

Gestion des effets secondaires des antibiotiques

DESC « Pathologie Infectieuse et Tropicale »
Séminaire 6, octobre 2017

Xavier Lescure

Service de maladies infectieuses et tropicales, hôpital Xavier Bichat – Claude Bernard
Inserm UMR 1137 équipe 5, université Paris Diderot, Sorbonne Paris cité

Objectifs I et II

- *Objectifs :*

Reconnaitre et savoir gérer une allergie

Reconnaitre et savoir gérer les autres effets secondaires

Apport des experts en pharmacovigilance

Outils pratiques

- Savoir

- Connaitre les principaux effets indésirables des antibactériens

- Savoir faire

- Savoir prendre en compte la balance efficacité/tolérance dans le choix d'une antibiothérapie

- Savoir prévenir la toxicité des principaux antibactériens

- Savoir être

- Savoir interagir

- Place du référent en antibiothérapie

Objectifs III

Ne pas faire « pleurer la parole »...

Remerciements

- Eric Daugas, néphrologue, Bichat
- Agnès Lillo Le Louet, pharmacovigilant, HEGP
- Catherine Neukirch, allergologue, Bichat
- Emmanuelle Plaisier, néphrologue, Tenon
- Romain Sonnevile, neurologue réanimateur, Bichat
- Angèle Soria, dermatologue, Tenon

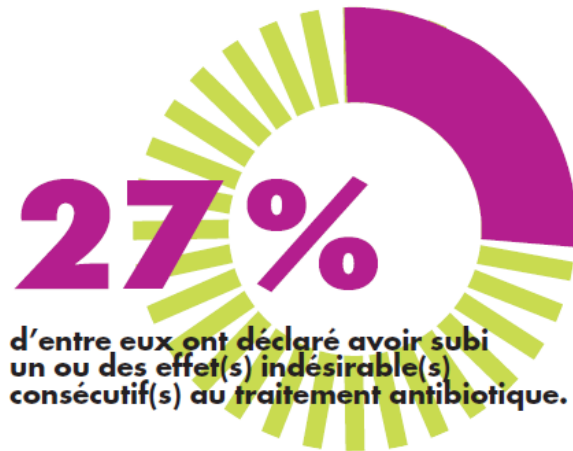
Plan

- Effets indésirables écologiques
- Allergies
 - Anaphylaxie vs toxidermie
- Hépatotoxicité
- Néphrotoxicité
- Neurotoxicité
- Autres effets indésirables
- Pharmacovigilance
- Conclusion

On ne traitera que des antibactériens

LES ANTIBIOTIQUES, LES EFFETS INDÉSIRABLES ET LES FRANÇAIS

PRÉVALENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES (EI)

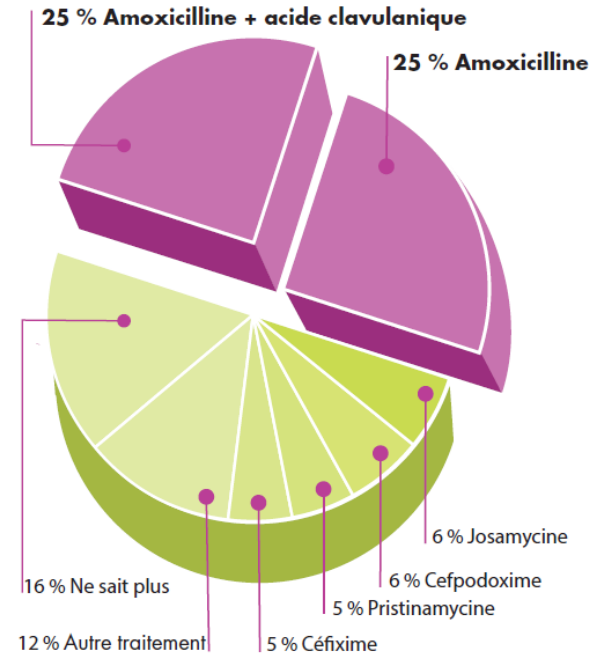
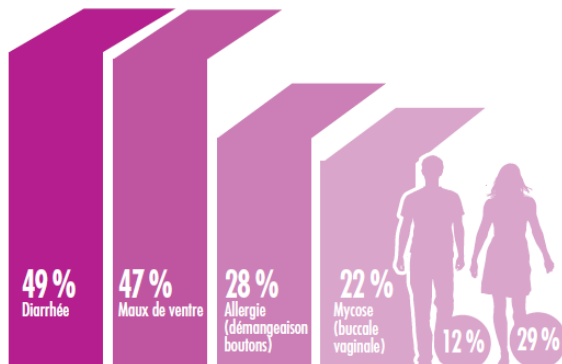


Deux échantillons - respectivement 2003 et 502 personnes représentatives de la population française - ont ainsi été constitués. Sur la population de 2003 personnes, **721 ont reçu** – ou un enfant de leur foyer - **un traitement antibiotique au cours des 6 derniers mois** (entre décembre 2014 et mai 2015).

L'analyse plus approfondie de la nature des effets indésirables et du comportement des patients repose sur l'interrogation de 502 personnes ayant souffert ou qui avaient un enfant ayant souffert d'effets indésirables post-antibiothérapie.

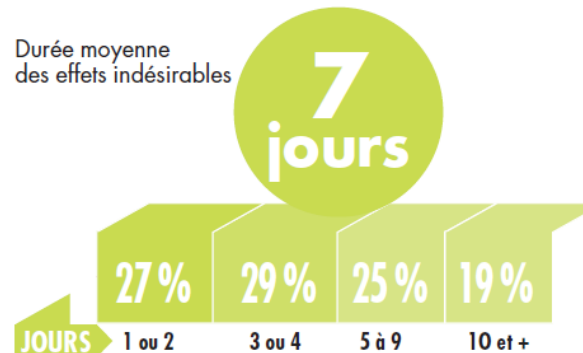
NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES

Il s'agissait majoritairement de troubles digestifs à type de diarrhées et maux de ventre.



Durée moyenne des effets indésirables

7 jours



Effet nocebo?



Quelle est la seule classe
thérapeutique qui a un effet
indésirable constant ?

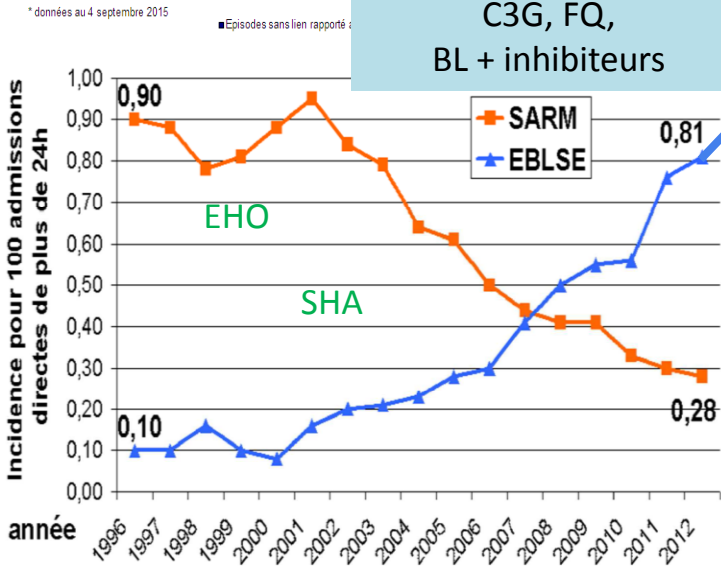
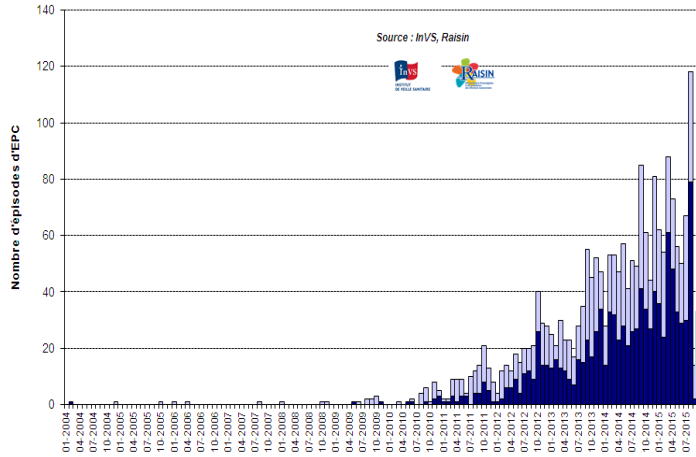
L'antibiotique, un médicament pas comme les autres

El inconstants / pression sélection

- Diarrhées sous antibiotique
- Emergence de candida
- Infections à *C. difficile*
 - Incidence : 4-7 CDI / 10.000 Pt hospitalisé jour
 - Taux de mortalité de environ 10%

Bauer P et al, Lancet 2011
Davis KA et al. Lancet ID 2014

L'antibiorésistance



Carbapénèmes

Colistine

mgr-B

Coli R

Colistine

mcr-1

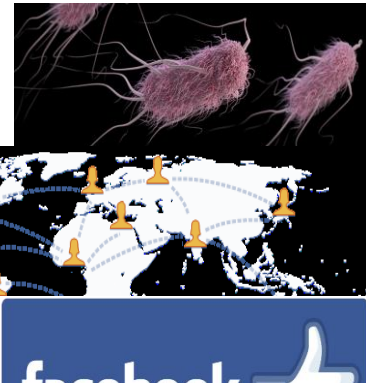
EPC

EBLSE

C3G, FQ,
BL + inhibiteurs

Portage digestif
Support
plasmidique

Portage cutané
Support
chromosomique



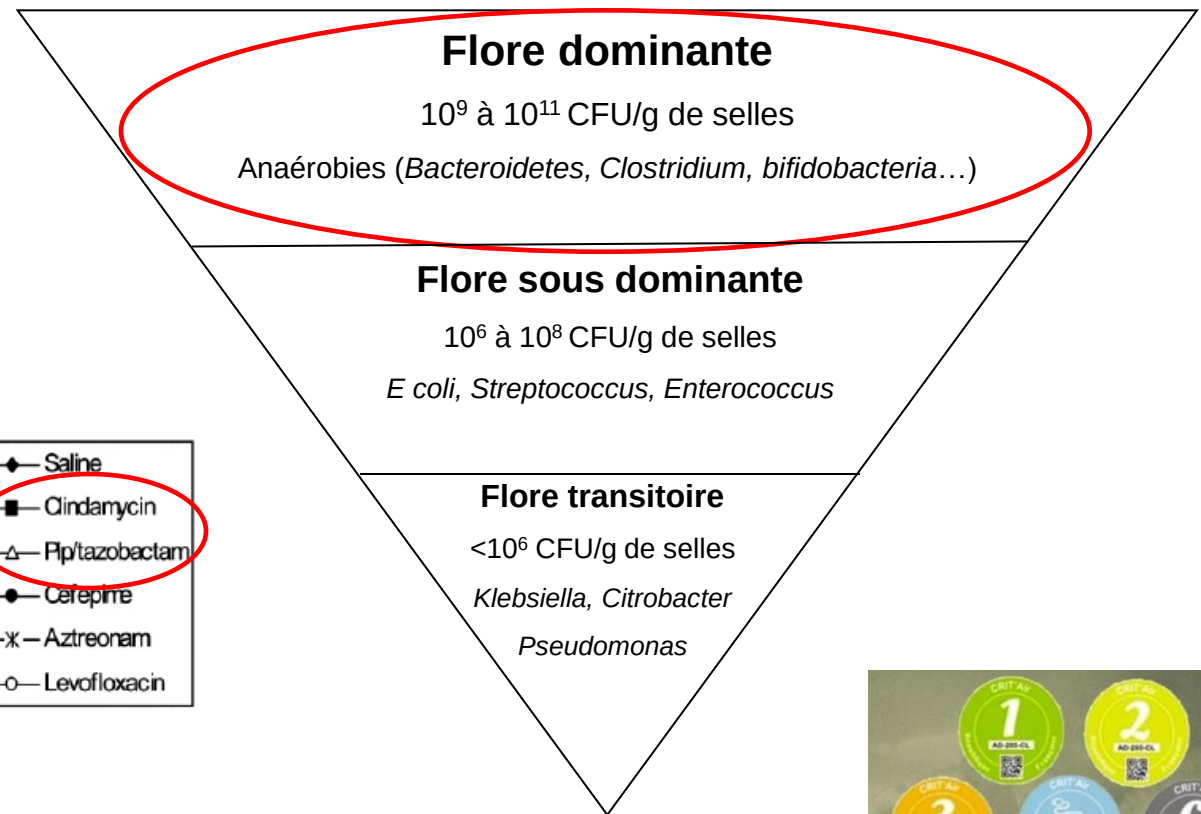
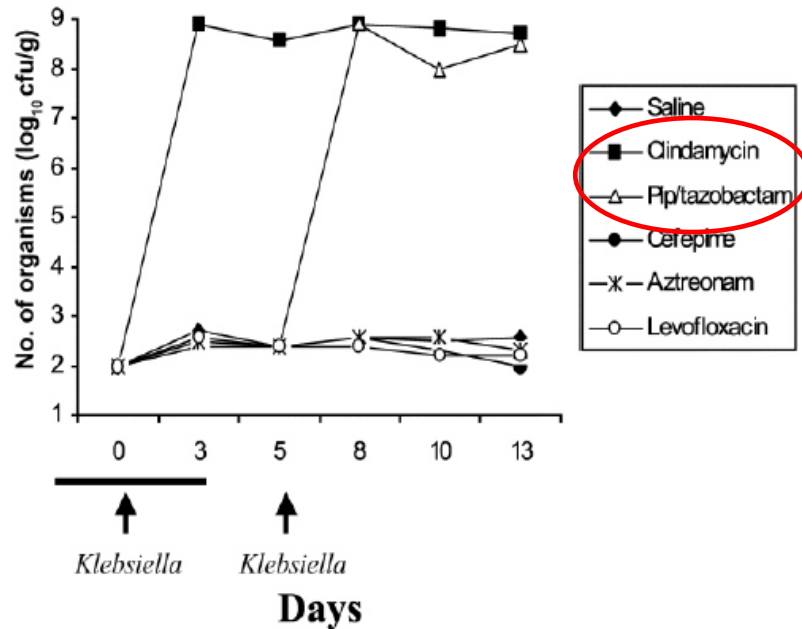
The gut is the epicentre of antibiotic resistance

