



Allergie aux antibiotiques, Méfions nous des étiquettes

F-Xavier Lescure

Service de maladies infectieuses et tropicales, hôpital Xavier Bichat – Claude Bernard

Inserm UMR 1137 équipe 5, université Paris Diderot, Sorbonne Paris cité

Objectif principal

« De-labeling » Désétiquetage



Plan

1. **Cascade de l'étiquette « allergique »**
2. **Conséquences de l'étiquette « allergique »**
3. **Rappel épidémiologique**
4. **Rappel biochimique**
5. **Rappel des classifications et gradations**
6. **Approches diagnostiques**
7. **Approches « thérapeutiques »**
8. **Multidisciplinarité**
9. **Contexte spécifique dans le stewardship ATB**
10. **Algorithme décisionnel**

1. Cascade de l'étiquette « allergique »

10 % d'allergies rapportées aux β -lactamines

→ 10% de réelles allergies

→ 10% d'hypersensibilités bloquantes

Macy E et al. J Allergy Clin Immunol 2013 & 2014

- Notion souvent floue d'allergie aux β -lactamines
- 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
- 80% des patients perdent leur sensibilité après 10 ans

Sullivan TJ et al. J Allergy Clin Immunol 1981

2. Conséquences de l'étiquette « allergique »

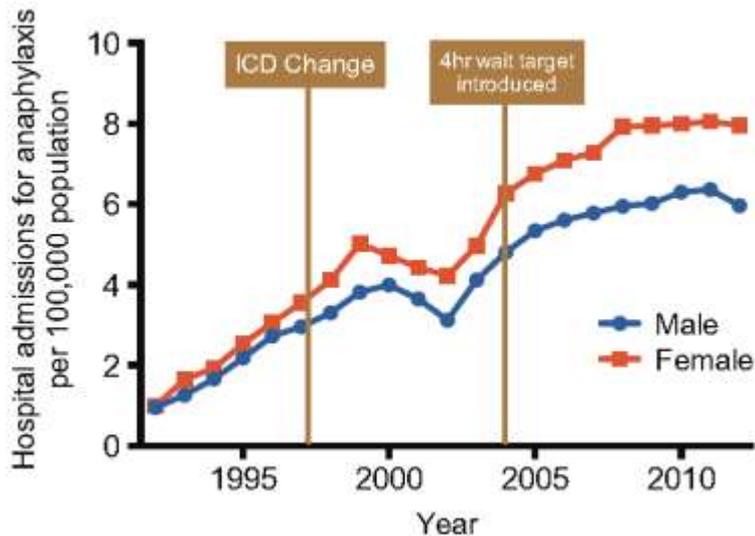
- **Pas forcément moins d'effets indésirables avec les alternatives**
 - ↗ d'effets secondaires avec les ATB alternatifs chez les patients "allergiques" vs BL / les patients non allergiques (x3)
 - Pas plus d'effets secondaires chez les patients "allergiques" ayant reçu des BL / ceux non "allergiques" MacFadden et al. CID 2016
- **Utilisation d'alternatives souvent plus « polluantes »**
 - Fluoroquinolones / BGN & clindamycine ou vancomycine / CGP Macy et al. JACI 2014
- **Perte de chance sur le pronostic de l'infection**
 - Moins souvent un traitement probabiliste adapté Blumenthal et al. Plos One 2016
 - Plus d'échec clinique sous traitement alternatif aux BL Jeffres et al. JACI 2016
- **Surmortalité dans les bactériémies à SASM**
 - Béta-lactamines vs vanco Turner et al. OFID 2018
- **Surmortalité en hématologie**
 - ↗ 40% mortalité à 30 jours Gary Huang. et al. CID 2018
- **Impact délétère aussi en antibioprophylaxie**
 - ↗ 50% du risque d'infection du site opératoire
 - céfazoline vs dalacine ou vancomicine Blumenthal et al. CID 2018

3. Rappels sur l'anaphylaxie

- **25% de la population générale a fait ou fera de l'urticaire**
- **80% des urticaires ne sont pas allergiques : virus, parasitoses, etc.**
- **Facteurs déclenchant des causes allergiques :**
 - pique/morsure – alimentaire - médicament
- **Facteurs de risque d'anaphylaxie**
 - Sexe féminin, menstruations
 - Age
 - IPP, bêta-bloquants, AINS
 - OH, THC
 - stress, effort physique



