C. Je réintroduis une céphalosporine

D. Je réintroduis une bétalactamine avec des anti-H1

Décès par anaphylaxie d'origine médicamenteuse



*Jerschow E et coll. JACI 2014
(USA 1999-2010)*

1446 cas

Epidémiologie: quelques données françaises

- Anaphylaxie sévère médicamenteuse (2002-2010)
 - 333 cas (2002-2010)
 - Femmes 62%, Hommes 38%
 - Age moyen 42,7 ± 18 ans
 - Survenue ambulatoire: 81%
 - Per anesthésie: 18%
 - Décès 1,8%
 - Utilisation Adrénaline : 58%
 - 88 médicaments identifiés
 - Antibiotiques: 49,6%
 - Amoxi 29%
 - Cephalo 12%
 - Autres péni 1%
 - Myorelaxant + Latex + anesthésiques : 15%
 - Paracétamol : 3,9%
 - PCI: 4,2%
 - ITS et vaccins: 3,9%
 - Autres: 13%

Formes peu sévères

- Urticaires / Anaphylaxie grade 1 et 2
- Exanthèmes maculo-papuleux
- Erythèmes pigmentés fixes
- Réactions de photosensibilité

Formes sévères

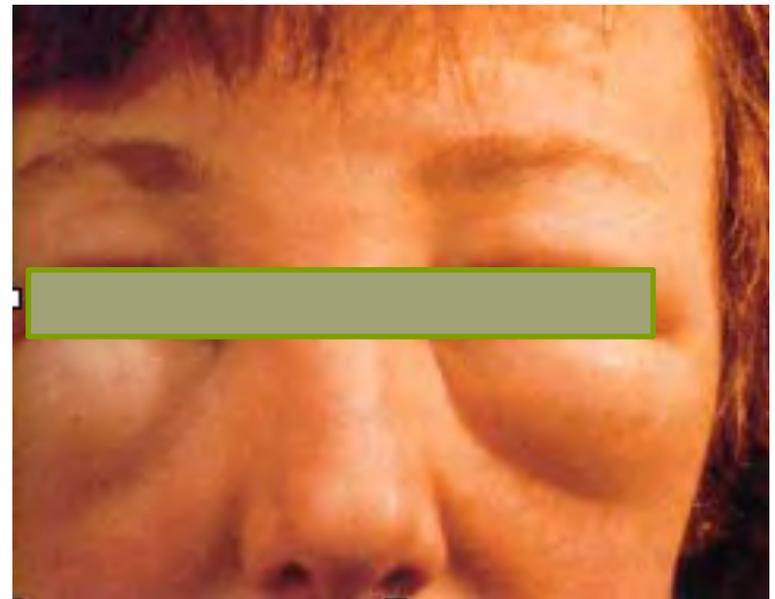
- Choc anaphylactique, œdème laryngé
- Pustuloses exanthématiques aiguës généralisées (PEAG)
- Syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson
- **DRESS - *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms***
- **Vascularites**

Urticaire et Angioedèmes



www.lesallergies.com

Œdème profond, donnant une sensation de tension, et déformant les tissus. Peut être grave dans certaines localisations (ex : œdème laryngé).





Rash ou exanthème maculo-papuleux

- ✓ la toxidermie la plus fréquente (60 à 80% chez l'adulte)
- ✓ quand non médicamenteux: virus, toxine bactérienne
- ✓ début: coudes, genoux, tronc
- ✓ diffus en 3-5j
- ✓ maculo-papules de petite taille => larges placards
- ✓ guérison en 1 semaine
- ✓ mais peut évoluer parfois vers des syndromes plus graves



Lyell



Stevens-Johnson

Conséquences de la contre-indication de bêta-lactames

- Prescription d'Antibiotiques à large spectre plus coûteux
- Bactéries multi-résistantes
 - *Enterococcus* résistant à la vancomycine
 - Formes agressives de colites à *Clostridium difficile*

Intérêt d'explorer les allergies aux Bêta-lactames

Kaiser Foundation hospitals, Southern California 2010 - 2012

51 582 patients hospitalisés avec « allergie » à la pénicilline appariés avec 2 contrôles (diagnostic, sexe, âge, date d'entrée)