Jean Carlet

Vision écologique de l'antibiothérapie

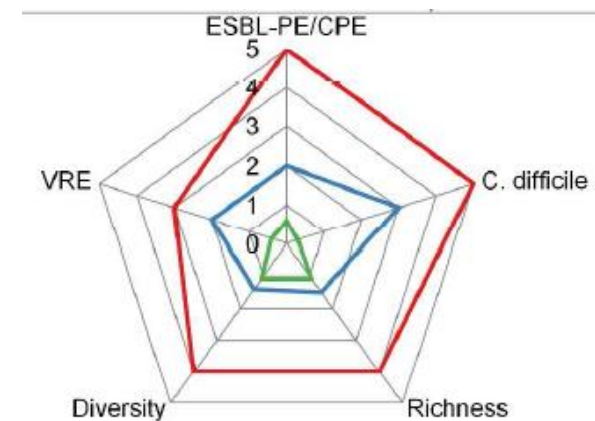
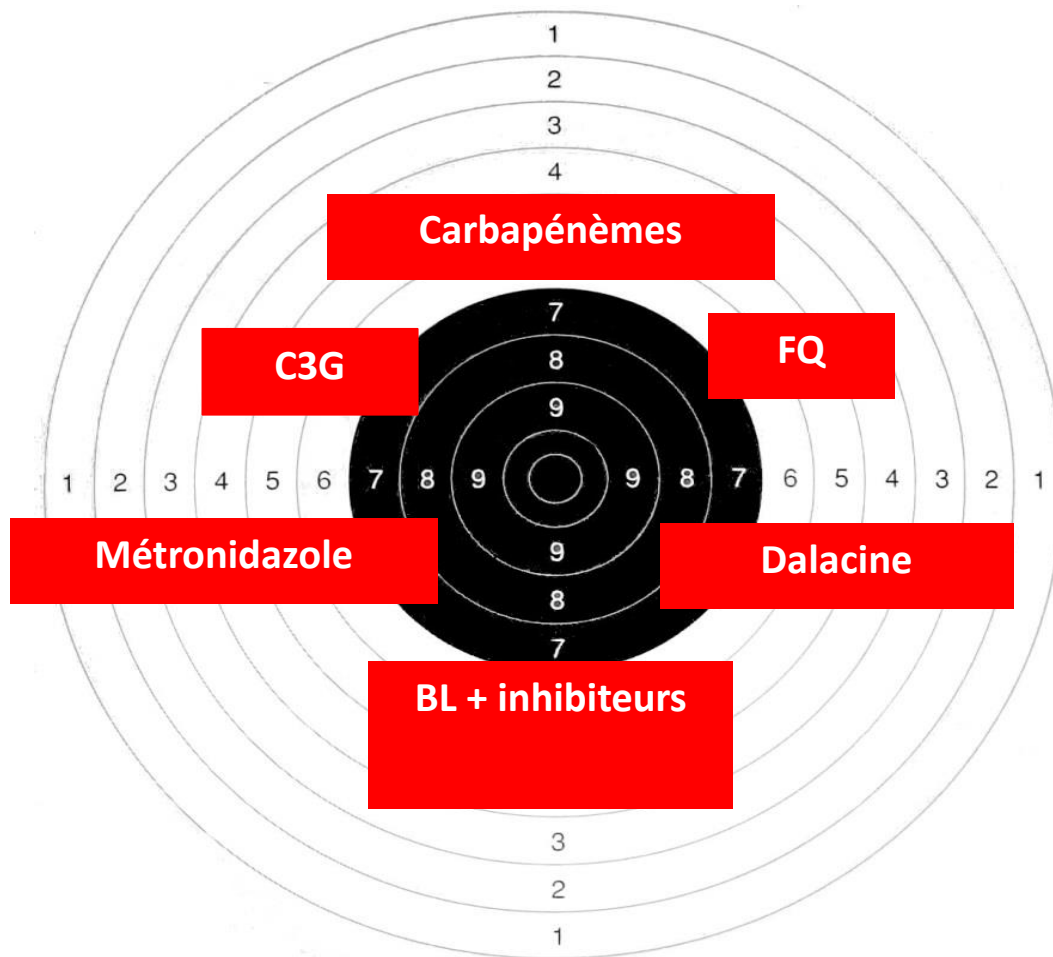
Les ATB à fort impact écologique

Mode d'élimination Biliaire vs urinaire



Vision écologique de l'antibiothérapie

Les ATB à fort impact écologique



Comment gérer les allergies aux
antibiotiques ?

Allergie aux ATB

- Notion souvent « floue » d'allergie aux BL
- Difficulté de distinguer a posteriori une allergie immédiate ou retardée
- L'interrogatoire permet en général de distinguer les tableaux sévères : choc anaphylactique ou toxidermies bulleuses
- 10 – 20 % d'allergie rapportée aux BL (28% dans l'enquête IPSOS 2015)
 - ↳ 10% réellement allergiques Macy E et al. J Allergy Clin Immunol 2013 & 2014
 - ↳ 10% d'HS type anaphylaxie
60-80% exanthème maculo-papuleux
- 80% des patients perdent leur sensibilité après 10 ans Sullivan TJ et al. J Allergy Clin Immunol 1981
- Prévalence allergie aux ATB hors BL : 1 – 3%
- FdR : âge, sexe féminin, polymédication

Conséquences de l'étiquette « d'allergique »

- Perte de chance sur le pronostic de l'infection
 - Moins souvent un traitement probabiliste adapté (ORa 0,64)
Blumenthal KG et al. Plos One 2016
 - Plus d'échec clinique sous traitement alternatif BL (38.7% vs 27.4%,
p=0,03)
Jeffres MN et al. J Allergy Clin Immunol 2016
- Pas forcément moins d'effets indésirables
 - Survenue d'effets secondaires x3,1 chez les patients "étiquetés" "allergiques" n'ayant pas reçu de BL / ceux non étiquetés
 - Survenue d'effets secondaires non différente chez les patients "étiquetés" "allergiques" ayant pas reçu de BL / ceux non étiquetés
MacFadden DR et al. CID 2016
- Utilisation d'alternatives souvent plus « polluantes »
 - Fluoroquinolones
 - Clindamycine, vancomycine
Macy E et al. J Allergy Clin Immunol 2014

Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America

XII. In Patients With a Reported History of β -Lactam Allergy, Should ASPs Facilitate Initiatives to Implement Allergy Assessments With the Goal of Improved Use of First-Line Antibiotics?

Recommendation

13. In patients with a history of β -lactam allergy, we suggest that ASPs promote allergy assessments and penicillin (PCN) skin testing when appropriate (*weak recommendation, low-quality evidence*).

Comment: Allergy assessments and PCN skin testing can enhance use of first-line agents, but it is largely unstudied as a primary ASP intervention; however, ASPs should promote such assessments with providers. In facilities with appropriate resources for skin testing, the ASPs should actively work to develop testing and treatment strategies with allergists.



EU Guidelines for the prudent use of antimicrobials in human health



When prescribing an antimicrobial, prescribers should:

- ▶ Select an antimicrobial in accordance with relevant guidelines, at an appropriate dose, for the shortest effective duration and with appropriate route of administration (preferably oral if possible).
- ▶ Consider relevant host factors: age, comorbidities (e.g. immunodeficiency), renal and hepatic function, pregnancy, breastfeeding, allergies, presence of prosthetic material, potential drug interactions, body mass index and risk factors for antimicrobial resistance (e.g. history of recent antimicrobial use, history of recent travel).
- ▶ Promote allergy testing for patients with a history of allergic reaction to beta-lactams, as a measure to promote use of first-line antimicrobials in non-allergic patients.
- ▶ Select an antimicrobial with a spectrum of activity as narrow as possible. Ensure timely administration of antimicrobial treatment for patients with severe infections. Examples: sepsis, severe community-acquired pneumonia.

Clinical outcomes following inpatient penicillin allergy testing: A systematic review and meta-analysis

24 études sur 20 ans

Conclusions: Inpatient penicillin allergy testing is safe and effective in ruling out penicillin allergy. The rate of negative tests is comparable to outpatient and perioperative data. Patients with a documented penicillin allergy who require penicillin should be tested during hospitalization given its benefit for individual patient outcomes and antibiotic stewardship.

Attitude proactive dans la gestion des effets indésirables des ATB

A Proactive Approach to Penicillin Allergy Testing in Hospitalized Patients.

Skin Prick Testing

- Histamine – (Positive control)
- Saline – (Negative control)
- Benzylpenicilloyl polylysine USP
- Penicillin G 10,000U / mL
- Monitor 15 minutes and measure results, proceed to next step if reagents negative with appropriate controls

Intradermal reaction

- Saline – (negative control)
- Benzylpenicilloyl polylysine USP (x2)
- Penicillin G 10,000U / mL (x2)
- Monitor 15 minutes and measure results, proceed to next step if negative

Observed challenge

- 250-500mg amoxicillin or equivalent
- Monitor for at least 60 minutes
- Be prepared to treat immediate hypersensitivity reactions with epinephrine 1:1,000 0.3mg in autoinjector or syringe and diphenhydramine 50 mg/mL

Chen JR et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017

A Proactive Approach to Penicillin Allergy Testing in Hospitalized Patients.

N=827 pts rapportant une allergie aux BL, multicentrique

Pharmaciens, infectiologues et IDE ont reçu une formation spécifique

Les pharmaciens réalisaient les tests cutanés par délégation de tâche

Les IDE réalisaient les réintroduction sous la responsabilité des infectiologues

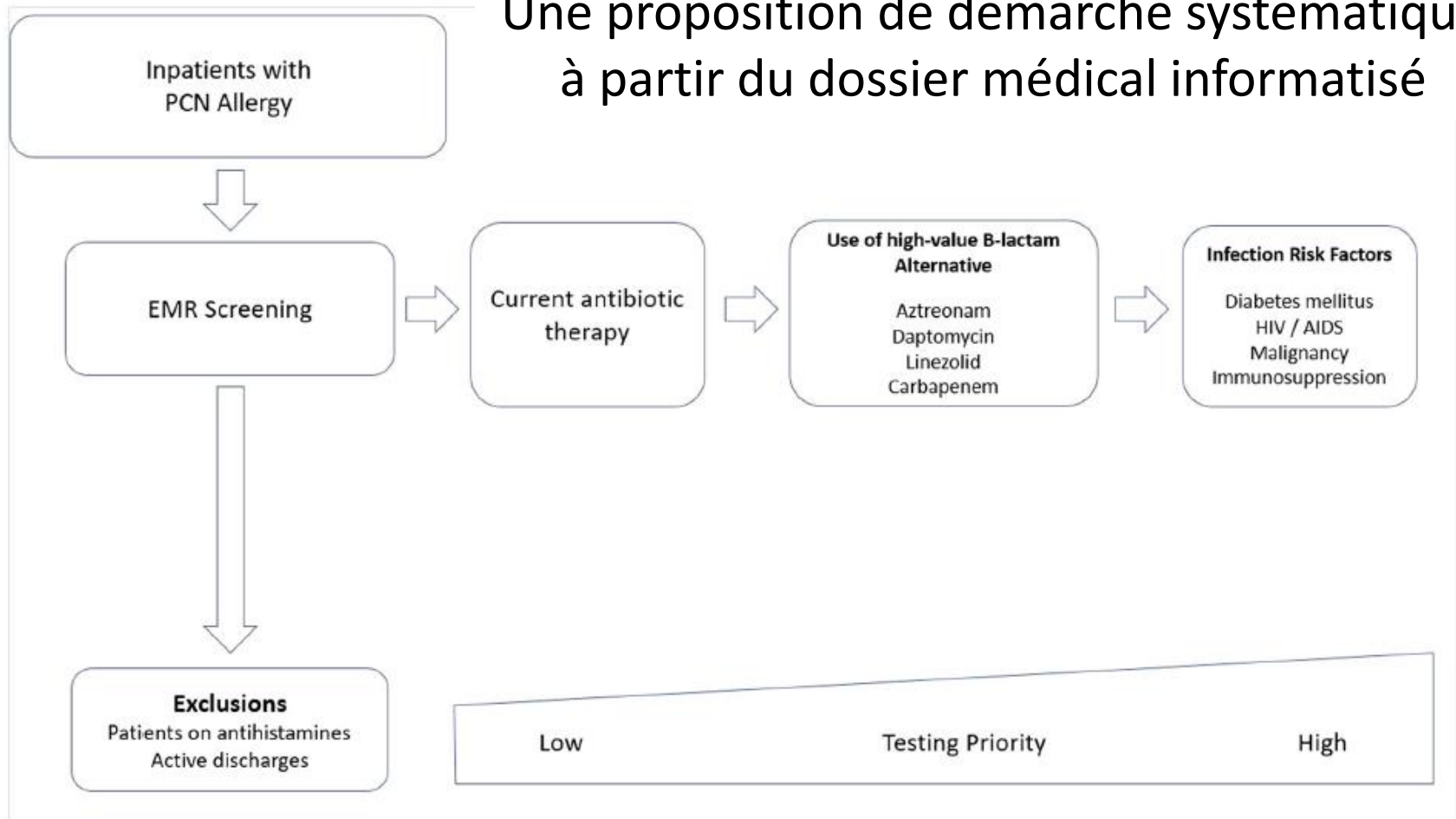
période avant / après. Période d'intervention : x 4,5 plus de chance de recevoir une BL