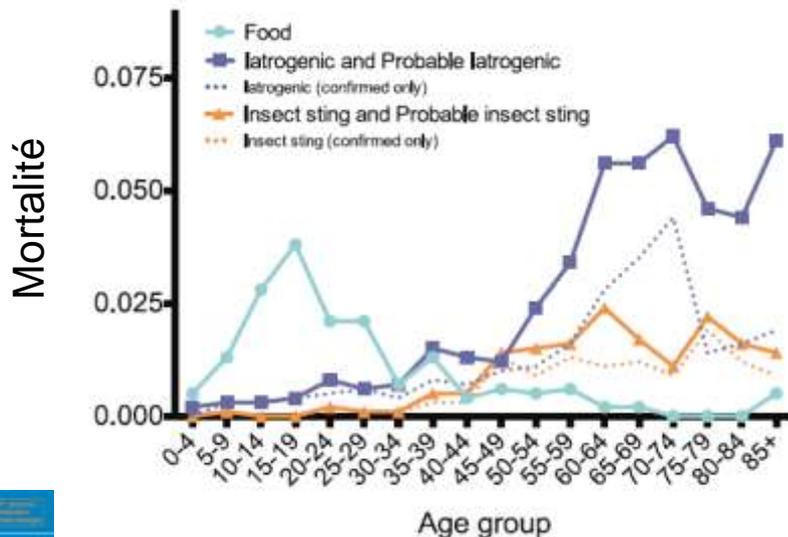
3. Rappels épidémiologiques



↗ 615 % du taux d'admission à l'hôpital entre 1992 et 2012

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

Turner PJ et al. JACI 2015



Les antibiotiques représentent la première cause de mortalité par anaphylaxie médicamenteuse

Liew et al. JACI 2009

4. Rappels biochimiques

les noyaux thiazolidine et β -lactame

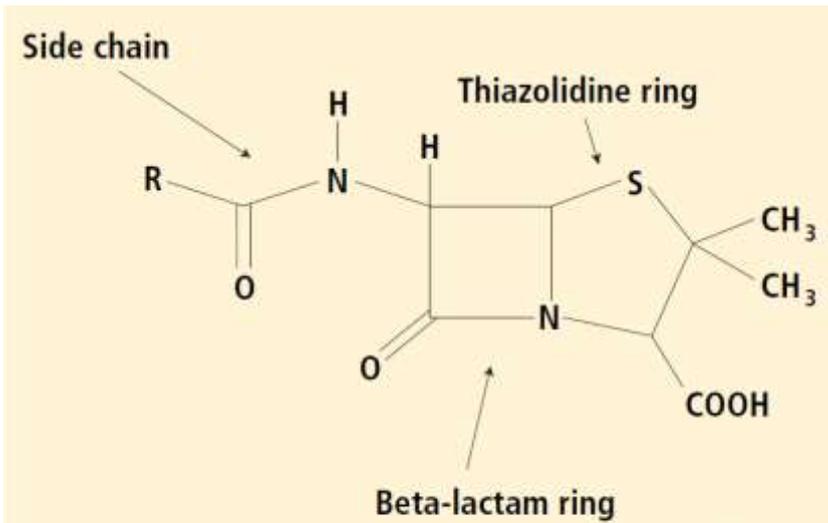
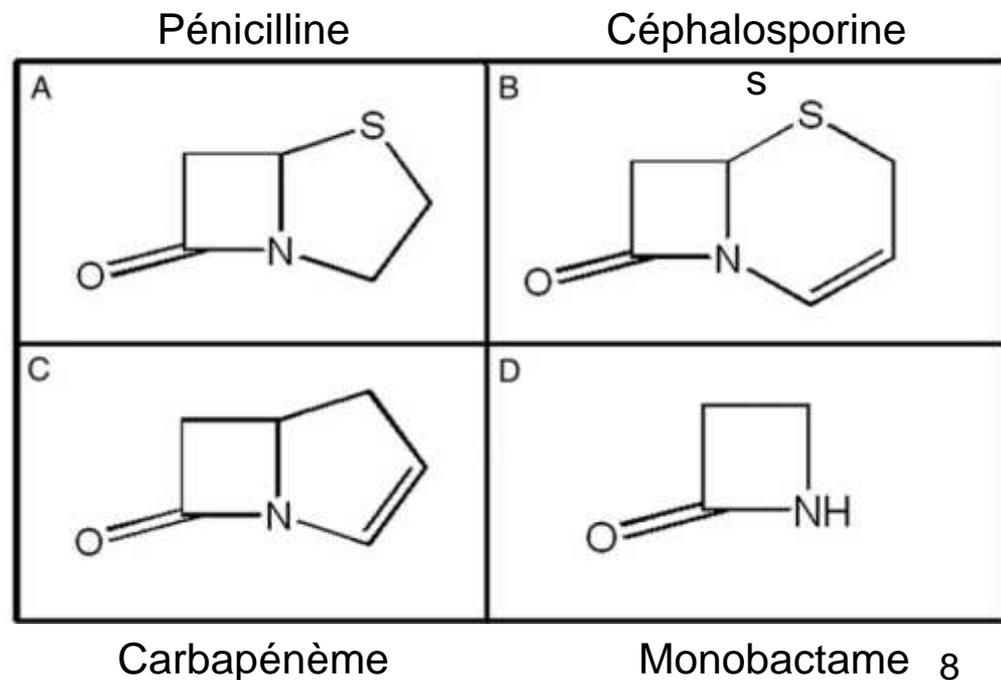