Les « allergiques » à la pénicilline comparés aux contrôles

- + 0.59 Jour (9.9%; 95% CI, 0.47-0.71) sur la durée d'hospitalisation.
- Plus de quinolones, clindamycine, vancomycine (P < .0001)
- 23.4% (95% CI, 15.6%-31.7%) plus de C difficile,
- 14.1% (95% CI, 7.1%-21.6%) plus de Methicillin-resistant Staphylococcus aureus,
- 30.1% (95% CI, 12.5%-50.4%) plus de Vancomycin-resistant Enterococcus

Les patients avec une histoire d' « allergie à la pénicilline »

- **Passent plus de temps à l'hôpital**
- **Sont significativement plus exposés à des Ab associés à des germes résistants.**
- **Ont une prévalence plus élevée de C difficile, SARM, et VRE.**

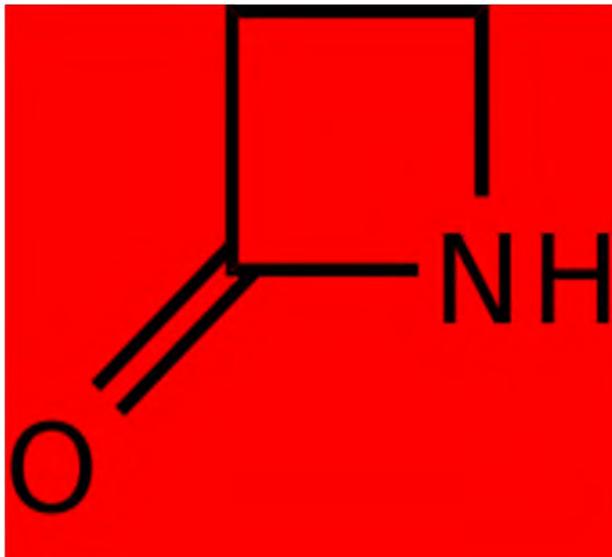
Conséquences de l'évaluation des patients « allergiques » aux bêta-lactames