Leis JA et al. CID 2017

Gestion des effets indésirables des ATB

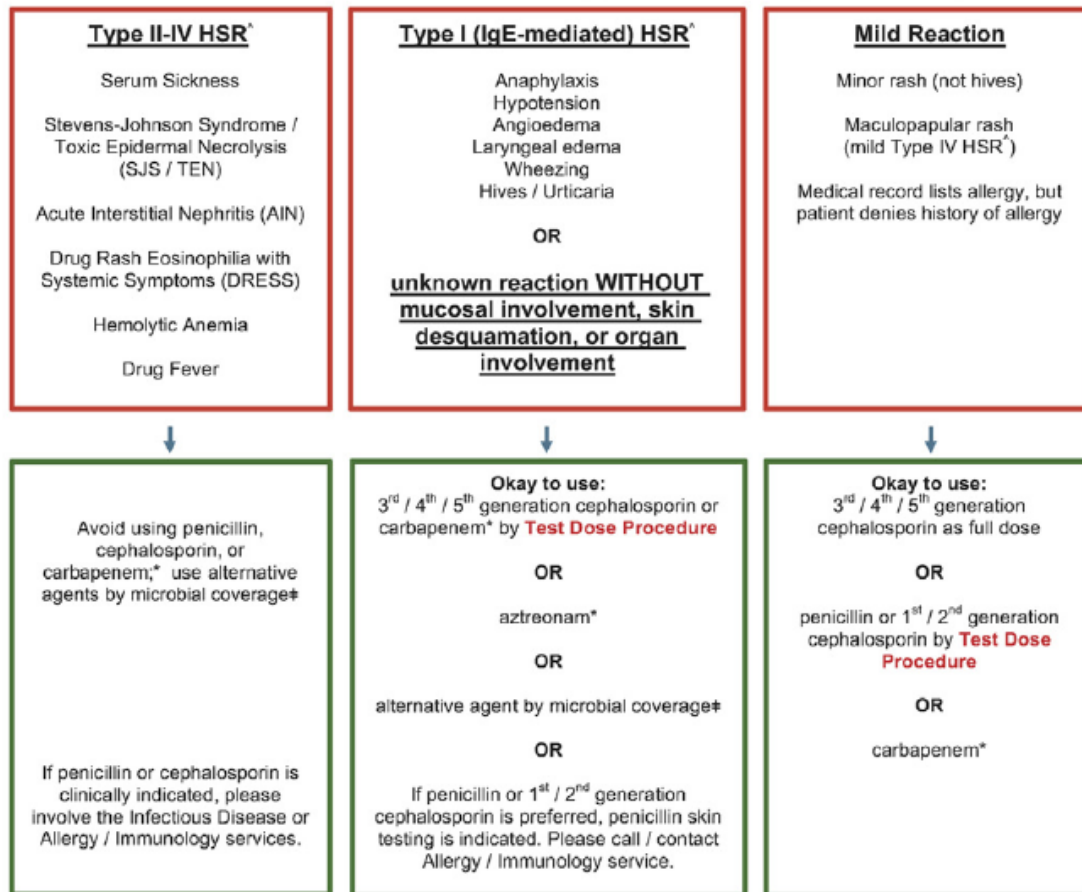
// antibiotics stewardship

Une proposition de démarche systématique
à partir du dossier médical informatisé



Les applications pour l'amélioration de la gestion des antibiotiques

Penicillin / Cephalosporin Hypersensitivity Pathway



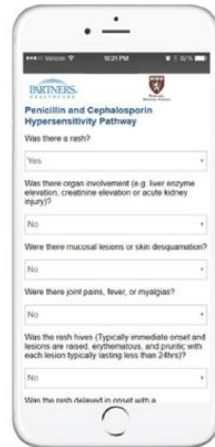
* ALTERNATIVE AGENTS BY MICROBIAL COVERAGE:

Gram positive coverage: vancomycin, linezolid*, daptomycin*, clindamycin, doxycycline, sulfamethoxazole / trimethoprim
 Gram negative coverage: fluoroquinolones, sulfamethoxazole / trimethoprim, aminoglycosides, aztreonam*



BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL

N = 625 patients
 148 / période SOC
 278 / tests cutanés
 199 / Appli



Utilisation des tests cutanés =
 6 fois plus de chance de recevoir une BL

Utilisation de l'application =
 2 fois plus de chance de recevoir une BL

Hypersensibilité : délai, clinique

Gell & Coombs classification

Type	Mécanisme immunologique impliqué	Délai apparition/prise ATBQ	Signes cliniques/tableau cliniques
Type I Hypersensibilité immédiate (HSI)	IgE	<1 heure après le début du traitement	Urticaire superficielle Angio-œdème (ou urticaire profonde) Rhinite, Conjonctivite Troubles digestifs Bronchospasme Choc anaphylactique
Type II Hypersensibilité par cytotoxicité	IgG, IgM	4 ^{ème} et le 5 ^{ème} jour du traitement	Cytopénies Anémies hémolytiques
Type III Hypersensibilité par dépôts de complexes immuns	Complexes immuns	15 à 21 jours du traitement	Alvéolites Vascularites Glomérulonéphrites Maladie sérique : fièvre, arthralgies, adénopathies et éruption cutanée+/- protéinurie (céfaclor chez 0,4- 0,5% des enfants et 1-2% des adultes traités par cet antibiotique)
Type IV Toxidermies	Lymphocytes T	Quelques heures à plusieurs semaines après le début du traitement	Exanthème maculo-papuleux Nécrolyse épidermique toxique/SJS Pustulose exanthématique aiguë généralisée Erythème pigmenté fixe DRESS syndrome Eczéma de contact (ATBQ topique)

Sous-classification dans le Type I

Ring & Messner gradification

Grade	Peau et muqueuses	Gastro-intestinal	Respiratoire	Cardio-vasculaire
I	Erythème localisé ou généralisé Urticaire Œdème	Aucun	Aucun	Aucun
II	Idem	Nausées	Toux Dyspnée	Tachycardie > 30% Hypotension (= chute systolique > 30%)
III	+/-	Vomissements et/ou diarrhée	Bronchospasme Cyanose	Choc (= PA systolique < 80mmHg et pouls > 100 bpm en l'absence de β -bloquant)
IV	+/-	+/-	Arrêt respiratoire	Arrêt circulatoire

Sous-classification dans le Type IV

Type	Type of immune response	Pathophysiology	Clinical symptoms	Typical chronology of the reaction
IVa	Th1 (IFN- γ)	Monocytic inflammation	Eczema	1–21 days after the start of the eliciting drug
IVb	Th2 (IL-4 and IL-5)	Eosinophilic inflammation	Maculopapular exanthema, DRESS	1 to several days after the start of the eliciting drug for MPE 2–6 weeks after the start of the eliciting drug for DRESS
IVc	Cytotoxic T cells (perforin, granzyme B, FasL)	Keratinocyte death mediated by CD4 or CD8	Maculopapular exanthema, SJS/TEN, pustular exanthema	1–2 days after the start of the eliciting drug for fixed drug eruption 4–28 days after the start of the eliciting drug for SJS/TEN
IVd	T cells (IL-8/CXCL8)	Neutrophilic inflammation	Acute generalized exanthematous pustulosis	Typically 1–2 days after the start of the eliciting drug (but could be longer)

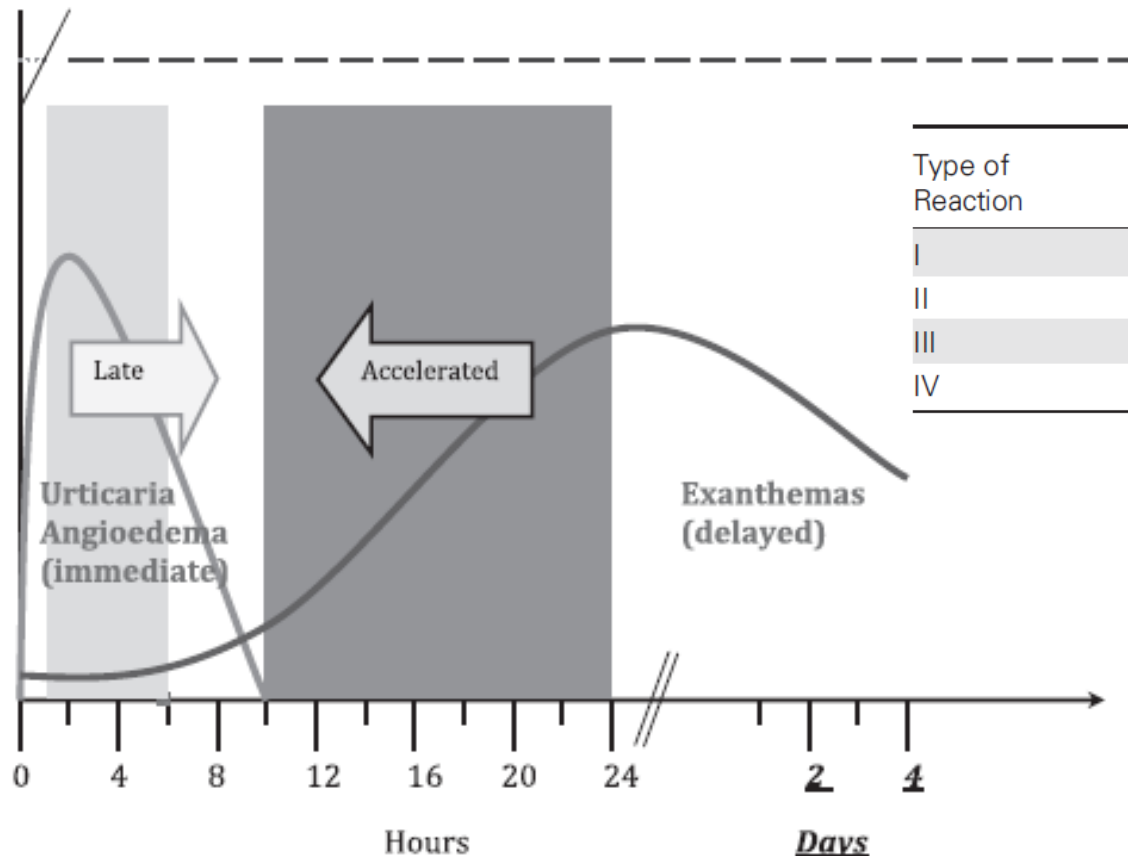
Toxidermie : délai, clinique

	Délai	ATB	Présentation clinique	
Exanthème maculo-papuleux	5-21 j	aminopéni, sulfamides,		
Pustulose exanthématique aiguë généralisée	1-5 j	FQ, aminopéni, pristina, sulfamides		
Nécrolyse épidermique bulleuses : Lyell, SJS	7-21 j	Sulfamides,		 
Erythème pigmenté fixe	1-15j	BL /peau noire		

Réaction d'hypersensibilité médicamenteuse, chronogramme

Immediate
(<1h)

Non-immediate
(> 1h)



Type of Reaction	Previously Sensitized Patients	Patients Not Previously Sensitized
I	0–1 h	0–1 h
II	24–36 h	7–14 d
III	24–36 h	7–14 d
IV	48–96 h	14 d

Legendre DP et al. CID 2014

ALERT SIGNS		QUICKLY LOOK FOR	
		Signs, measurements	Diagnosis
Sudden onset of multisystem* symptoms <i>(*respiratory, skin and mucosal)</i>	Reduced blood pressure		Anaphylactic shock
Inspiratory dyspnea Dysphonia Sialorrhea			Laryngeal edema
Painful skin Atypical target lesions Erosions of mucosa <i>(≥ 2 mucous membranes)</i>	Skin blisters, bullae Nikolsky sign Blood count <i>(leucopenia, thrombopenia)</i> Renal function <i>(↑urea, creatinin)</i>		SJS/TEN
Fever > 38.5°C Skin extension > 50% Centrofacial edema	Lymphadenopathia <i>(≥ 2 sites)</i> Blood count <i>(eosinophilia, atypical lymphocytes)</i> Liver function tests <i>(↑liver transaminases)</i> Proteinuria		HSS/DRESS/DIHS
Purpuric infiltrated papules Necrosis	Blood count <i>(exclude thrombocytopenia)</i> Renal function <i>(proteinuria, ↑urea, creatinin)</i> Hypocomplementemia		Vasculitis



Anaphylaxie



- ++ chez le petit garçon et la femme adulte
- FdR : IPP, bêta-bloquants, AINS, OH, THC, menstruations, stress, effort physique
- 25% de la population générale a fait ou fera de l'urticaire
- 80% des urticaires ne sont pas allergiques : virus, parasitoses, etc.
- Anaphylaxie $\neq$ atopie
- Anaphylaxie =



Epidémiologie

- L'anaphylaxie est une réaction d'hypersensibilité immédiate aigue systémique, potentiellement sévère, pouvant menacer le pronostic vital. C'est la forme la plus sévère de la réaction allergique immédiate .
- Il y a eu une augmentation considérable de l'incidence de l'anaphylaxie ces dernières années dans le monde :
 - Le taux d'admission à l'Hôpital pour anaphylaxie a augmenté de **615 %** sur la période 1992-2012...

Turner PJ et al. JACI 2015

L'anaphylaxie sévère est fatale dans 0,65-2 % des cas

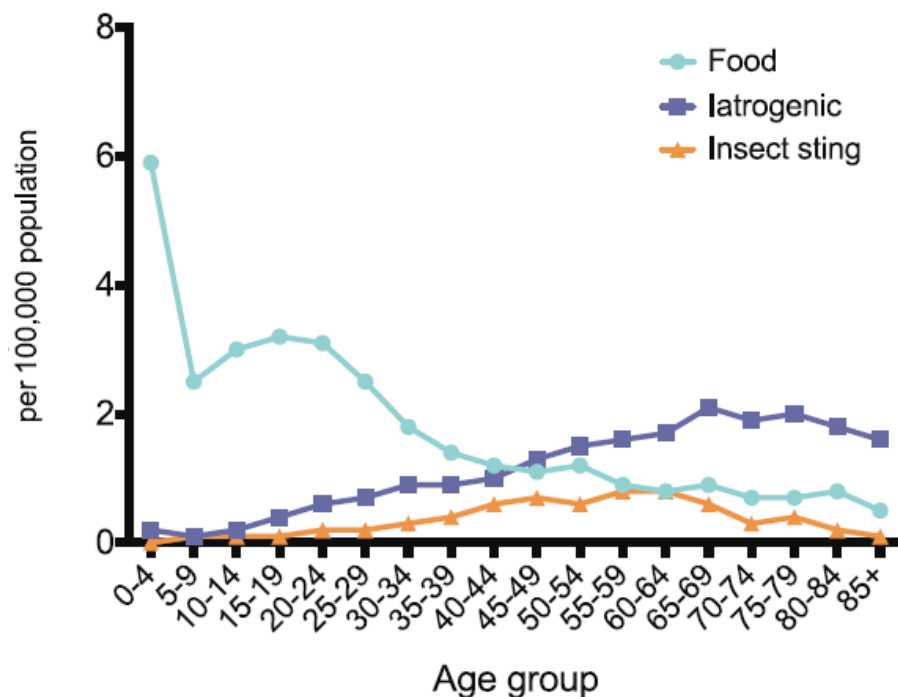
Moneret-Vautrin. Allergy 2005, Muraro. Allergy 2007

- Le taux de mortalité est stable : 0,047 /100 000 (CI 95 % : 0,042-0,052) .

