

Conduite à Tenir devant une Allergie aux Antibiotiques

Pr Paul Michel MERTES

Service d'anesthésie-réanimation chirurgicale, Nouvel Hôpital Civil,
Strasbourg

Groupe Choc Inserm U1116 – EA 3072 - FMFS

paul-michel.mertes@chru-strasbourg.fr

Conflits d'Intérêts

- Académique : CFAR, OA Accreditation, GERAP
- Expertise : Saisine HAS

Quizz 1 - A votre avis, l'Allergie aux Antibiotiques

- Est la première cause d'allergie médicamenteuse dans le monde?
- Est en augmentation?
- Est la première cause d'admission pour choc anaphylactique en réanimation?
- Est la première cause de choc anaphylactique au bloc opératoire en Angleterre?
- Est la première cause de choc anaphylactique au bloc opératoire en France?



Quizz 1 - A votre avis, l'Allergie aux Antibiotiques

- Est la première cause d'allergie médicamenteuse dans le monde?
- Est en augmentation?
- Est la première cause d'admission pour choc anaphylactique en réanimation?
- Est la première cause de choc anaphylactique au bloc opératoire en Angleterre?
- Est la première cause de choc anaphylactique au bloc opératoire en France?



Allergie – Progression Epidémique

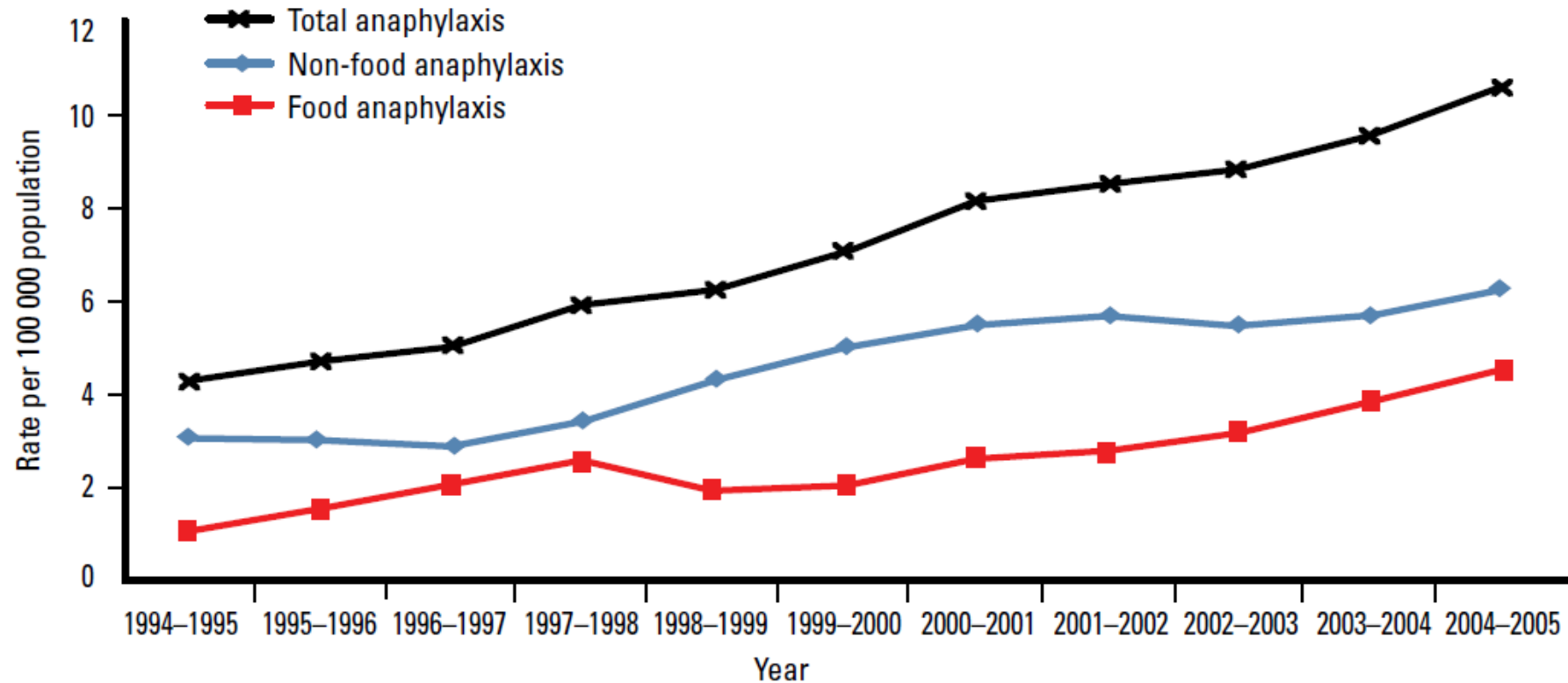


Figure 1. Time trends in anaphylaxis admissions in Australia, 1994–2005

Note: Non-food anaphylaxis includes medication-induced, probable medication-induced, insect venom-induced, of undetermined cause and relating to a medical or surgical procedure