FIGURE 1. In a penicillin molecule, metabolites of the core ring structure, ie, the beta-lactam ring and the thiazolidine ring, can trigger immediate immunoglobulin E-mediated reactions. Reactions to the side chain may be responsible for cross-reactivity with other antibiotics.



4. Rappels biochimiques

Allergies croisées

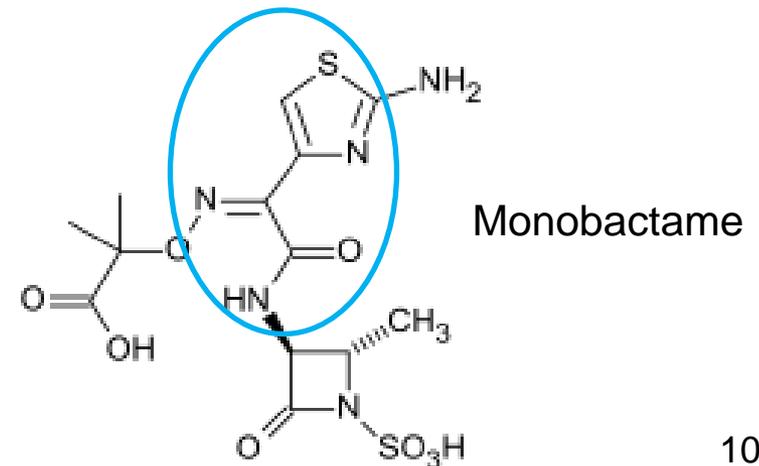
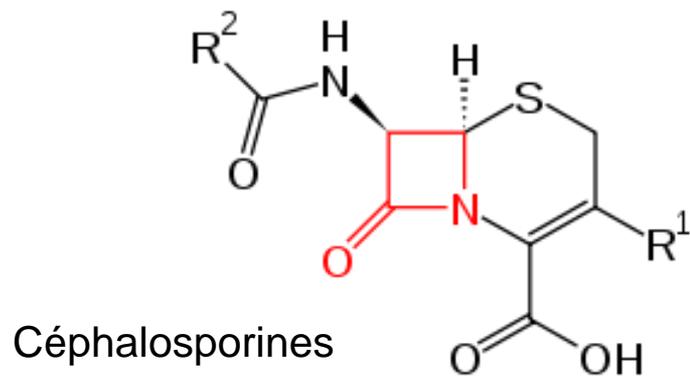
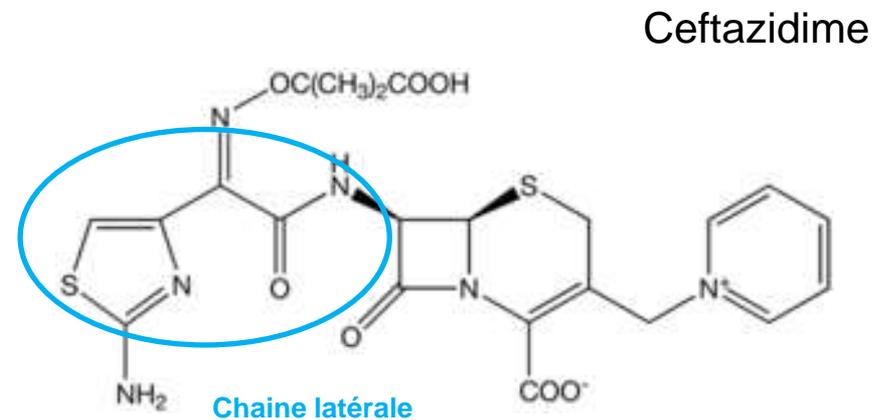
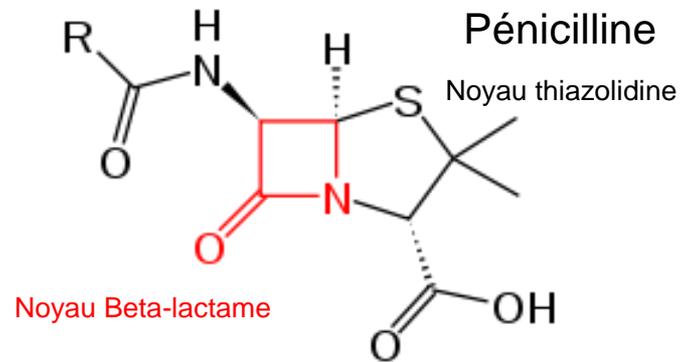
Cross-reactivity of penicillin with other beta-lactam antibiotics