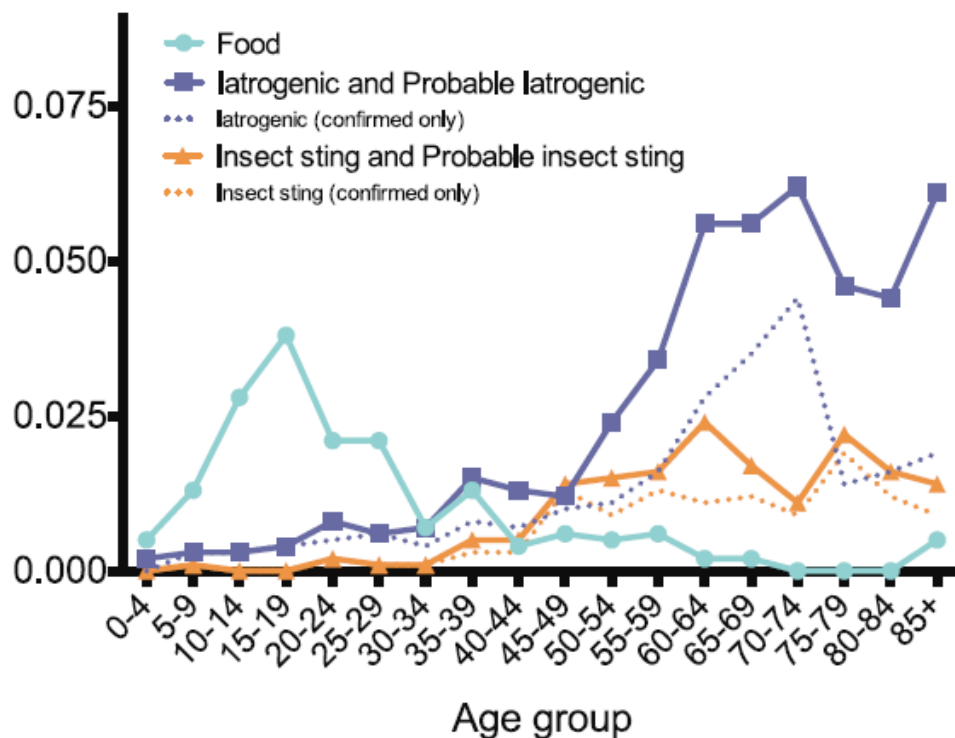
Turner PJ et al. JACI 2015

Anaphylaxie selon l'âge et la cause

Hospitalisation



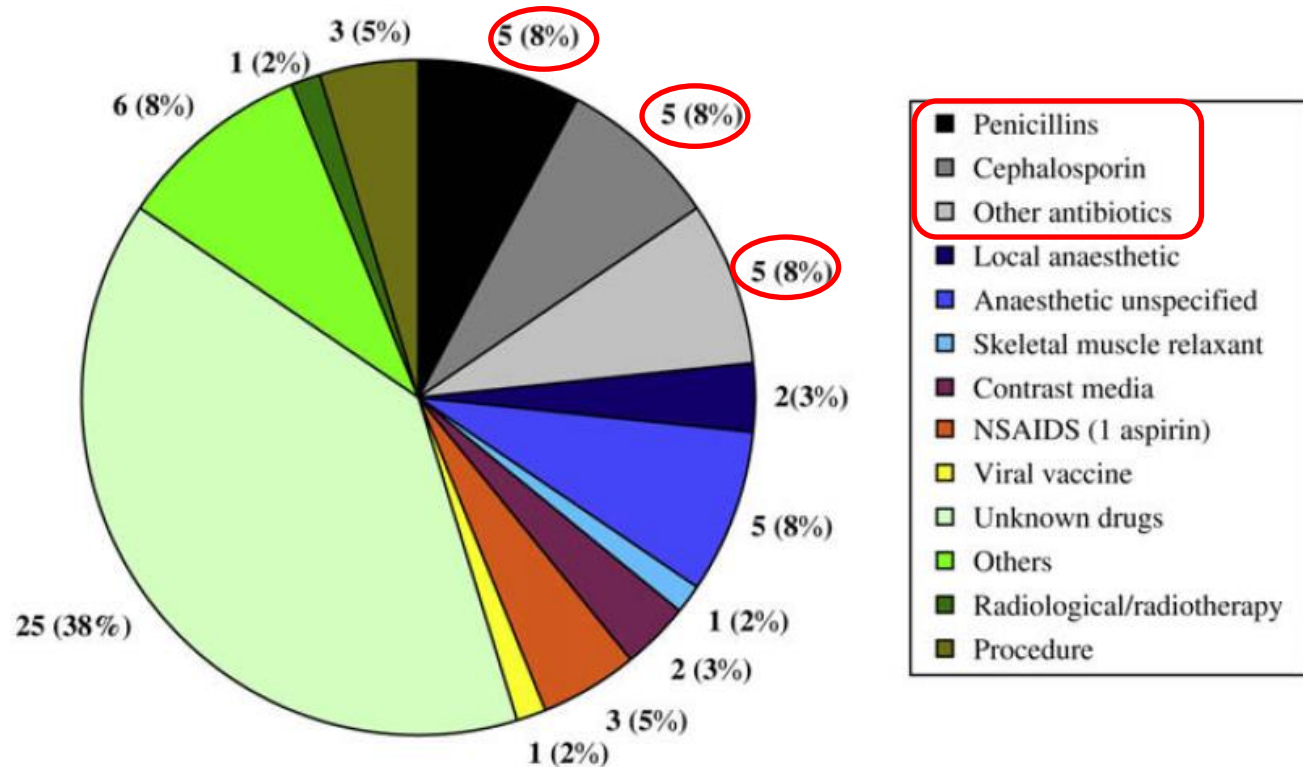
Mortalité



Mortalité par anaphylaxie médicamenteuse

Antibiotiques
Anesthésiques
AINS...
Inconnu : 38 %

N = 64



Rappel de biochimie, les noyaux thiazolidine et β -lactam

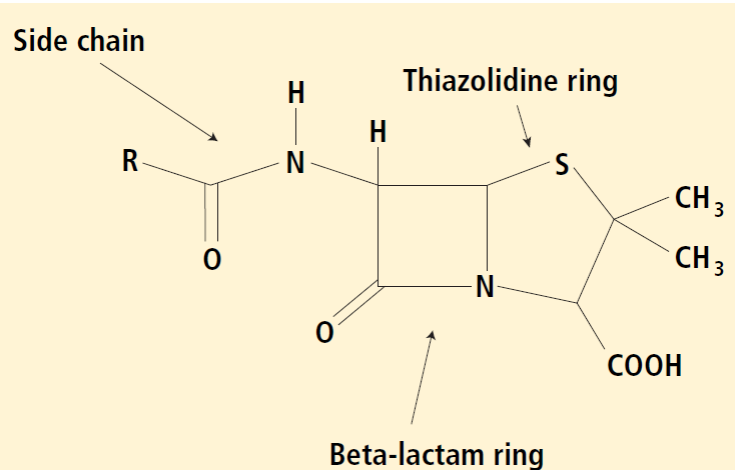
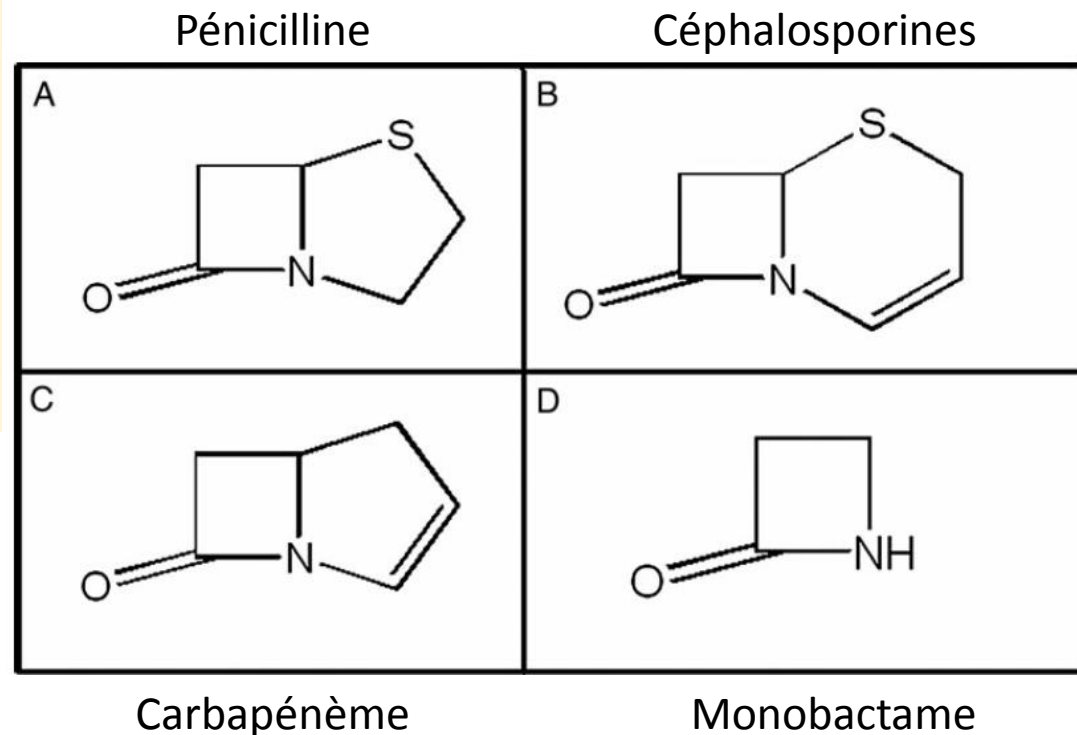
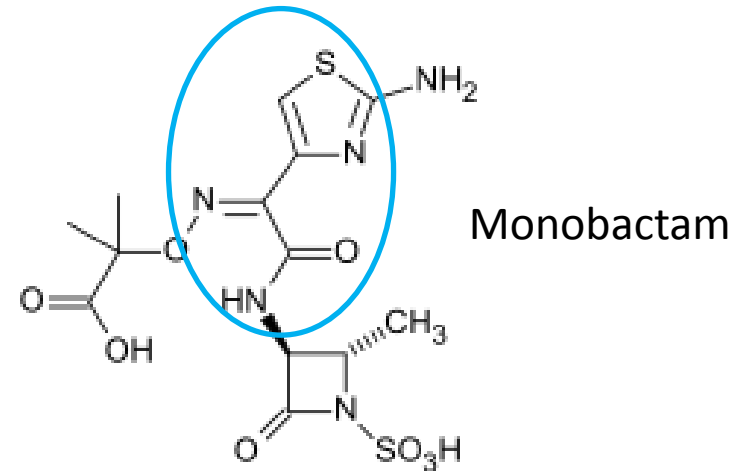
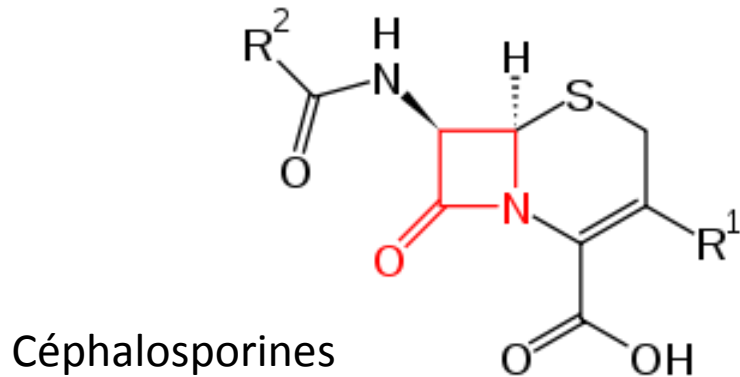
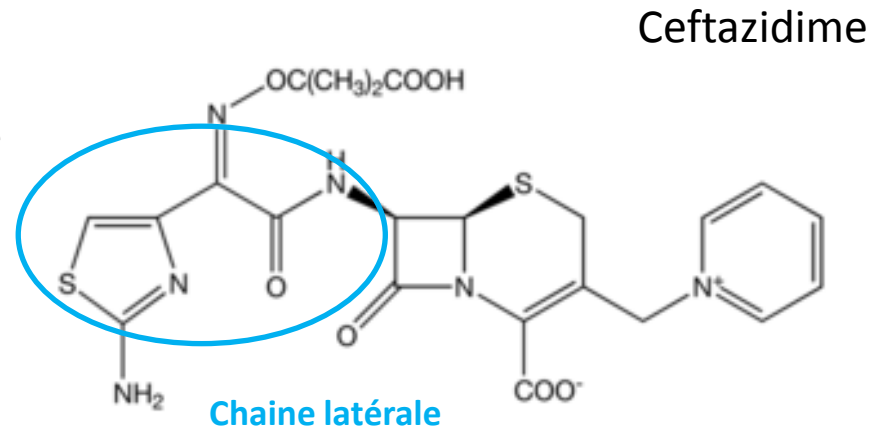
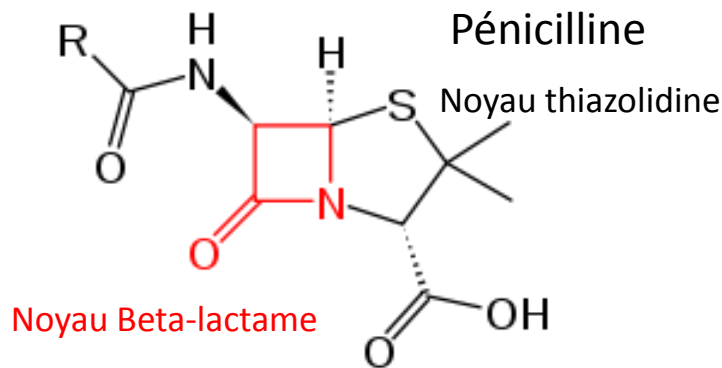


FIGURE 1. In a penicillin molecule, metabolites of the core ring structure, ie, the β -lactam ring and the thiazolidine ring, can trigger immediate immunoglobulin E-mediated reactions. Reactions to the side chain may be responsible for cross-reactivity with other antibiotics.



Monobactame et ceftazidime, l'importance de la chaîne latérale



Bétalactamines; allergies croisées

Cross-reactivity of penicillin with other beta-lactam antibiotics

Beta-lactam antibiotic	Cross-reactivity rate
Aminopenicillins	< 2%
Cephalosporins	3% (C3 ou C4G)
Monobactams ^a	0%
Carbapenems	< 1%

^a Avoid aztreonam if the patient has had a previous reaction to ceftazidime.

Est-ce vraiment une allergie?

- Diagnostics différentiels fréquents
 - Exanthème viral, folliculite, mastocytose
 - Urticaire aigue non allergique
 - Hypersensibilité non allergique
 - Satellite du sepsis
 - Dans les jours qui suivent le début du traitement



Urticaire satellite de l'infection

Viroses

Parasitose

Mais aussi bactériennes, ++ après quelques jours de traitement :

Helicobacter pylori, Streptococcus, Staphylococcus, Mycoplasma pneumonia, Salmonella, Brucella, Mycobacterium leprae, Borrelia, Chlamydia pneumonia, and Yersinia enterocolitica.

Mécanismes :

Présence du microorganisme dans la peau

Action des toxines

Activation du complément médiée par des complexes immuns.

« Herxheimer » like

Urticaire : arguments pour évoquer un phénomène allergique

- Urticaire aiguë isolée, survenant dans les heures ou jours après le début de la prise médicamenteuse
- Non allergique: **hypersensibilité non allergique**
- L'urticaire allergique
 - Est rarement isolée (angio-œdèmes, tachycardie, chute tensionnelle, signes respiratoires, signes digestifs...)
 - peut-être aiguë ou intermittente mais pas chronique
- Signes évocateurs d'urticaire allergique (anaphylaxie)
 - Récidive lors d'une nouvelle prise d'ATBQ
 - Intensité croissante des manifestations cliniques
 - **Délai COURT < 1 heure** entre prise ATBQ et le début des symptômes
 - **Résolution spontanée rapide** en quelques heures (<24 heures)



Qui tester ? comment tester ?