Effect of penicillin allergy evaluation on use of broad-spectrum antibiotics

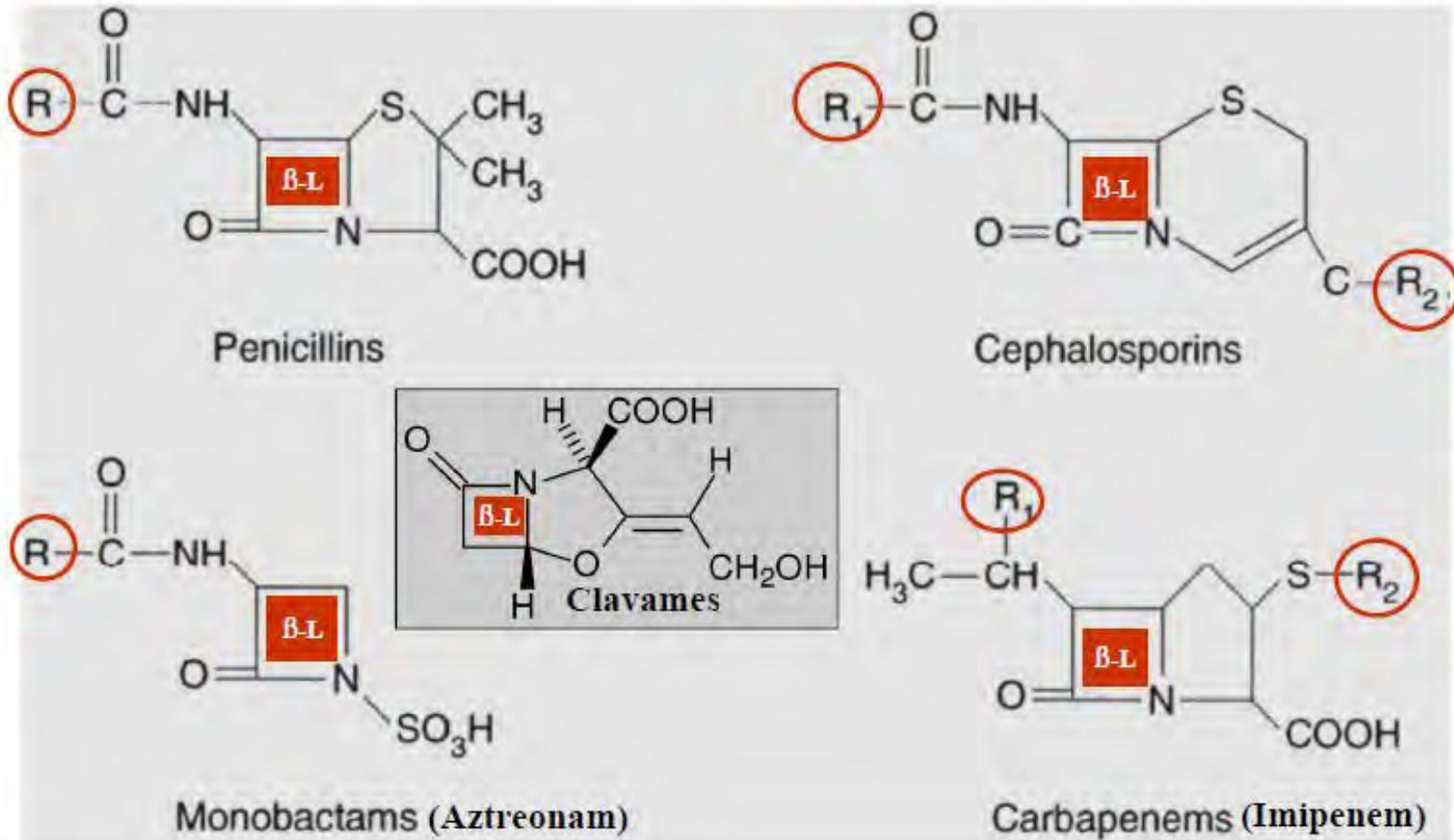
Study	Percentage of patients with negative penicillin skin test responses	Effect on broad-spectrum antibiotic use (% of patients)
Harris et al ^{E5}	86%	Vancomycin: 25% → 0% Quinolones: 27% → 14%
Arroliga et al ^{E7}	89%	Vancomycin/quinolones: 100% → 58%
Nadarajah et al ^{E8}	92%	Vancomycin: 77% → 8% Quinolones: 26% → 3%
Park et al ^{E9}	96%	Vancomycin: 30% → 16%
del Real et al ^{E10}	88%	Vancomycin: 37% → 16% Quinolones: 36% → 13%
Frigas et al ^{E11}	?	Vancomycin: 28% → 10%

Bêtalactamines

- Les bêtalactamines constituent une famille d'antibiotiques qui doivent leur dénomination au noyau bêtalactame qu'ils ont en commun.