Beta-lactam antibiotic	Cross-reactivity rate
Aminopenicillins	< 20%
Cephalosporins	3% (++) C3 ou C4G)
Monobactams ^a	0%
Carbapenems	< 1%

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

4. Rappels biochimiques

Monobactame et ceftazidime,
l'importance de la chaîne latérale



5. Rappel des classifications

Classification de Gell & Coombs

Type	Mécanisme	Délai apparition	Signes cliniques
Type I Hypersensibilité immédiate	IgE	< 1 heures	Urticaire superficielle Angio-œdème (urticaire profonde) Rhinite, conjonctivite Diarrhées Bronchospasme Choc anaphylactique
Type II Hypersensibilité par cytotoxicité	IgG, IgM	4 ^{ème} – 5 ^{ème} jour	Cytopénie Anémie hémolytique
Type III	Complexes immuns	15 ^{ème} au 21 ^{ème} jour	Alvéolite Vascularite Glomérulonéphrite Maladie sérique (fièvre, arthralgie, ADP, éruption)
Type IV Hypersensibilité retardée	LT	Qq heures à plusieurs semaines	Exanthème maculo-papuleux Nécrolyse épidermique toxique / SJS DRESS syndrome Pustulose exanthématique aiguë généralisée Erythème pigmentée fixe

5. Rappel des gradations dans le type I

Gradification de Ring & Messner

Grade	Peau-muqueuse	Gastro-intestinal	Respiratoire	Cardio-vasculaire
I	Erythème localisé ou généralisé Urticaire Œdème	Aucun	Aucun	Aucun
II	Idem	Nausées	Toux Dyspnée	Tachycardie > 30% ↘ PA s > 30%
III	+/-	Vomissements et/ou diarrhées	Bronchospasme Cyanose	Choc (PA s < 80 mm Hg et FC > 100/mn)
IV	+/-	+/-	Arrêt respiratoire	Arrêt circulatoire