Type d'hypersensibilité	Intérêt des tests cutanés	Conditions des tests cutanés
HS type I: anaphylaxie	Oui	Prick tests/IDR (dilués si réaction sévère), lecture immédiate
HS type II: cytopénies	Non: généralement négatifs	-
HS type III: vascularite, glomérulonéphrite	Non: généralement négatifs	-
HS type IV: toxidermies non sévères (EMP, SDRIFFE, eczéma généralisé, PEAG, EPF)	Oui	Patch tests puis prick tests/IDR à lecture retardée (Sur les zones, EFP)
HS type IV: toxidermies sévères (SJS/NET, DRESS, PEAG sévères)	Oui mais VPP faible	Patch dilués, prick tests/IDR exceptionnels, équipes entraînées
HS non allergique: Urticaire non allergique	Non: toujours négatifs Seul intérêt: démontrer que le patient n'est pas allergique	-

Apport des tests cutanés

- Variable selon le médicament et la présentation clinique
- Optimal pour bêta-lactamines et curares
 - PENICILLINES : 70 % sensib, 97% spécif en prick/IDR
 - CEPHALOSPORINE en cause : 86% sensib prick/IDR
 - CURARES: 93% sensib, 97 % spécif prick/IDR

Anaphylaxie, les tests cutanés

- Objectifs : éliminer une réaction anaphylactique
 - **Prick tests et tests intradermiques (médicaments injectables uniquement)**
 - Lectures immédiates à 20 minutes
- Risques: réactions systémiques pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique
 - Effectués à l'hôpital
 - Proximité d'une réanimation
 - Équipes entraînées
- Pour les bêtalactamines:
 - Spécificité excellente de l'ordre de 97 à 99%
 - Sensibilité plus difficile à déterminer
 - Un test négatif n'élimine pas une allergie

Prick tests



Tests intradermiques



Référence: réintroduction de l'ATBQ testé négativement à dose thérapeutique en hospitalisation

Tests cutanés lecture immédiate



Anaphylaxie, démarche diagnostique

Entre 4 et 6 semaines après l'épisode aigu (risque de faux négatifs)
Arrêt des antihistaminiques, anxiolytiques au moins 5 jours avant les tests.
En milieu hospitalier

Clinique

(délai début symptômes/exposition à l'allergène)



Biologie

en phase aiguë
(tryptase)

Histamine plasmatique



Exploration allergologique

Prick tests/IDR si négatifs
Réintroduction en hospitalisation

Toxidermie, les tests cutanés

- Objectifs: reproduire expérimentalement la toxidermie de façon localisée lors du contact de la peau avec l'allergène
- Tests:
 - **Patch tests**: antibiotiques dilués dans vaseline (10 ou 30%) ou sérum physiologique
 - Déposés sur chambres de tests et appliqués sur le dos **sur peau saine**
 - Laissés en place 48h, puis lectures à 48h et 96 h
 - Si négatifs **tests intradermiques** avec lectures tardives (48 et 96h)
- Risques: réactivation de toxidermies
- Pour les bêtalactamines:
 - VPN des patch tests 95,2% pour les bêta-lactamines et à 98.3% pour l'amoxicilline
 - Sensibilité 60 à 100% pour les bêtalactamines tests fréquemment positifs: cotrimoxazole, pristnamycine
 - VPN non connues pour les autres antibiotiques

Référence: réintroduction de l'ATBQ testé négativement à dose thérapeutique en hospitalisation

Patch tests



Tests intradermiques



Toxidermie, démarche diagnostique

Au moins 6 semaines après la guérison
En cas de DRESS ou atteinte sévère après disparition totale des lésions cutanées et/ou de l'hyperéosinophilie et des défaillances d'organes
En milieu hospitalier

Clinique (délai /imputabilité)



Biologie : pas
en routine

Test de prolifération des lymphocytes
Dosage des cytokines
Dosage IFN gamma



Exploration

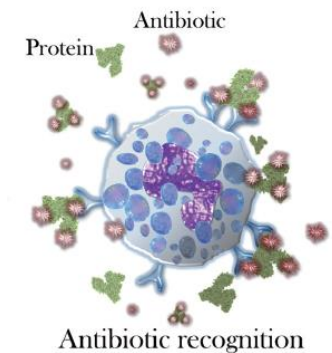
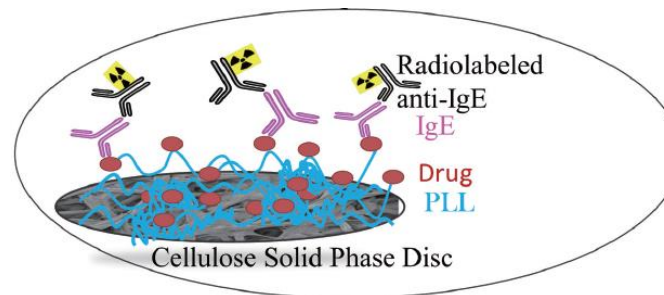
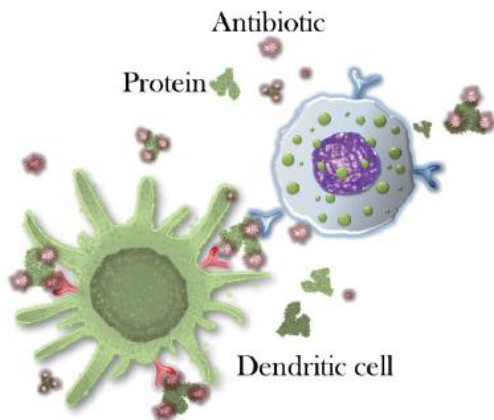
allergologique

Patch tests/IDR lectures
retardées
Réintroduction en
hospitalisation

Fiabilité des tests diagnostics in vitro

Group	Test		Drug	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Ref.
IR	Immunoassays	ImmunoCAP-FEIA RIA/RAST	Betalactams	0.0-50.0	83.3-100.0	33, 35, 44
			Betalactams	42.9-75.0	67.7-83.3	35, 41
			Quinolones	31.6-54.5	100.0	13, 48
	BAT		Betalactams	50.0-77.7	89.0-97.0	44, 54, 55
			Quinolones	36.0-79.2	88.0-98.0	13, 30, 59, 60
			Macrolides	77	-	61
	HRT		Betalactams (CLV)	55	85	63
NIR	LTT		Betalactams	58.0-88.8	85.0-100.0	32
			Quinolones	30	-	71
	ELISpot		Betalactams	13-91	95-100	32
	Other markers (cytokine release)		Betalactams	80	100	32

IR, immediate reactions; NIR, non-immediate reactions; RIA, radioimmunoassay; RAST, radioallergosorbent test; BAT, basophil activation test; HRT, histamine release test; LTT, lymphocyte transformation test; ELISpot, enzyme-linked immunosorbent spot; CLV, clavulanic acid.



Tests de réintroduction médicamenteuse

- Test de provocation / médicament suspect
 - « vouloir démontrer l'allergie »
 - *double aveugle*
- Test d'introduction / d'une alternative
 - « préférer contourner »
 - *double aveugle*
- Test d'induction de tolérance du médicament
 - « vouloir forcer »
 - = désensibilisation/accoutumance

Accoutumance, induction d'une tolérance

- Initialement développée dans les HSI type I médiée par les IgE
- Objectif: **induire une tolérance** au médicament sans manifestations cliniques secondaires (en diminuant le nombre de récepteurs aux IgE sur les mastocytes)
- Quels patients?
 - Allergie prouvée à un ATBQ donné
 - Et nécessité de cet ATBQ
- Méthodes: induire une tolérance par l'administration à doses **croissantes et successives** de l'allergène incriminé jusqu'à la dose thérapeutique souhaitée
- A réitérer lors d'une nouvelle administration à distance
- Conditions : en hospitalisation, personnel formé entraîné à prendre en charge les réactions anaphylactiques

Algorithme Accoutumance HSI

- si TC négatifs et réaction légère
 - perfusion du traitement +/- prémédication
- si TC négatifs et réaction modérée-sévère
 - accoutumance
- si TC positifs
 - accoutumance

Indications Accoutumance HSR

- Réaction HSR :
 - desquamation, bulles... :
= éviction du traitement
- Accoutumance pour HS retardées :
 - exanthèmes non compliqués
 - éruption pigmentée fixe

Qui accoutumer ?

- Drug therapy is essential
- Drug is irreplaceable, more effective than alternatives, or it has a unique mechanism
- Unavailability of a non-cross-reacting drug
- Previous reaction is well documented and not severe, for example maculopapular exanthem or fixed drug eruption; preferably, the mechanism is known after allergologic workup
- Potential benefits outweigh the potential risks

Contre indication à l'accoutumance

Absolute

- Severe or life-threatening drug-induced diseases like SJS/TEN, DHS/DIHS/DRESS, cutaneous or systemic vasculitis, severe mucosal ulcerations
- Drug-induced autoimmune disorders
- Drug-induced severe general symptoms, such as drug fever, arthritis, generalized lymphadenopathy
- Drug-induced organ involvement, such as hepatitis, nephritis, pneumonitis, or cytopenias, or severe eosinophilia

Relative (only after careful consideration)

- AGEP
- Underlying autoimmune disorders
- Pre-existing severe renal or hepatic impairment
- Severe cardiac disease/hemodynamically unstable patient
- Simultaneous treatment with potentially interfering drugs

PROTOCOLE ACCOUTUMANCE PENICILLINE PER OS

Cernadas. ALLERGY 2010

Dose à atteindre : 800 mg

Solution 1 : 0,5 mg/ml

Solution 2 : 5 mg/ml

Solution 3 : 50 mg/ml

Prémédication : 20 min avant accoutumance

Hydroxyzine 25 mg per os ou IV

Ranitidine 50 mg IV

Corticoides non systématiques (cf protocoles chimio)

Arrêt Béta-bloquants 24 h avant accoutumance

Démarrage : 1/10 000-1/100 dose thérap

Si anaphylaxie sévère : dose départ

1/1000 000-1/10 000 dose thérapeutique

Nombre de steps : normalement > 10

Intervalle entre les doses : de 15 min à 2 h

Step	Solution	dose ml	dose mg	dose cumulative mg
1	1	0,10	0,05	0,050
2	1	0,20	0,10	0,150
3	1	0,40	0,20	0,350
4	1	0,80	0,40	0,750
5	1	1,60	0,80	1,550
6	1	3,20	1,60	3,150
7	1	6,40	3,20	6,350
8	2	1,20	6,00	12,350
9	2	2,40	12,00	24,350
10	2	5,00	25,00	49,350
11	3	1,00	50,00	100,000
12	3	2,00	100,00	200,000
13	3	4	200,00	400,000
14	3	8	400,00	800,000

Cernadas. Allergy 2010

PROTOCOLE ACCOUTUMANCE PENICILLINE IV

Cernadas. ALLERGY 2010

Dose cible : 1000 mg en perfusion IV continue

Solution 1 : 0,01 mg/ml

Solution 2 : 0,1 mg/ml

Solution 3 : 10 mg/ml

Prémédication : 20 min avant accoutumance

Hydroxyzine 25 mg per os ou IV

Ranitidine 50 mg IV

Corticoides non systématiques (cf protocoles chimio)

Arrêt Béta-bloquants 24 h avant accoutumance

Step	Solution	débit ml/h	dose cumulative mg
1	1	6,00	0,015
2	1	12,00	0,045
3	1	24,00	0,105
4	2	50,00	0,230
5	2	10,00	0,480
6	2	20,00	1,000
7	2	40,00	2,000
8	2	80,00	4,000
9	2	160,00	8,000
10	2	3,00	15,000
11	3	6,00	30,000
12	3	12,00	60,000
13	3	25	123,000
14	3	50	250,000
15	3	100	500,000
16	3	200	1000,000

Protocoles d'accoutumance possibles pour tous les médicaments du Vidal

Medication	Concentration, mg/mL	Infusion Time	Interval Between Doses	Time to Complete	Dose Range, mg	Level of Evidence ^a	Final Dose
Ampicillin [33] IV	Not reported	Not reported	20 min	6 h	0.05–2000	IV	2000 mg
Cefepime [34] IV	0.04 2 20	5 min	15 min	4 h	0.032–2000	III	2000 mg
Ceftazidime [35] IV	0.1 1 2	15 min	15 min	2 d	0.025–2.5 6–307 0.5–586	I	Various
Ciprofloxacin [36] IV	0.1 1 2	10 min 20 min last dose	15 min		0.1–0.8 0.16–0.64 0.6–120	II	400 mg
Clarithromycin [37] oral	0.05 0.5 5 50	NA	15 min	5 h	0.005–0.2 0.4–3.2 6–24 50–500	III	500 mg
Clindamycin [38] oral	NA	NA	8 h	7 d	20–600	II	600 mg
Daptomycin [39] IV	Not reported	15 min	30 min	3 h	0.00035–350	II	350 mg
Imipenem [40] IV	0.0001 0.001 0.01 0.1 1	30 min	30 min	4 h	0.0003 0.01–0.03 0.1–0.3 1–3 10–21	II	1000 mg/d

Protocoles d'accoutumance possibles pour tous les médicaments du Vidal

Medication	Concentration, mg/mL	Infusion Time	Interval Between Doses	Time to Complete	Dose Range, mg	Level of Evidence ^a	Final Dose
Linezolid [41] oral	0.018–1.5	NA	30		0.0366–400	II	600 mg
Meropenem [42] IV	0.00008–20	20 min	20 min	5 h	0.004–1000	III	1000 mg
Penicillin [43] IV	0.1 1 10 100 1000	Unknown	15 min 30 min after last dose	9 h	0.01–0.08 0.16–0.64 1.2–4.8 10–80 160–640	I	1000 mg IV
Penicillin [43] oral	0.5 5 50	NA	15 min 30 min after last dose	4 h	0.05–3.2 6–24 50–400	I	1000 mg IV
TMP/SMX [43] oral	40 TMP/200 SMX per 5 mL	NA	1 h	5 h	0.04/0.02–160/800	I	160 mg/800 mg
Tobramycin [44] IV	0.0005–0.8	20 min	30 min	8 h	0.001–16	II	80 mg
Vancomycin [12] IV rapid	0.0002–2	Various	Continuous	4 h	0.02–500	I	Usual dose over 2 h
Vancomycin [12] IV slow	0.001–4	5 h	5 h	3 d	0.5–1000	I	1000 mg