Adapted from Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:434–42

Anaphylaxis in ICU - Suspected triggering agent, n (%)

- Medication 261 (77.2) – out hospital setting B-lactam first cause
- Contrast media 39 (11.5)
- Food 23 (6.8)
- Hymenoptera 9 (2.7)
- Materials 6 (1.8)
- Undetermined 1 (0.3)

Quizz 2 - A votre avis, dans l'Allergie aux Antibiotiques

- La réaction est le plus souvent retardée?
- La présence d'un prurit est un signe de gravité?
- La présence d'adénopathie est un signe de gravité?
- La présence d'un purpura est un signe de gravité?



Quizz 2 - A votre avis, dans l'Allergie aux Antibiotiques

- La réaction est le plus souvent retardée?
- La présence d'un prurit est un signe de gravité?
- La présence d'adénopathie est un signe de gravité?
- La présence d'un purpura est un signe de gravité?



Formes cliniques d'hypersensibilité médicamenteuse

- Cutanéo-muqueux : urticaire / angioœdème, érythème pigmenté fixe, EMP, vascularite, Stevens Johnson, Lyell, photo-allergie



- Respiratoires : rhino-conjonctivite, bronchospasme, pneumopathie
- Autres : choc, DRESS, hépatite, néphropathie TI...

Rechercher les Formes Graves

- Prurit palmoplantaire, angioedeme, hypotension, dysphonie, hypersialorrhée → **Anaphylaxie**
- Décollement, Nikolski, éruption douloureuse, érosions muqueuses → **Lyell**
- Fièvre, poly adénopathie, EMP étendu, TGO, TGP, éosinophiles, protéinurie → **DRESS**
- Purpura infiltré, nécrose cutané, protéinurie, créatinine → **Vascularite**

Quizz 3 - A votre avis, l'Allergie aux Antibiotiques

- Est évoquée chez 5 à 15 % des patients hospitalisés?
- Est évoquée chez 20 à 25 % des patients hospitalisés?
- Est confirmée dans 1% des cas?
- Est confirmée dans 5% des cas?
- Est confirmée dans 15% des cas?



Quizz 3 - A votre avis, l'Allergie aux Antibiotiques

- Est évoquée chez 5 à 15 % des patients hospitalisés? ✓
- Est évoquée chez 20 à 25 % des patients hospitalisés?
- Est confirmée dans 1% des cas?
- Est confirmée dans 5% des cas? ✓
- Est confirmée dans 15% des cas?



Epidémiologie

Allergie aux β -lactamines: évoquée chez 5 à 15% des patients hospitalisés

Seul 5 % des ces patients auront une allergie prouvée lors du bilan allergologique