5. Rappel des gradations dans le type IV

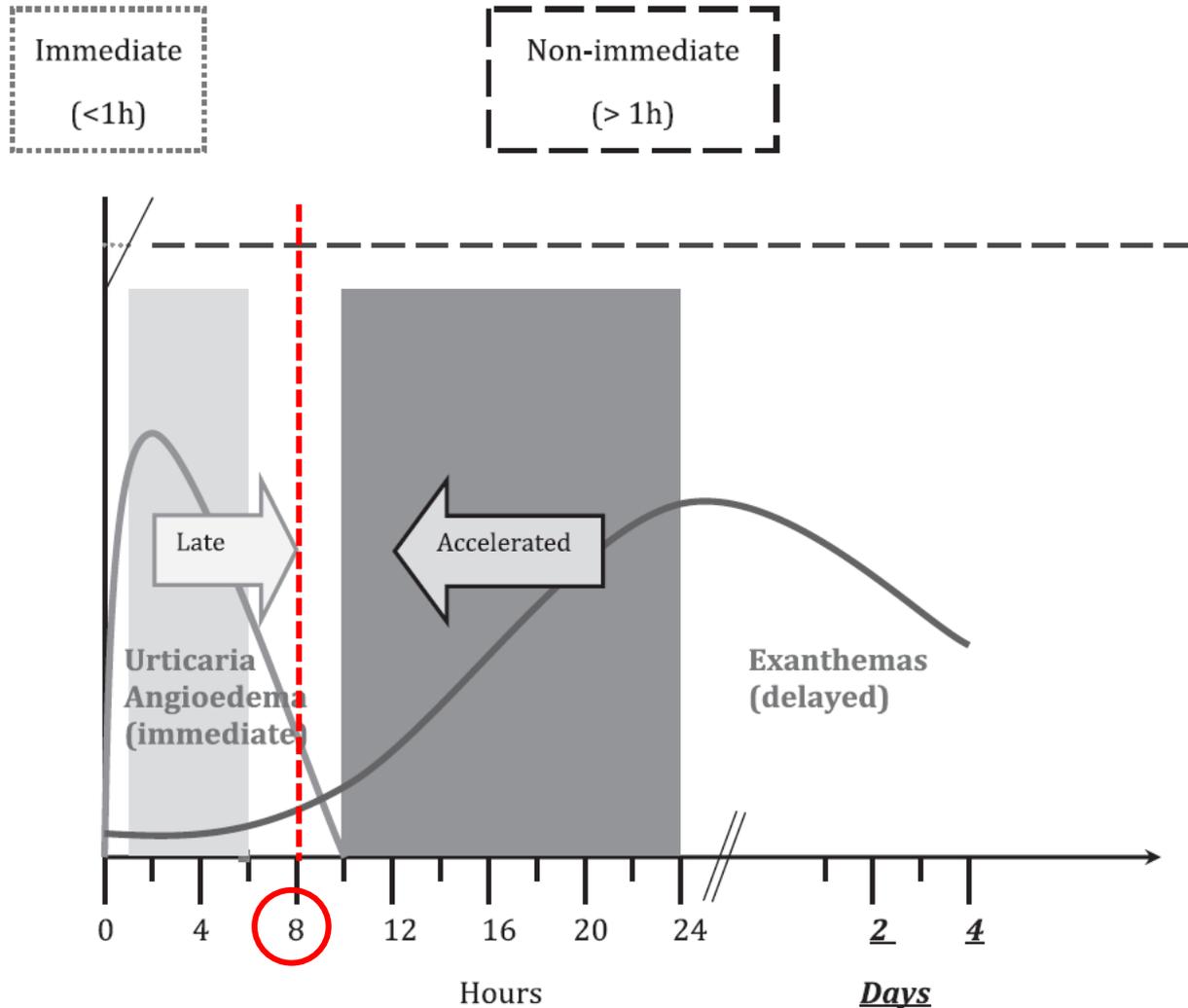
Sous-classification dans le Type IV

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)

5. Rappel clinique dans le type IV

	Délai	ATB	Présentation clinique	
Exanthème maculo-papuleux	5-21 j	aminopéni, sulfamides,		
Pustulose exanthématique aigue 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		

5. Rappel chronologique du « rash » urticaire vs éxanthème maculo-papuleux



6. Approche diagnostique

Diagnostic différentiel



Est-ce vraiment une allergie ?

1. Vous rappelez-vous des détails de la réaction?
2. Depuis combien de temps la réaction a-t-elle eu lieu ?
3. Quelle a été la PEC de la réaction et quel en a été le pronostic?
4. Pour quelle maladie aviez-vous reçu des β -lactamines ?
5. Avez-vous pris depuis d'autres antibiotiques?