Expérience dans le VIH avec le cotrimoxazole

Méta analyse de 3 études chez 268 PVVIH adultes

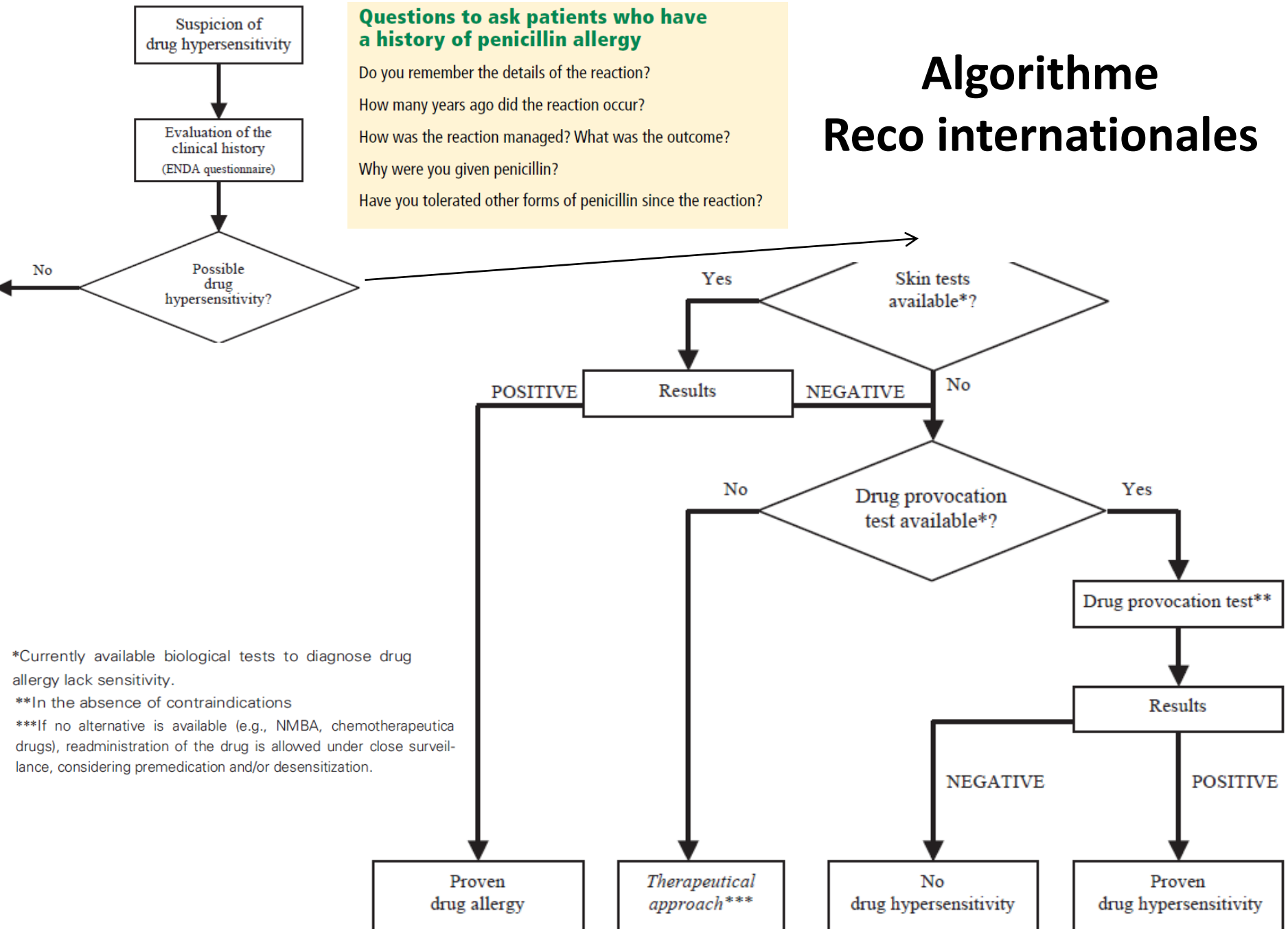
44,4 à 79,4% de PVVIH encore traités par cotri à 6 mois

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Discontinuation before completion of 6 month follow up	3	268	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.64 [0.45, 0.91]
2 Presence of any hypersensitivity reactions after introduction of cotrimoxazole	3	268	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.51 [0.36, 0.73]
3 Presence of fever after reintroduction of cotrimoxazole	2	250	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.41 [0.20, 0.83]
4 Presence of cutaneous reactions (rashes, hives, exthanems and erythema) after reintroduction	2	250	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.88 [0.51, 1.53]
5 Presence of hypersensitivity event requiring hospitalization	3	268	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	2.23 [0.09, 52.54]

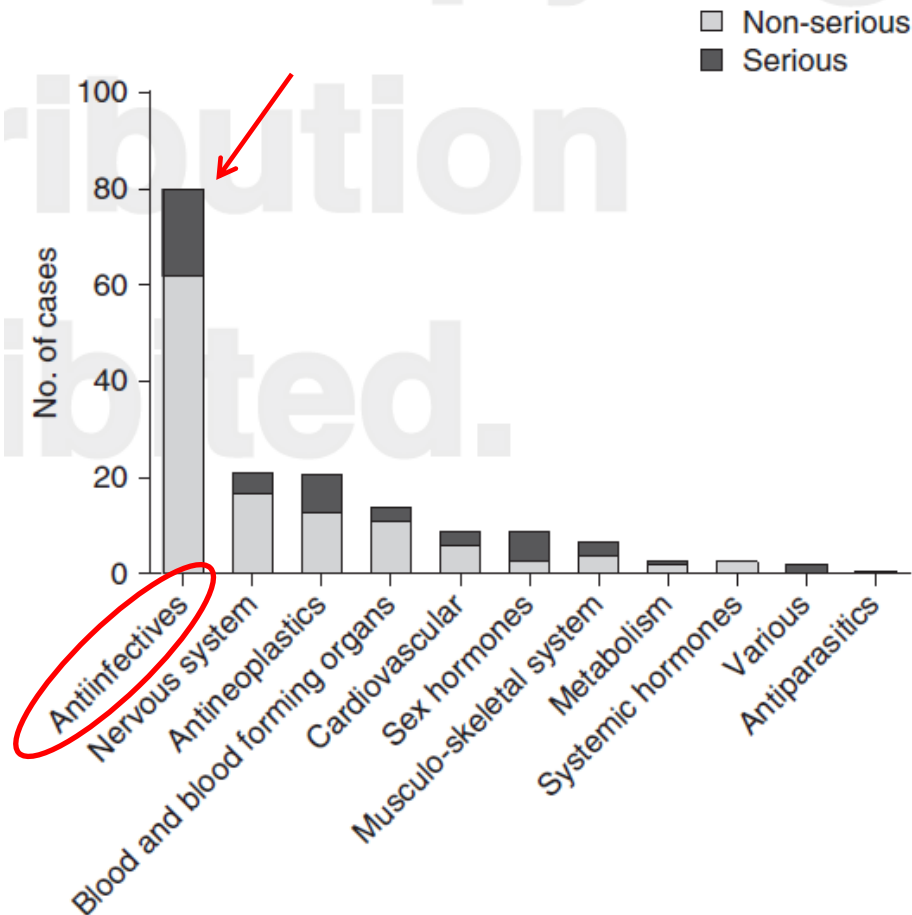
Algorithme Reco internationales

Questions to ask patients who have a history of penicillin allergy

Do you remember the details of the reaction?
How many years ago did the reaction occur?
How was the reaction managed? What was the outcome?
Why were you given penicillin?
Have you tolerated other forms of penicillin since the reaction?



Fièvre médicamenteuse = antibiotiques ++



Drugs	Chi-squared	PRR (95% CI)
Anti-infectives		
<i>Antibacterials</i>		
Classes		
Aminoglycosides	25.3	5.6 (2.9, 11.0)
β -lactams	14.2	2.2 (1.5, 3.4)
Glycopeptides	14.3	4.7 (2.1, 10.6)
Streptogramins	4.1	3.1 (1.1, 9.1)
Subclasses		
Third-generation cephalosporins	27.2	4.4 (2.5, 7.8)
Molecules		
Amikacin	82.4	39.6 (23.6, 69.0)
Cefotaxime	11.0	5.5 (2.0, 15.3)
Ceftriaxone	21.0	5.4 (2.6, 11.3)
Ciprofloxacin	5.5	3.1 (1.2, 8.0)
Isoniazid	6.5	3.9 (1.4, 11.4)
Oxacillin	21.2	9.1 (3.6, 23.4)
Pristinamycin	4.1	3.1 (1.0, 9.1)
Rifampicin	11.0	4.0 (1.8, 9.2)
Cotrimoxazole	5.7	2.6 (1.2, 5.8)
Vancomycin	6.6	4.0 (1.4, 11.5)

Comment gérer une hépatotoxicité
aux antibiotiques ?

« Le foie est le centre du monde thérapeutique »

Le foie est le siège principal de la clairance des médicaments, de la biotransformation et de l'excrétion. Fréquence d'hépatotoxicité ~ 1 / 10.000 à 100.000 patients.

Les antibiotiques sont la cause la plus fréquente d'hépatite médicamenteuse après le paracétamol

Etude hépatites médicamenteuses aux US (n=890)

1. Anti-infectieux n=408
2. Phytothérapie, compléments alimentaires n=145
3. Agents à visée CV n=88
4. SNC n=82
5. Anticancéreux n=49
6. Antalgiques n=33
7. Immunomodulateurs n=27
8. Agents à visée endocrine n=20
9. Rhumatologique n=13
10. Gastrointestinale n=12

1. Amox-ac clav n=91
2. Isoniazide n=48
3. Nitrofurantoïne n=42
4. Bactrim n=31
5. Minocycline n=28
6. Cefazoline n=20
7. Azithromycine n=18
8. Ciprofloxacine n=16
9. Levofloxacine n=13
10. Diclofénac n=12

Hors paracétamol

Types de toxicité

L'hépatotoxicité peut être “prévisible” (dose-dépendante) ou “idiosyncrasique” , rare et imprévisible.

L'hépatotoxicité peut être immuno-allergique (fièvre, rash, éosinophilie et autoAc)

Facteurs prédisposant:

1/ liés aux médicaments: formation d'un métabolite réactif *via* les CYPs.

Exemple le paracétamol

2/ Facteurs liés aux patients: hépatopathie virale, alcoolique, liée à l'obésité, jeûne, dénutrition. Rarement facteurs génétiques: polymorphismes dans différents gènes (CYPs, glutathion S-transférases, HLA...)

Formes biologiques, histologiques et mécanismes variés

Cytolyse, cholestase et stéatose

Hépatotoxicité

- Hépatite cytolytique
 - Métabolisation / CYT, détoxification dépassée
ex : Nitrofurane, (INH, PZA)
- Hépatite cholestatique
 - Inhibition des transporteurs actifs de l'acide bilBSEP ou MRP2
ex : Clavulanate, pénicilline, Céphalosporine, cotrimoxazole
- Hépatite mixte
- Stéatose hépatique
 - Inhibition de la bêta-oxydation, cytopathie mitochondriale
ex : Linézolide, tétracyclines IV



Hépatotoxicité en pratique

Bilan systématique

Diagnostic d'élimination , interrogatoire (alcool, jeune, hépatopathie, cardiopathie...)

- VHA (IgM VHA), VHB (AgHBs, IgM antiHBc) , VHC (Ac antiVHC +/- PCR-VHC), VHD (Ac antiVHD si AgHBs +), VHE (Ac antiVHE), CMV (IgM anti-CMV ou AgCMV), EBV (anti-VCA IgG et IgM), PCR Herpès
- TP, facteur V
- Echographie hépato-biliaire (pathologie tumorale, thrombose vasculaire, pathologie biliaire, hépatopathie chronique).

Les différents types d'atteintes en fonction de la biologie

les atteintes cytolytiques = $ALAT > 3N$ & $ALAT/PAL > 5$ (en xN)

les atteintes cholestatiques = $PAL > 2N$ & $ALAT/PAL < 2$ (en xN)

les atteintes mixtes = $ALAT > 3N$ & $PAL > 2N$ & $ALAT/ALL > 2$ (en xN)

La dysfonction cellulaire est grave si ALAT et la bilirubine sont élevées

Hépatotoxicité possible même à distance de la prise

Evolution chronique possible

Comment gérer une néphrotoxicité
aux antibiotiques ?

IRA médicamenteuses

Facteurs de risque

Pathologie

Patient

Age > 65 ans

Sexe féminin

Maladie rénale chronique

Comorbidités avec risque rénal: cancer,
VIH, diabète, cirrhose, cardiopathies

Infection

Déshydratation extracellulaire

Défaillance hémodynamique

Médicament

Néphrotoxicité intrinsèque

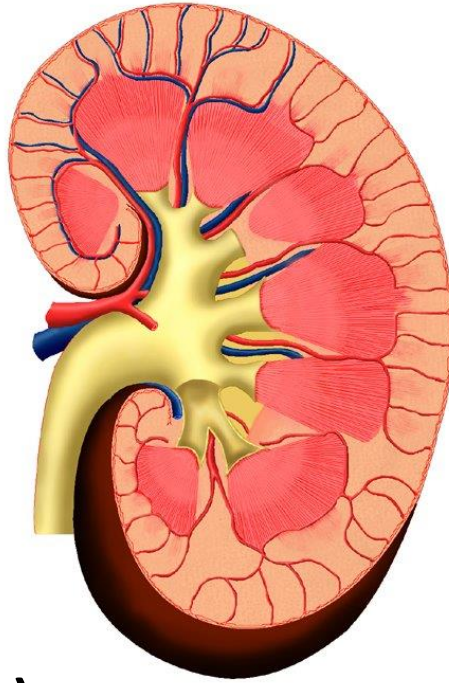
Surdosage

Prise prolongée/itérative

Utilisation rapprochée/simultanée de
plusieurs néphrotoxiques

Interaction sur les transports au niveau
de la CTP, accumulation intracellulaire

IRA et anti-infectieux



Tubulopathie/NTA

aminosides, vancomycine,
(amphotéricine B, ténofovir, adéfovir)

Obstruction intratubulaire

quinolones, amoxicilline,
Sulfadiazine, cotrimoxazole,
(indinavir, acyclovir, foscanet)

(Post-rénales)

(lithiases obstructives)

atazanavir

Néphrite interstitielle aigue

β -lactamines, rifampicine, erythromycine
FQ-ciprofloxacine, vancomycine
(abacavir, atazanavir)

IRA médicamenteuses

Approche diagnostique

- Chronologie exposition(s) médicamenteuse(s)/IRA
- Signes généraux/extrarénaux:
 - Etat d'hydratation
 - Syndrome polyuro-polydypsique
 - Signes immuno-allergiques systémiques : peau, articulations, anomalies hépatiques
- Anomalies Biologiques
 - Critères d'IRA organique
 - Tubulopathie proximale/ Fanconi complet
 - Hypomagnésémie
- Dosages plasmatiques des médicaments
- Echographie rénale

IRA médicamenteuses

Marqueurs biologiques

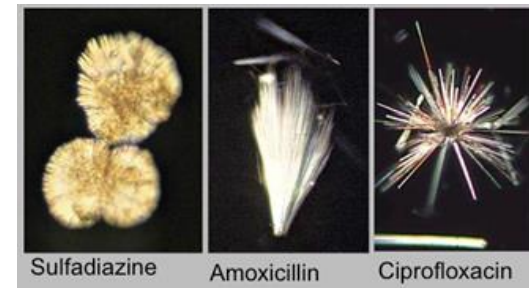
Protéinurie,

Leucocyturie, éosinophilurie

- Néphrites interstielles aiguës : *Se* 63-90%, *Sp* : 50-94%
- Disparition rapide à l'arrêt du médicament (3 jours)
- $\Delta c \neq$: infections urinaires, GN extracapillaires, embols de cholestérol....