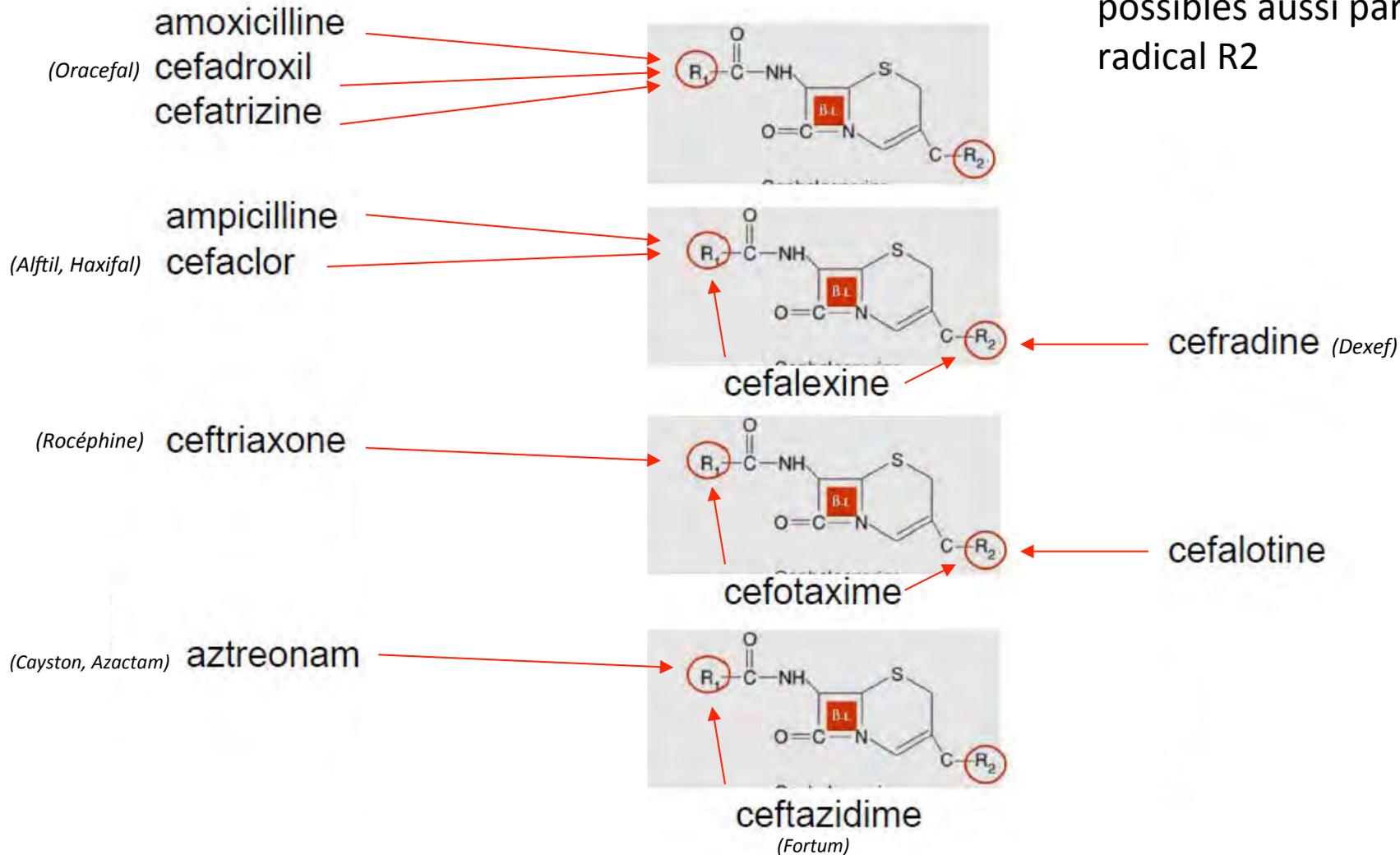


Mais ce n' est pas toujours le noyau bétalactames qui est reconnu par les IgE



Réactivité croisée dans la famille des bêta-lactames

Réactions croisées possibles aussi par le radical R2



Réactivité croisée pénicillines-céphalosporines

- 3% de réactivité croisée dans les études (2% depuis 1980)

Solensky, Roland. "Allergy to B-Lactam Antibiotics." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 130, no. 6 (2012): 1442–1442.e5.

- 12 à 38% de réactivité croisée clinique entre péni et cephalo avec radical R identique

Solensky, Roland, MD FAAAAI, Aleena Banerji, Gordon R. Bloomberg, Marianna C. Castells, Paul J. Dowling, George R. Green, et al. "Cephalosporin Administration to Patients with a History of Penicillin Allergy," 2009.

- Conclusions similaires du AAAAI workgroup report ("*Cephalosporin administration to patients with a history of penicillin allergy*") et du drug allergy practice parameter :

- En l'absence de tests cutanés réalisés et de réaction sévère
 - les céphalo peuvent être administrées sous surveillance soit d'emblée à dose thérapeutique soit en schéma croissant
- Chez les patients ayant des tests cutanés positifs uniquement aux pénicillines :
 - test de réintroduction aux céphalo.
- Pour les allergiques à l'amoxicilline
 - Éviter les céphalo possédant le même radical R1
 - Plus simplement: éviter les C1G

Réactivité croisée pénicillines-carbapénèmes

- Il existe peu de réactivité croisée pénicillines-carbapénèmes
- Chez les patients avec une histoire d'allergie aux pénicillines :
idem céphalosporines
 - En l'absence de tests cutanés réalisés et d'antécédent de réaction sévère
 - les carbapénèmes peuvent être administrées sous surveillance soit en simple dose soit en schéma croissant
 - Chez les patients positifs pour les tests cutanés aux pénicillines :
 - test de réintroduction.

L'histoire clinique a-t-elle de la valeur?