6. Approche diagnostique

Diagnostic différentiel



Urticaire satellite de l'infection « Herxheimer » like

++ après quelques jours de traitement

Viroses, parasitose

Mais aussi bactériennes

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

Johansson SGO, Allergy 2001,2005

Mécanismes :

Présence du microorganisme dans la peau

Action des toxines

Activation du complément médiée par des complexes immuns

6. Approche diagnostique, les tests cutanés

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	-

6. Approche diagnostique, les tests cutanés

Anaphylaxie

- **Objectifs**
 - Eliminer une réaction anaphylactique
- **Réalisation**
 - > 4-6 semaines après épisode aiguë
 - > 5 jours de l'arrêt des antihistaminiques
 - Lecture immédiate à 20 mn
- **Risques**
 - Réaction systémique, choc
 - A faire à l'hôpital par équipe de réanimation à proximité
- **Fiabilité des tests**
 - Spécificité 97-99%
 - Sensibilité plus difficile à déterminer
 - Un test négatif n'élimine pas une allergie

Prick tests



Si tests cutanés négatifs :
Test de provocation orale

Tests intradermiques



6. Approche diagnostique, les tests cutanés

Toxidermie

- **Objectifs**
 - Reproduire expérimentalement et localement la toxidermie lors du contact avec l'allergène
- **Réalisation**
 - > 6 semaines après épisode aiguë
 - Patch tests
 - ATB dilué dans vaseline ou SSI déposé sur chambre de test appliqué sur peau saine
 - Laisse en place 48 heures
 - Lecture à 48 h et 96 h
- **Risques**
 - Réactivation d'allergie
- **Fiabilité des patch tests pour les BL**
 - Sensibilité de 60 à 100%, IDR > patch
 - VPN 95-98 %

Patch tests



Si tests cutanés négatifs :
Test de provocation orale

Tests intradermiques



7. Approche « thérapeutique », accoutumance

- **Objectifs**

- Induire rapidement une tolérance au médicament sans manifestations cliniques secondaires en période aiguë

- **Mécanisme**

- Diminution du nombre des récepteurs mastocytaires

- **Indication**

- Allergie provoquée par la nécessité de cet ATB

- **Réalisation**

- Administrations croissantes et successives de l'allergène incriminé jusqu'à la dose thérapeutique

- **Risques**

- Réaction systémique, choc, réactivation de toxidermies

A réitérer à chaque nouvelle cure antibiotique

7. Approche « thérapeutique », accoutumance

Contre indications

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

Usage en période aigüe

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

Si anaphylaxie sévère : dose départ

1/1000 000 - 1/10 000 dose thérapeutique

Nombre de steps : entre 10 à 15

Intervalle entre les doses : de 15 à 20 mn

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

**Dose thérapeutique
atteinte en 4 à 6 h**

7. Approche « thérapeutique », accoutumance

Accoutumance possibles pour tout le 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

8. Multidisciplinarité

Médecin généraliste

Allergologue

Infectiologue

« Je suis allergique aux β -lactamines »

Dermatologue

Réanimateur

Pharmacovigilant



Corps de métier du stewardship antibiotique

8. Multidisciplinarité

ZERO TOLERANCE POLICY



Médecin généraliste

Allergologue

Infectiologue

« Je suis... »
Savoir faire coexister des univers différents



Dermatologue

Pharmaco-vigilant

Réanimateur

Corps

stewardship &



9. Contexte spécifique du stewardship ATB



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.

9. Contexte spécifique du stewardship ATB

Point-of-Care β -Lactam Allergy Skin Testing by Antimicrobial Stewardship Programs: A Pragmatic Multicenter Prospective Evaluation

- N=827 pts rapportant une allergie aux BL
- Etudes multicentrique sur 3 sites pendant 15 mois (2015-2016)
- Pharmaciens (2 ETP/centre...), infectiologues et IDE ont reçu une formation spécifique pour interprétation des tests et PEC des réactions
- Les pharmaciens réalisaient les tests cutanés par délégation de tache
- Les IDE réalisaient les réintroduction sous la responsabilité des infectiologues
- période avant / après.