Cristallurie

- Conditions pré-analytiques : urines T° ambiantes analysées < 2h après le recueil;
- Morphologie typique et/ou microscopie infra-rouge
- Disparition parfois très rapide à l'arrêt du médicaments



IRA médicamenteuses

Intérêt de la PBR

Intérêt de l'histologie rénale

- Chronologie et/ou présentation sémiologique atypique
- Imputabilité confondante médicaments/pathologie
- Médicaments d'utilisation récente
- Discussion thérapeutique spécifique : NIA et corticothérapie
- Evolution atypique: récupération incomplète, protéinurie persistante

Histologie rénale

- Si absence d'amélioration à 5-7j d'arrêt du médicament suspect
- Infiltration interstitiel polymorphe + lésions de tubulite
- NIA : 1^{ère} cause de NIA granulomateuse
- Importance pronostic : fibrose interstitielle

Intérêt de la corticothérapie

- A la phase précoce
- Poursuite si amélioration dans les 4 premières semaines
- 3 mois au total

Néphrotoxicité en pratique

- Atteinte tubulo-intersticielle +++
 - Nécrose tubulaire aigue; toxique
 - Dans la première semaine
 - // surdosage, déshydratation, coprescriptions néphrotoxiques
 - Colistine, AMG, vancomycine
 - Néphrite intersticielle; immuno-allergique
 - J7-J21
 - Signes immuno-allergiques associés, leucocyturie, éosinurie
 - BL, rifampicine, cotrimoxazole, fluoroquinolones, nitrofuranes
 - Cristallurie, « une épidémie »
 - Dans la première semaine
 - // surdosage, vitesse de perfusion
 - Amoxicilline++, cotrimoxazole, ciprofloxacin
- Atteinte glomérulaire
 - Glomérulonéphrie post-infectieuse jusqu'à preuve du contraire



Pas plus de 2g par perfusion
Reco endocardites CE 2015!
Générique d'amoxicilline??

Néphrotoxicité en pratique

- Indication de la PBR
 - En cas de doute médicament vs autre
 - Possible intérêt des corticoïdes pour limiter le risque de fibrose
- Attention aux AINS
- Attention aux interactions entre macrolides et anticalcineurines
- Attention aux AMG chez les patients myélomateux
- Test de réintroduction ?
 - Dépend des équipes, en théorie CI mais HS type II ou III
 - Nécessite une bonne évaluation du bénéfice/risque
 - Réalisation en hospitalisation
 - Monitoring de la créatinine pendant 10 jours

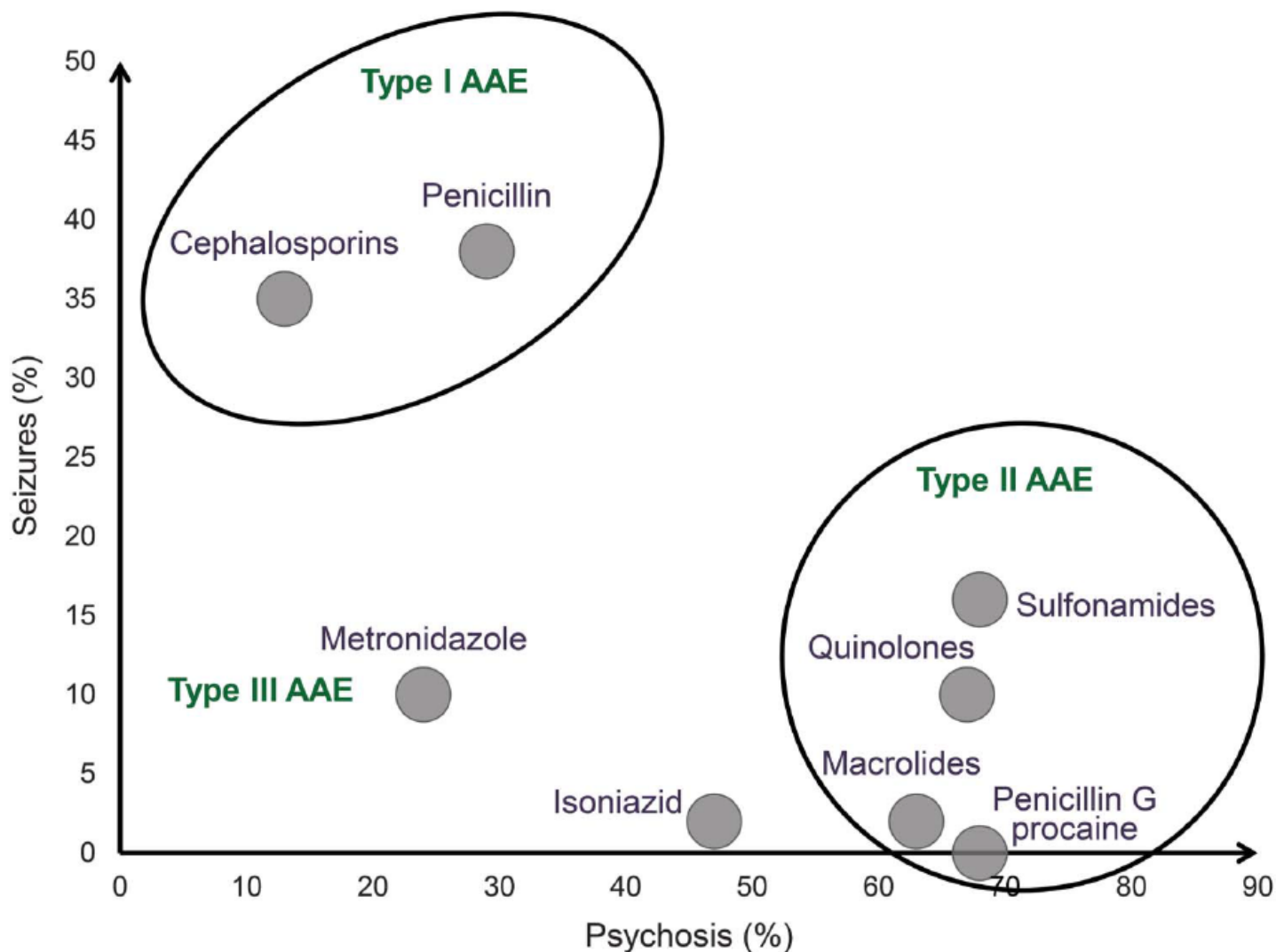
Néphrotoxicité en synthèse

Presque tout se joue avant....

- Evaluation du risque néphrotoxique patient/médicament
- Anticiper/prévenir les cumuls
- Mesures préventives pré-, per-, post-TTT
- Monitoring pré-, per, post TTT hydratation/créatininémie/ bilan ionique
- Dès l'installation de l'IRA
 - Évaluer le bénéfice/risque du maintien d'un traitement à potentiel néphrotoxique
 - Dosages plasmatiques....
- Appréciation de la récupération rénale
- Recours large à l'histologie rénale

Comment gérer une neurotoxicité
aux antibiotiques ?

Neurotoxicité des antibiotiques



Typologie des encéphalopathies associées aux antibiotiques ?

- Type 1
 - myoclonies, convulsions, anomalies EEG, anomalies IRM
 - Apparition en qq jours, résolution en qq jours
 - Physiopathologie : inhibition de la transmission synaptique, affinité compétitive (péni) ou non (céphalo) / récepteur GABA,
- Type 2
 - Confusion, « psychose », anomalies EEG rares, anomalies IRM normales
 - Apparition en qq jours, résolution en qq jours
 - Récepteur D2 de la dopamine, et NMDA du glutamate
- Type 3
 - Syndrome cérébelleux, convulsions rares, anomalies EEG rares, anomalies IRM omniprésentes
 - Apparition en qq semaines, résolution en qq semaines
 - Physiopathologie : œdème vasogénique et cytotoxique, formation de radicaux libres, altération du métabolisme de la thiamine

Neuropathies périphériques : linézolide, colistine, nitrofuranes, (INH)

Caractéristiques des patients présentant une encéphalite aux ATB

	No. of reports	Median (range) age, y	Men, n (%)	Renal insufficiency, n (%)	Hepatic dysfunction, n (%)	Psychiatric history, n (%)
Penicillins	72	41 (4-87)	40 (56)	12 (17)	0 (0)	2 (3)
Penicillin G procaine	34	28 (11-75)	20 (59)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Penicillin	24	53 (10-84)	15 (63)	7 (29)	0 (0)	0 (0)
Other	14	52 (4-87)	5 (36)	5 (36)	0 (0)	2 (14)
Cephalosporins	69	65 (8-88)	35 (54)	50 (72)	2 (3)	2 (3)
Cefepime	33	70 (14-86)	16 (55)	23 (70)	2 (6)	1 (3)
Ceftazidime	12	71 (34-80)	7 (58)	11 (92)	0 (0)	0 (0)
Other	24	61 (8-88)	12 (50)	16 (67)	0 (0)	1 (4)
Antimycobacterials	65	40 (14-80)	40 (62)	8 (12)	1 (2)	4 (6)
Isoniazid	49	43 (14-80)	30 (61)	8 (16)	1 (2)	4 (8)
Other	16	32 (15-60)	10 (63)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Quinolones	63	57 (<1-89)	27 (43)	14 (22)	0 (0)	9 (14)
Ciprofloxacin	26	55 (<1-88)	13 (50)	8 (31)	0 (0)	2 (8)
Ofloxacin	11	50 (5-75)	2 (18)	0 (0)	0 (0)	5 (45)
Other	26	61 (17-89)	12 (46)	6 (23)	0 (0)	2 (8)
Macrolides	54	51 (3-94)	32 (59)	4 (7)	2 (4)	11 (20)
Clarithromycin	44	51 (3-94)	23 (52)	2 (5)	0 (0)	10 (23)
Other	10	53 (4-81)	9 (90)	2 (20)	2 (20)	1 (10)
Metronidazole	29	48 (19-75)	19 (66)	1 (3)	4 (14)	0 (0)
Sulfonamides	19	54 (19-88)	11 (58)	4 (21)	0 (0)	3 (16)
Trimethoprim-sulfamethoxazole	15	55 (19-88)	8 (53)	4 (27)	0 (0)	3 (20)
Other	4	36 (23-55)	3 (75)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Caractéristiques des patients présentant une encéphalite aux ATB

	Psychosis, n (%)	Seizure, n (%)	Nonconvulsive seizures, n (%) ^a	Myoclonus, n (%)	Cerebellar, n (%)	Median (range) days to toxicity	Median (range) days to resolution
Penicillins	40 (56)	11 (15)	0 (0)	19 (26)	0 (0)	1 (1-69)	1 (1-25)
Penicillin G procaine	23 (68)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1-69)	1 (1-2)
Penicillin	7 (29)	9 (38)	0 (0)	17 (71)	0 (0)	2 (1-8)	2 (1-8)
Other	10 (71)	2 (14)	0 (0)	2 (14)	1 (7)	2 (1-23)	3 (1-25)
Cephalosporins	9 (13)	24 (35)	13 (54)	28 (41)	0 (0)	3 (1-28)	3 (1-72)
Cefepime	1 (3)	10 (30)	6 (60)	11 (33)	0 (0)	4 (1-28)	2 (1-72)
Ceftazidime	2 (17)	6 (50)	4 (67)	6 (50)	0 (0)	4 (1-25)	4 (2-7)
Other	6 (25)	8 (33)	3 (38)	11 (46)	0 (0)	3 (1-7)	3 (1-47)
Antimycobacterials	30 (46)	2 (3)	0 (0)	1 (2)	4 (6)	14 (1-360)	5 (1-180)
Isoniazid	23 (47)	1 (2)	0 (0)	1 (2)	3 (6)	21 (1-360)	5 (1-180)
Other	7 (44)	1 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (6)	7 (1-180)	10 (2-60)
Quinolones	42 (67)	6 (10)	2 (33)	6 (10)	2 (3)	2 (1-10)	3 (1-20)
Ciprofloxacin	17 (65)	3 (12)	1 (33)	4 (15)	0 (0)	2 (1-8)	4 (1-14)
Ofloxacin	7 (64)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1-3)	2 (1-20)
Other	18 (69)	3 (12)	1 (33)	2 (8)	2 (8)	2 (1-10)	3 (1-15)
Macrolides	34 (63)	1 (2)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	2 (1-10)	3 (1-30)
Clarithromycin	26 (59)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	3 (1-10)	3 (1-30)
Other	8 (80)	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1-7)	4 (1-21)
Metronidazole	7 (24)	3 (10)	0 (0)	0 (0)	14 (48)	19 (1-180)	13 (1-365)
Sulfonamides	13 (68)	3 (16)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1-16)	2 (1-5)
Trimethoprim-sulfamethoxazole	10 (67)	2 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1-16)	1 (1-5)
Other	3 (75)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9 (2-15)	5 (4-5)