✓ Histoire clinique :

- **20-100% VPP**, *selon le médicament et la présentation clinique*
 - *Plus difficile avec le temps,*
 - *photos utiles*
 - *examen médical important au moment de la réaction (signes de gravité et toxidermies)*
- Peut on prédire la sévérité d'une récurrence à partir de l'histoire clinique ?
 - Mullins RJ et coll. Clin Exp Allergy 2003;33:1033-40 (adultes et enfants, causes variées)
 - La sévérité des récurrences est statistiquement corrélée à la sévérité initiale **mais** 1 récurrence sur 4 est plus sévère que l'accident initial !

Et la biologie ?

- IG E spécifiques sensibilité très faible mais spécificité bonne (*Fontaine, allergy 2007*)
 - Penicilloyl G (Penicilline G) c1
 - Penicilloyl V (Penicilline V) c2
 - Ampicilloyl (Ampicilline) c5
 - Amoxicilloyl (Amoxicilline) c6
 - Cefaclor c7
- Tests d'activation des basophiles spécificité bonne(93%) sensibilité basse (50%) (*Sanz, Clin Exp Allergy, 2002*)

Les tests cutanés

- Prick test pur puis IDR diluée au 1/100, puis 1/10 voir pur
 - Pénicilline G
 - Ampicilline
 - Amoxicilline
 - Amoxicilline acide clavulanique
 - Cefuroxime C2G (Zinnat[®])
 - Ceftriaxone C3G (Rocefine[®])



Sécurité des tests cutanés

Co-Minh, Demoly, JACI 2005

998 patients avec histoire clinique compatible

Prick 1/10 puis pur et IDR 1/100, 1/10 puis pure

147 TC+ (14,7%) => réaction systémique 13 (8,8%)

30 prick+ : 5 ont eu une réaction systémique (16,6%)

117 IDR+ : 8 ont eu une réaction systémique (6,8%)

(4 chocs, 6 anaphylaxies sans choc, 3 urticaires)

•Facteurs de risque

Anaphylaxie lors de l' accident initial (69% vs 35%, $p < 0,02$)

Chronologie de la réaction initiale <1h (91% vs 43%, $p < 0,002$)

Valeurs des tests cutanés (Prick et IDR)

- Tests cutanés pénicillines
 - Aux USA VPN >95% avec des réactions modérées en cas de TPO + (1% à 3% des négatifs)
 - En Europe VPN 70% avec des réactions parfois sévères en cas de TPO+ avec tests cutanés négatifs

Khan, David A., and Roland Solensky. "Drug Allergy." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 125, no. 2 (February 2010): S126–37.e1.

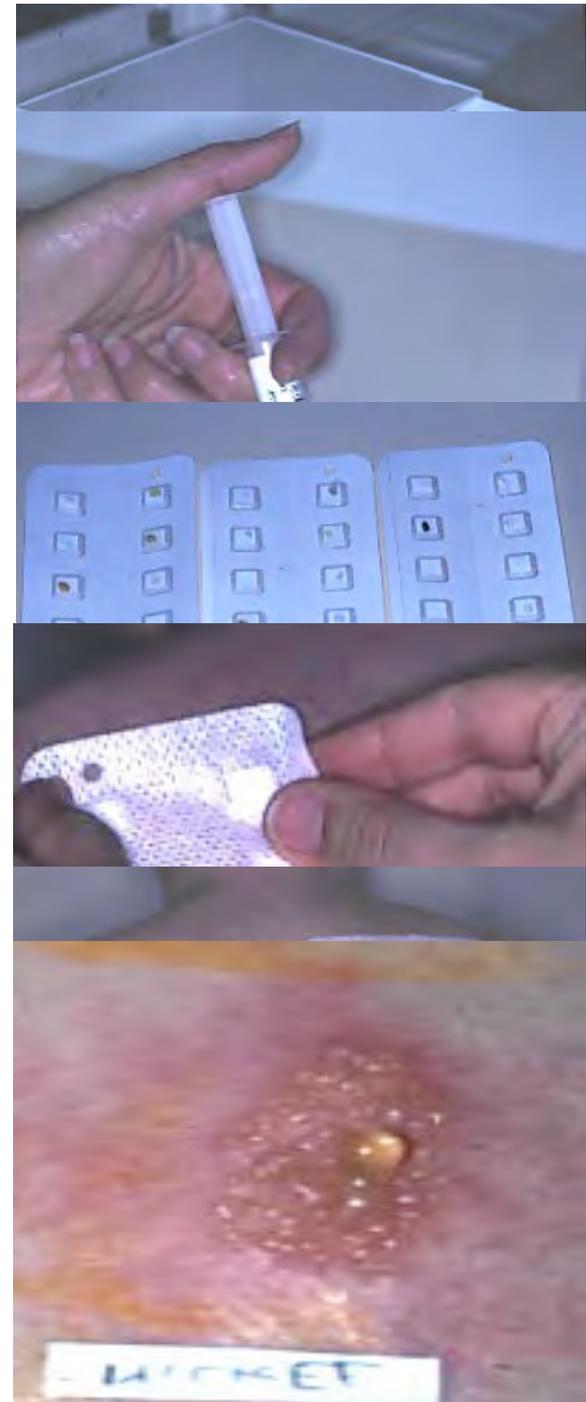
- % de TC positifs à l'amoxicilline lors des explorations
 - 3 à 6% des tests cutanés positifs aux USA
 - Plus fréquent en Europe