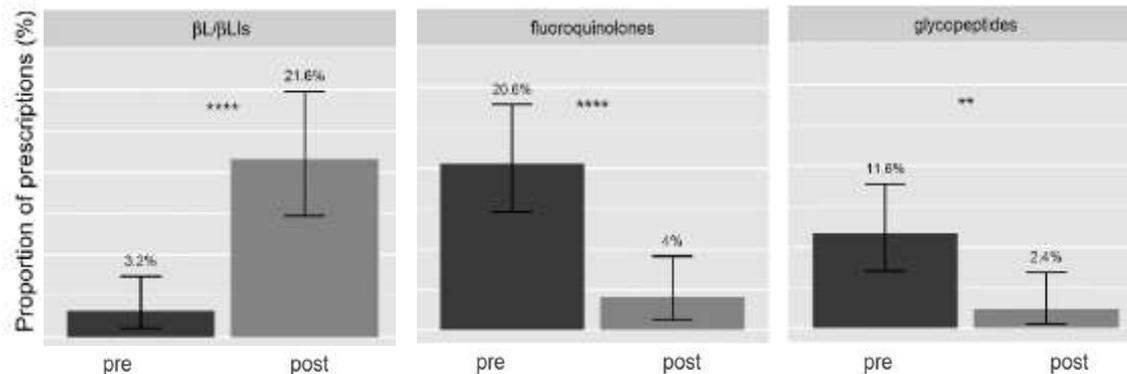
Effet de l'intervention :
↗ Usage des BL (x4,5)
↘ Usage des CP et FQ

9. Contexte spécifique du stewardship ATB

Impact of an Integrated Antibiotic Allergy Testing Program on Antimicrobial Stewardship: A Multicenter Evaluation

Application d'un algorithme intégré dans le programme de BUA

118 patients testés
83% de patients négatifs



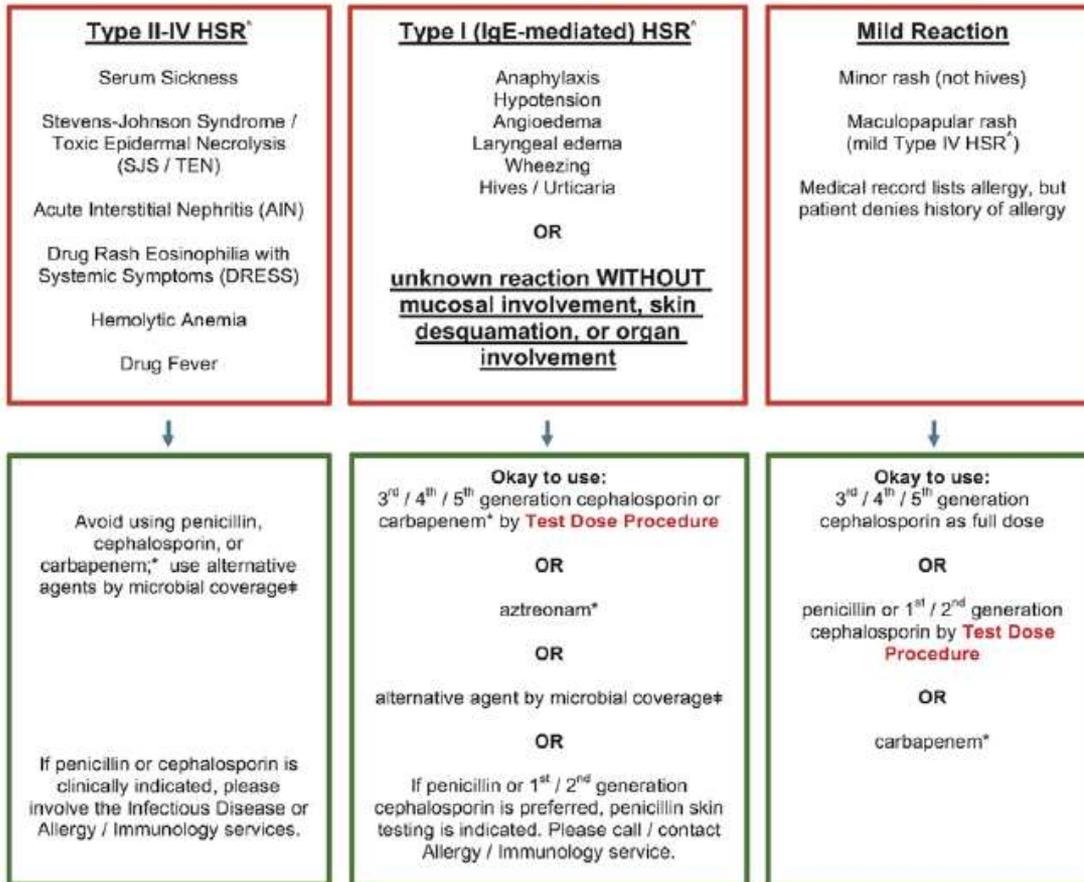
3 mois après l'intervention :
↗ Usage des BL (x 4 à 5)
↘ Usage des ATB restreints (-90%)