Convulsions

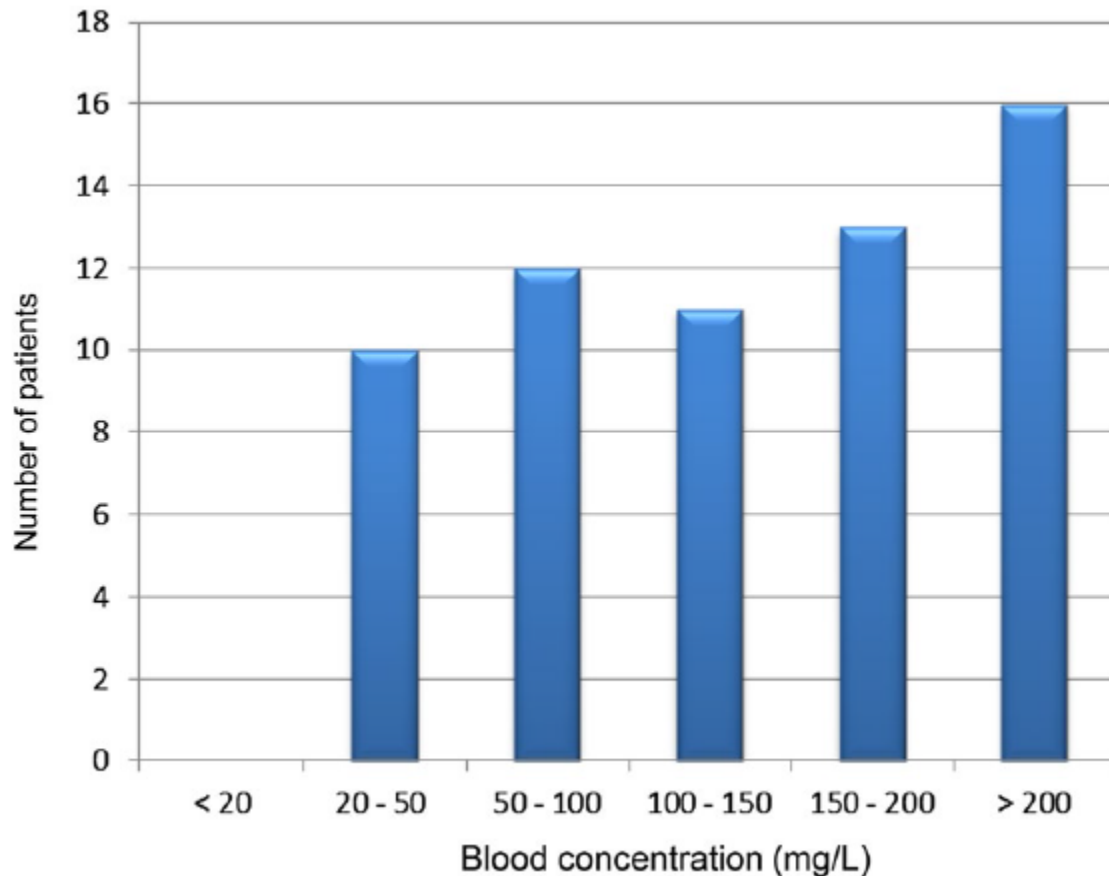
Céfépime ++



Table 3 Characteristics of 100 ICU patients receiving intravenous (IV) cefepime

	Cefepime neurotoxicity n = 15	Rest of cohort n = 85	P value
Age, years, mean	69	66	0.16
Male gender, n (%)	11 (73)	50 (59)	0.39
Acute kidney injury, n (%)	13 (87)	64 (75)	0.51
Chronic kidney disease, n (%)	10 (67)	30 (35)	0.042
Hemodialysis, n (%)	4 (27)	28 (33)	0.77
Peak creatinine, median (IQR)	2.8 (1.7-3.1)*	2.3 (1.5-3)	0.36
Nadir eGFR, median (IQR)	22.5 (20.8-34.3)	27.5 (18-45)	0.53
Mean daily cefepime dose, g, median (IQR)	2.5 (1.7-4)*	2.5 (2-3.5)	0.66
Cefepime duration, days, median (IQR)	5 (4.8-7.3)*	7 (4-10)	0.26
Appropriate dose reduction for renal function, n (%)	4 (29)*	64 (75)	0.001

Attention au surdosage en réanimation, dans les endocardites et méningites



N=62, ICU

Cloxa 12g/j

Concentration cible 20-50 mg/L

Concentration plasmatique médiane : 134 [IQR 65-201]

84% de surdosage

22,6% d'effets secondaires

17,7% neurotoxicité : retard réveil, delirium

Association avec l'insuffisance rénale

Un « pot pourri » des autres effets indésirables ou des spécificités

- Myasthénie : contre indication des aminoglycosides, Fluoroquinolones, polymyxines et macrolides
- Toxocité musculaire de la daptomycine
- Hallucinations visuelles sous ertapénème
- Cefazoline et troubles de la coagulation
- Tétracyclines et hyperpigmentation, dépigmentation (mino), pneumonie d'hypersensibilité, pancréatite
- Cotrimoxazole et paucité des voies biliaires
- Oxazolidinone et myélosuppression, cytopathie mitochondrie
- Sel : fosfo : 14,4 mEq Na⁺/g (+ risque d'hypokaliémie (25%) vs Piperacilline 1,85 mEq Na⁺/g
- Et les fluoroquinolones...?

« Bonjour Docteur,

Depuis l'an 2000, je souffre des effets secondaires des quinolones.

*J'ai un peu tout eu : **rupture tendineuse, arthropathies, atteintes neurologiques centrales et périphériques. etc***

Comme beaucoup de gens, ma vie a été complètement détériorée par ces substances.

*En son temps j'avais fait une déclaration à l'AFSSAPS qui a été classée faute de preuves. Je me suis découragé de porter plainte, vu les frais à prévoir et les preuves à apporter. Je pense à mon voisin, qui y a laissé ses économies, et qui est en **invalidité pour 5 comprimés de Tavanic**.*

Pour la prescription j'ai eu surtout des problèmes après un traitement de 9 semaines en 2011.

C'est cette année-là que j'ai fait une déclaration. J'ai eu depuis cette année 1200 crises d'algies vasculaires de la face, en plus du reste.

*En fait, j'en ai pris en 2000 (**problème de vision ++ arthropathies**) , puis en 2004 avec corticoïdes (résultat: pancréatite aiguë, Arnold Chiari, acouphènes etc). Après 2001, cela été catastrophique.*

*S'il y a quelque chose à obtenir pour moi et pour les autres: volontiers. Et si ce **scandale des Quinolones** est mieux connu tant mieux. Car il y a beaucoup d'intrication en particulier avec la **maladie de Lyme** et les crypto-infections. Ces antibiotiques intra-cellulaires réveillent des formes kystiques qui engendrent des formes chroniques de Lyme. Pour moi : chlamydia p. Babesia EBV Etc. »*

FQ



U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting Your Health

Drug Safety Communications

FDA Drug Safety Communication

FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections; warns about disabling side effects that can occur together

[05-12-2016] The U.S. Food and Drug Administration is advising that the serious side effects associated with fluoroquinolone antibacterial drugs generally outweigh the benefits for patients with acute sinusitis, acute bronchitis, and uncomplicated urinary tract infections who have other treatment options. For patients with these conditions, fluoroquinolones should be reserved for those who do not have alternative treatment options.

An FDA safety review has shown that fluoroquinolones when used systemically (i.e. tablets, capsules, and injectable) are associated with disabling and potentially permanent serious side effects that can occur together. These side effects can involve the tendons, muscles, joints, nerves, and central nervous system.

Fluoroquinolones

- Enfants de moins de 16 ans : chélation Mg^{++} chondrocyte
- Neurotox
 - Récepteurs GABA Kong V et al. NZMJ 2009
- Myasthénie
- Tendinopathie
 - 2 à 6% des ruptures du tendon d'Achille attribuables aux FQ
 - FdR : AINS, IRC, greffe Van der Linden PD et al. Arch Intern Med 2003
- Allongement du QT
 - > 500 msec ou augmentation > 60 msec : incidence 5/10.000 PA, moxiflo x3,3 et cipro x2,2 (N=1838 cas / 605127 sujets) Khaliq et al. CID 2003
- FQ orales : chélation par les cations bivalents Lapi F et al. CID 2012
- Décollements de rétine, uvéite rapportés Etminan M et al. JAMA 2012
Hinkle DM et al. Cutan Ocul Tox 2012

Allergie et FQ

- Incidence des EI cutanés sous FQ : 0,5 à 3%
- Anaphylaxie Leone R et al. Drug safe 2003
 - Incidence variant entre 4 à 8%
 - Moxifloxacin le plus souvent en cause dans les atteintes graves Campi P et al. Curr Op Clin Immunol 2003
- Toxidermie Aranda A et al. Allergy 2011
 - Incidence non connue
 - Exanthème maculo-papuleux et photosensibilité très fréquents Roujeau JC et al. Immunol Allergy 2014
 - FQ = FdR de PEAG et toxidermie bulleuse Roujeau JC et al. NEJM 1995
 - ATCD d'allergie aux BL serait un FdR d'allergie aux FQ Blanca Lopez N et al. Clin Exp Allergy 2013

Les CRPV



20 - 40 Rue Leblanc
75908 Paris Cedex 15
Standard 01 56 09 20 00

DEPARTEMENT DE
PHARMACOLOGIE-
TOXICOLOGIE

CENTRE REGIONAL
DE PHARMACOVIGILANCE

Dr Agnès LILLO-LE LOUET
agnes.lillo-lelouet@aphp.fr
Tél. : 01 56 09 39 60

Dr Christine LE BELLER
christine.lebeller@aphp.fr
Tél. : 01 56 09 56 31

Attachés
Dr Virginie FULDA
virginie.fulda@aphp.fr
Dr Roya NILI
roya.asgari@aphp.fr
Dr Faustine VIDIL
faustine.vidil@aphp.fr

Tél. : 01 56 09 39 88
Télécopie : 01 56 09 56 67

Recherche Clinique
Isabelle GAUTIER

Secrétariat
Frederic Mac-Leod
Tél. : 01 56 09 39 91
Télécopie : 01 56 09 39 92

e.mail : crpv.hegp.egp@aphp.fr



Mme le Dr XXXX
Service de Médecine Interne

Paris, le 09/08/2017,

Cher Confrère,

Nous vous remercions de nous avoir déclaré des effets indésirables suspectés d'être dus à un médicament. Cette déclaration concerne Monsieur XX âgé de 78 ans (né le 02/04/1939) traité pour une bronchite par Augmentin 1gx3j du 25 avril au 1^{er} mai 2017 et qui a présenté à partir du 7 mai des urines foncées et un ictère. Lors de sa prise en charge aux urgences le 10/05/2017 la bilirubine est à 100 µM, les GGT à 4.8N, les PAL à 3.8N, ALAT à 4.3N. L'imagerie n'objective pas de dilatation des voies biliaires, les sérologies sont négatives et le bilan immunologique également. L'évolution est marquée par la poursuite de l'augmentation de la bilirubine jusqu'à 408 µmol/L. Un avis est demandé auprès du service d'hépatologie de l'hôpital Beaujon qui conclut à une probable hépatite médicamenteuse à l'Augmentin. Devant la stabilité de la bilirubine à 400 µM une PBH était prévue.

Cette observation a été prise en compte de manière anonyme dans la base de données nationale de pharmacovigilance et transmise à l'ANSM sous le numéro PB20170738. Vous trouverez ci-joint la fiche informatisée correspondante.

Le résumé des caractéristiques de l'Augmentin® (amoxicilline/acide clavulanique) mentionne un risque peu fréquent d'augmentation modérée et asymptomatique des ASAT, ALAT ou PAL et des cas d'hépatite, généralement cholestatique ou mixte ont été occasionnellement rapportés. L'atteinte hépatique est plus fréquente chez les hommes, chez les patients âgés et en cas de prescriptions répétées successives, lors d'un traitement de plus de 10 jours et en particulier pour des traitements supérieurs à 15 jours. Il semble qu'il y ait un lien entre l'atteinte hépatique et certains groupes HLA notamment DRB1*1501-DRB5*0101-DQB1*0602. Le délai de survenue après le début du traitement est de quelques jours à plus de 8 semaines (en moyenne 3 semaines) et survient souvent après son arrêt (quelques jours à 6 semaines). Les signes cliniques tels que fatigue, fièvre, nausée et douleurs abdominales, puis prurit et ictère sont assez fréquemment observés. Les symptômes, notamment l'ictère qui paraît constant, apparaissent au cours ou à la fin du traitement, mais peuvent survenir quelques semaines après l'arrêt de celui-ci. L'atteinte est probablement de cause immuno-allergique. L'examen histopathologique du foie met habituellement en évidence une cholestase centrolobulaire. L'évolution est généralement favorable mais l'évolution de l'atteinte hépatique cholestatique est souvent prolongée (4-24 semaines). Quelques cas extrêmement rares d'évolution fatale ont été observés. Selon Drugdex, Martindale et PUBMED, plus de cent cas d'hépatotoxicité imputés à amoxicilline-clavulanate ont été publiés. La réintroduction de l'association amoxicilline-clavulanate est contre-indiquée après une atteinte hépatique, mais celle d'amoxicilline seule est possible. [Reddy KR, et al. *Gastroenterology* 1989 // Ferrajolo C, et al. *Br J Clin Pharmacol* 2010 // Donaldson PT, et al. *J Hepatol* 2010. // Daly AK, Day CP. *Semin Liver Dis* 2009. // Hussaini SH, et al. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007].

Au total, chez ce patient, devant un bilan étiologique négatif, le rôle de l'Augmentin® est plausible. Afin de compléter le dossier et confirmer l'imputabilité de l'Augmentin®, nous vous remercions de nous transmettre les résultats de la ponction biopsique hépatique et de nous informer de l'évolution de ce patient.

Bien à vous,
Dr M. Danan

Dr C. Le Beller

Pour vous faire aider

Pour déclarer
4 critères sont obligatoires:

- Déclarant identifiable
- Patient identifiable
- Médicament(s) Suspect(s)
- Effet(s) Indésirable(s)

Comment déclarer ?

- « *C'est aussi simple qu'un coup de fil* »
- Document officiel : Formulaire de déclaration CERFA
- Autres fiches spécifiques
- Compte-rendu d'hospitalisation ou de consultation
- Courrier
- Téléphone avec validation écrite *a posteriori*
- e-mail
- Télédéclaration
- Visite / Déplacement sur site

Tous les supports sont possibles

Que doit-on déclarer ?

- Les effets indésirables graves:
 - Décès
 - Mise en Jeu du pronostic vital
 - Hospitalisation ou prolongation
 - Incapacité ou invalidité permanente
 - Anomalie ou malformation congénitale
 - « Autre situation médicale grave »
- Les effets indésirables inattendus (non listés dans la monographie)
- Les erreurs médicamenteuses
- Une suspicion d'effet indésirable.

Qui déclare ?

- Professionnels de santé
- Patients, leur famille, les associations de patients

Tout le monde peut
déclarer

A qui ?

- Autorités de santé/CRPV
- Laboratoires pharmaceutiques

Conclusion

- Balance bénéfice / risque de pollution
- Faire le tri des « allergies » à l'interrogatoire et prendre conscience des conséquences d'une « fausse déclaration » d'allergie
- Plus de 90% des allergies déclarées n'en sont pas et 80% des urticaires ne sont pas allergiques (++) satellite de l'infection)
- Tester les allergies, et inciter les équipes à le faire en cours d'hospitalisation
- Marge à gagner sur les épreuves d'accoutumance (à faire en équipe ++)
- Hépatotoxicité : cytolytique vs cholestatique vs stéatosique
- Néphrotoxicité : nécrose tubulaire vs néphrite intersticielle vs cristaux
- Neurotoxicité : convulsion vs psychose
- Importance des collaborateurs allergologues, pharmacologues, hépatologues, néphrologue, neurologues, pharmaco-vigilants; les intégrer à part entière dans l'équipe multidisciplinaire d'antibiothérapie