Solensky, Roland. "Allergy to B-Lactam Antibiotics." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 130, no. 6 (2012): 1442–1442.e5.



d'après Dr F.Giordano-Labadie -
service de dermatologie

Patch tests



Pourquoi faire un Test de provocation?

- Pour éliminer formellement le diagnostic d'allergie
- Vérifier la présence de signes objectifs en cas de symptomatologie atypique
- Vérifier la tolérance d'une alternative

Les réactions allergiques aux médicaments : éviction simple ou démonstration ?

EVICITION SIMPLE

- Si réaction gravissime :
 - décollement cutané
 - atteinte muqueuse
- En attente de la consultation spécialisée

DEMONSTRATION

- Si médicament indispensable
- Si médicament fréquemment prescrit
- En recherche clinique

Test de réintroduction (TPO)

- Contrairement à l'accoutumance, le test de réintroduction ne modifie pas la réponse immunitaire
- Méthode plus prudente d'administration du médicament
- La méthode typique pour la voie orale:
 - 1/100, 1/3 puis dose totale une heure après
- L'administration par voie parentérale est plus à risque de réaction IgE médiée sévère.
 - 1/1000, 1/10, 1/3 une heure après puis dose totale une heure après

HOPITAL LARREY

24 chemin de Pourvoirville
TSA 30030
31059 TOULOUSE cedex 9
Code Finess : 310019351

POLE VOIES RESPIRATOIRES
SERVICE DE PNEUMOLOGIE
Professeur Alain DIDIER
Chef de Service

HOSPITALISATIONS de Jour 08
Téléphone : 05 67 77 17 28
Télécopie : 05 67 77 16 62

Etiquette
Patient

TPO amoxicilline CLAMOXYL

Présentation : gélules préparées par la pharmacie à 10 mg et 100 mg,
gélules à 500mg en dotation
Dose cumulée : 1410 mg

Date :
Médecin prescripteur, signature :

HOSPITALISATION DE JOUR

- Réaliser une autospiro
- Mettre en place une VVP
- Donner par voie orale selon le protocole suivant :

Pas d'antihistaminiques

Poids : Taille :
VEMS : (Th :)
EVA :

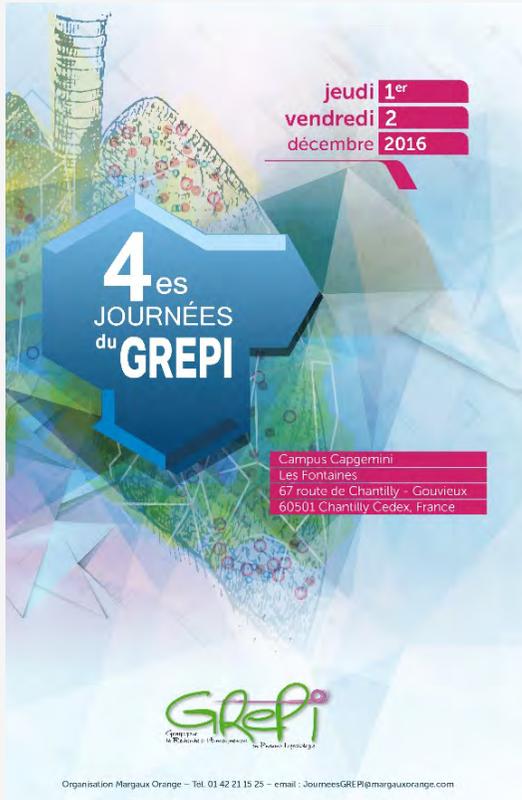
IDE, signature :
Date et heure :