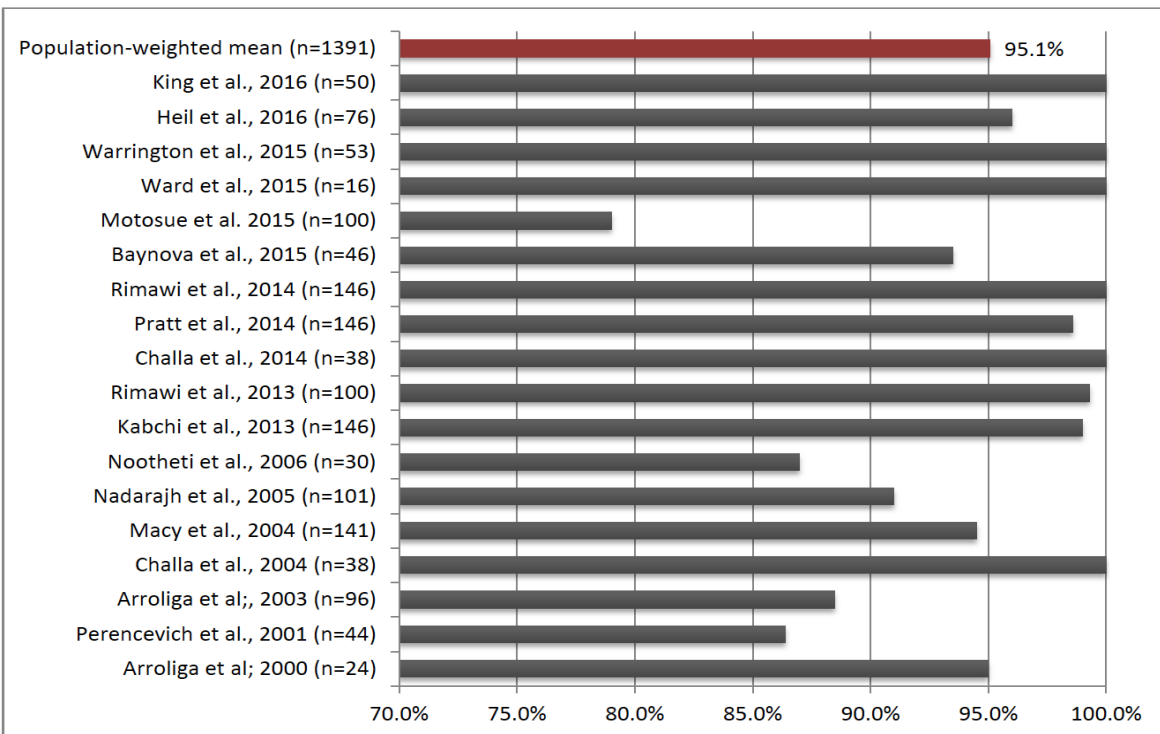


Figure 3 Proportion of inpatient negative penicillin skin tests (PSTs) ranging between 79-100% in studies of exclusively inpatient (including intensive care unit) populations. Population-weighted mean of a negative PST in an inpatient setting is 95.1% (CI 93.8-96.1).

Allergie aux antibiotiques

- Augmentation de la consommation en antibiotiques en France et dans le monde
- Réactions d'hypersensibilité: IgE-médié mais aussi d'autres mécanismes
- Allergie aux ATBT très fréquemment rapporté dans les dossiers médicaux
 - Rarement documenté / Souvent par excès
 - Entraîne une prescription d'ATBT plus large spectre ou moins efficace

Problème lié à l'antibioprophylaxie: diminution de l'efficacité par l'utilisation infondée de molécules de substitution

The Impact of a Reported Penicillin Allergy on Surgical Site Infection Risk

- 9004 procedures
- 922 (11%) reported penicillin allergy
- 241 (2.7%) SSI.
- Penicillin allergy reporters received:
 - cefazolin (12% vs 92%; $P < .001$)
 - clindamycin (49% vs 3%; $P < .001$)
 - vancomycin (35% vs 3%; $P < .001$)
 - gentamicin (24% vs 3%; $P < .001$)
- 97.5% did not receive vancomycin in the guideline recommended time frame for administration
- 112–124 patients would need an allergy assessment to prevent 1 SSI.
- 5 patients at risk of shock (authors estimates)

Table 3. Impact of a Reported Penicillin Allergy on Surgical Site Infection

Adjustment	Odds ratio (95% confidence interval)	<i>P</i> value
None (univariable)	1.36 (.94–1.97)	.10
Surgery type	1.45 (1.00–2.12)	.051
Surgery type, age, sex, and race	1.49 (1.02–2.18)	.04
Surgery type, age, sex, race, American Society of Anesthesiologists class, procedure duration, and wound class	1.51 (1.02–2.22)	.04

L'utilisation d'une alternative aux β -lactamines augmente le risque d'échec thérapeutique

TABLE II. Outcomes of patients with GNB BSIs treated with BLs compared with those treated with NBLs

	BL group (n = 433)	NBL group (n = 119)	<i>P</i> value
Clinical failure at 72-96 h, no. (%)	115 (27.4)	36 (38.7)	.030
Fever	60 (13.9)	27 (22.7)	.016
Vasopressor initiation	12 (2.8)	4 (3.4)	.465
Mechanical ventilation initiation	21 (4.8)	5 (4.2)	.497
Intensive care unit admission	9 (2.1)	4 (3.4)	.301
Death	36 (8.3)	11 (9.2)	.434
Appropriate empiric antibiotics, no. (%)	396 (91.7)	89 (74.8)	<.001
Length of stay (d), mean \pm SD	21.5 \pm 30.0	30.9 \pm 52.4	.065
28-d Mortality, no. (%)	71 (16.4)	19 (16.0)	.518

Epidémiologie

Les β-lactamines restent néanmoins une cause majeure de réaction d'hypersensibilité immédiate périopératoire