9. Contexte spécifique du stewardship ATB



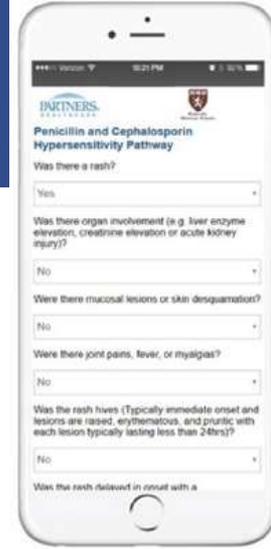
BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL

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*

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

Plan

1. Cascade de l'étiquette « allergique »
2. Conséquences de de l'étiquette « allergique »
3. Rappel épidémiologique
4. Rappel biochimique
5. Rappel des classifications et gradations
6. Approches diagnostiques
7. Approches « thérapeutiques »
8. Multidisciplinarité
9. Contexte spécifique dans le stewardship ATB
- 10. Algorithme décisionnel**

« Je suis allergique aux β -lactamines »

Détails, délais,
PEC, autre ATB,
patho sous-jacente



Interrogatoire « policier »

Allergie exclue

β -Lactamines

Allergie possible

Signes de gravité ++

Signes de gravité -

Arrêt cardio-respi
Bulles
Type II ou type III
Terrain (Ins. Respi
ou cardiaque sévère)

TC non disponibles
ou situation aigüe

C3G, Carbapénèmes

TC disponibles

β -Lactamines

TC +

TC -

Accoutumance

TPO

β -L

TPO+

TPO- *

TC : tests cutanés
TPO : test de provocation orale

* : à moduler



Take home message : les « 6 C »



Cascade facilement « démontable »

Conséquences graves facilement évitables

Classifier correctement / aux 4 types

Croisement des réactions à bien connaître

Collaborations à établir

Coexistence d'« univers » très différents à gérer

Au cas où vous n'auriez pas suivi...

Info-antibio N°43 : Mars 2014

Lettre mensuelle d'information sur les antibiotiques.

Moins prescrire d'antibiotiques, c'est préserver leur efficacité

Le bon usage des antibiotiques limite le développement des résistances et préserve l'efficacité des antibiotiques...

Cette lettre présente de manière synthétique des actualités ou mises au point concernant les antibiotiques. Elle est accessible gratuitement en inscrivant son mail [ICI](#). Les liens internet sont actifs et amènent à des documents accessibles sans restriction.

Allergie aux bêta-lactamines

Jusqu'à 10% des patients peuvent indiquer être allergique à la pénicilline. Or, 80 à 90% de ces patients n'ont pas de réelle allergie. Ceci n'est pas sans conséquence : la notion d'allergie peut conduire à ne pas mettre en route de bêta-lactamine dans une situation vitale (bactériémie à BGN par exemple) avec un risque de perte de chance pour le patient. Pour les infections peu sévères, le risque est principalement lié aux effets secondaires des alternatives et, en particulier, la sélection de souches résistantes.

Sources d'information nationales sur l'utilisation des antibiotiques

Sociétés savantes : consensus et conférences d'experts : Infectiologie.com

[ANSM](#) : AMM des antibiotiques, surveillance des effets indésirables. [Site sur les antibiotiques](#) du Ministère de la Santé. Évaluation des pratiques : [HAS](#) - [SPILF](#). Page [ATB](#) du site [CCLIN-ARLIN](#)

Sites régionaux d'information sur les antibiotiques : [Lorraine](#) - [Nord Pas de Calais](#) - [Pays de la Loire](#)

Médecine et
maladies infectieuses



Un service du journal *Médecine et Maladies Infectieuses* & de la SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française), membre de la Fédération Française d'Infectiologie. Rédigé par le Dr S.

Alfandari.



19^e JNI, Nantes, du 13 au 15 juin 2018

Merci de votre attention

- **Remerciements pour les discussions**
 - Catherine Neukirch
 - pneumologue allergologue, Bichat – Claude Bernard, Paris
 - Angèle Soria
 - Dermatologue allergologue, Tenon, Paris

Allergie et FQ

- **Incidence des EI cutanés sous FQ : 0,5 à 3%**

- **Anaphylaxie**

- Incidence variant entre 4 à 8%

Leone R et al. Drug safe 2003

- Moxifloxacine 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