TEMPS	HEURE	PRISE	DOSE	TA	PULS	DEP	Observations
0'		1 gél 10 mg	10 mg				
30'							
60'		1 gél. 100 mg	100 mg				
90'							
120'		3 gél. 100 mg	300 mg				
150'							
180'		2 gél. 500 mg	1 000 mg				
240'							
300'							
330'							

Sauf mention particulière surveillance 2h après la dernière prise

En l'absence de réaction immédiate Prescrire : AMOXICILLINE 1g : 1cp matin et soir pendant 3 jours A DOMICILE.

Pole des Voies Respiratoires – Service de pneumologie allergologie- Pr A Didier - Mise à jour 29 janvier 2015 – Dr Mailhol



QUESTION

En pratique que faites vous?

- L'allergologue a confirmé une allergie à l'amoxicilline
 - A. Les allergies n'existent pas
 - B. Je lui demande de désensibiliser le patient
 - C. Je réintroduis une céphalosporine
 - D. Je lui demande quelles sont les alternatives

Accoutumance

- Permet une tolérance TEMPORAIRE du médicament
- Maintenu uniquement le temps de l'administration continue.
- Dans les réactions IgE médiées
- Protocoles publiés pour BL penicillines, meropenem, cefotaxime, ceftriaxone, et ceftazidime

- Protocoles identiques chez l'enfant et l'adulte, seule la dose finale change.
Cernadas, Josefina R. "Desensitization to Antibiotics in Children: Desensitization to Antibiotics in Children." *Pediatric Allergy and Immunology* 24, no. 1 (February 2013): 3–9.
- Protocoles pour de nombreuses molécules, souvent cas cliniques publiés
Imbart-Comte, L, and P Demoly. "Les accoutumances médicamenteuses." *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 44, no. 3 (April 2004): 308–14.
- Formellement contre-indiquée si
 - Réaction sévère
 - Réactions immuno-cytotoxiques
 - Vasculites
 - Atteinte cutanée bulleuse

Accoutumance

Table 4 Protocol for Oral Desensitization to Beta-Lactam Antibiotic*

Step	Concentration of Drug (mg/mL)	Amount (mL)	Dose Given (mg)	Cumulative dose (mg)
1	0.5	0.1	0.05	0.05
2	0.5	0.2	0.10	0.15
3	0.5	0.4	0.20	0.35
4	0.5	0.8	0.40	0.75
5	0.5	1.6	0.80	1.55
6	0.5	3.2	1.60	3.15
7	0.5	6.4	3.20	6.35
8	5.0	1.2	6.00	12.35
9	5.0	2.4	12.00	24.35
10	5.0	4.8	24.00	48.35
11	50.0	1.0	50.00	98.35
12	50.0	2.0	100.00	198.35
13	50.0	4.0	200.00	398.35
14	50.0	8.0	400.00	798.35

Observe patient for 30 minutes, and then administer 1 g of same agent intravenously.

*Interval between doses is 20 to 30 minutes.

Drug suspension diluted in 30 mL of water for oral ingestion.

Adapted with permission from Sullivan TJ. Drug allergy. In: Middleton EJ, Reed CE, Ellis EF, et al, eds. *Allergy: Principles and Practice*. 4th ed. St Louis: CV Mosby; 1993:1726.

Que faire devant une allergie au béta-lactamines ?

- Essayer de reconstituer l'histoire clinique initiale et son ancienneté
 - Symptomatologie, délai de survenue par rapport à la prise
- Intérêt d'un avis allergologique (si antibiothérapies fréquentes nécessaire)
 - Confirmer ou infirmer l'allergie
 - Proposer une ou des alternatives
 - Discuter une accoutumance