Table 4 Estimated incidences for antibiotic-induced anaphylaxis with definite or probable attribution in NAP6. *Annual usage identified from the Allergen Survey¹⁴

	Culprits identified by the review panel	Proportion of antibiotic usage (%)*	Patients receiving the drug per annum*	Anaphylaxis rate per 100 000 administrations	Relative rates (cefuroxime=1)
Co-amoxiclav	46	29.8	532 580	8.7	9.2
Teicoplanin	36	12.3	219 621	16.4	17.4
Cefuroxime	4	23.7	424 143	0.94	1.0
Gentamicin	3	34.5	616 899	0.49	0.5
Flucloxacillin	2	11.9	211 973	0.94	1.0
Piperacillin and tazobactam	1	1.6	28 237	3.5	3.7
Vancomycin	1	1.0	17 648	5.7	6.1
Metronidazole	1	15.2	272 173	0.37	0.4
Total (all antibiotic administrations)	94 culprits (92 cases)	100	2 323 274	4.0	4.2

NAP6 - Harper BJA 2018

UK : 1- Antibiotiques, 2 - Curares
France : 1- Curares, 2 - Antibiotiques

Table 3 Agents involved in perioperative IgE-mediated reactions between 2011 and 2012 in France.

	Causal agent		Number of patients
Neuromuscular blocking agent N = 302 (60.6%)	Suxamethonium	68.2%	206
	Atracurium	13.9%	42
	Rocuronium	10.6%	32
	Cisatracurium	5.3%	16
	Vecuronium	1.7%	5
	Mivacurium	0.3%	1
Antibiotics N = 91 (18.2%)	Penicillins		33
	Cephalosporins		49
	Vancomycin		7
	Other		2
Dyes N = 27 (5.4%)	Patent blue		24
	Methylene blue		3
Latex (5.2%)			26


GERAP - Tacquard, Acta Anesth. Scand. 2017

Quizz 4 - A votre avis, l'Allergie aux Antibiotiques

- Doit être explorée le plus vite possible?
- Doit être explorée entre 2 et 6 mois après la réaction?
- Est exclue en cas de test cutanés négatifs?
- Est exclue en cas de recherche d'IgE spécifiques négatives?



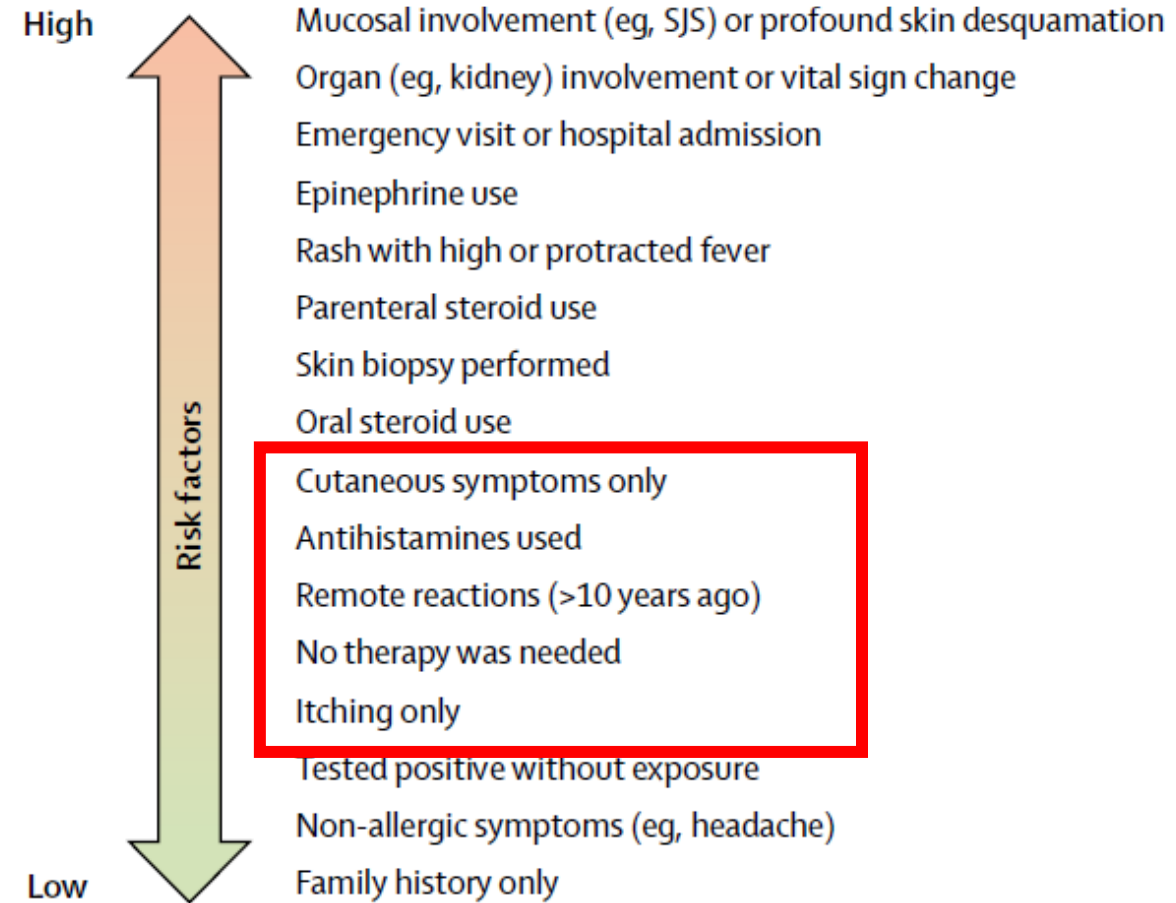
Quizz 4 - A votre avis, l'Allergie aux Antibiotiques

- Doit être explorée le plus vite possible?
- Doit être explorée entre 2 et 6 mois après la réaction? 
- Est exclue en cas de test cutanés négatifs?
- Est exclue en cas de recherche d'IgE spécifiques négatives?

Diagnostic de l'allergie aux β -lactamines

Stratification du risque:

- Antécédent d'anaphylaxie: augmente le risque de sensibilisation x 2-4 et risque de réaction sévère lors TP x 10
- Antécédent de réaction cutanée sévère: CI aux TP



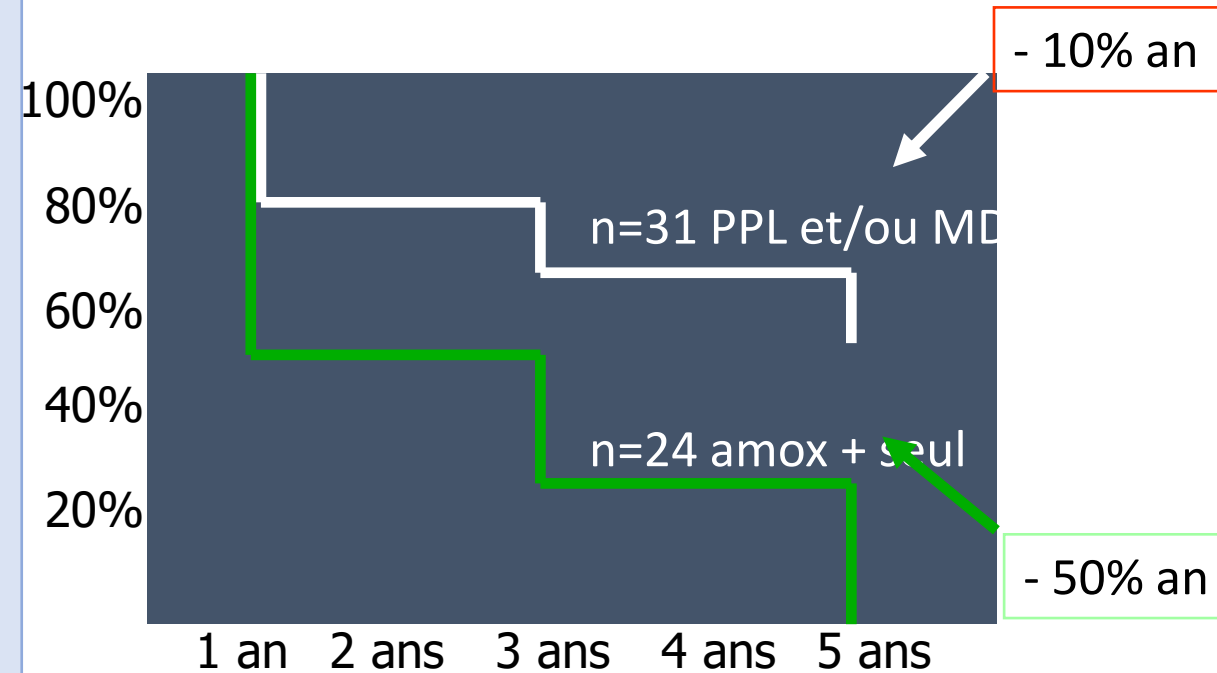
Diagnostic de l'allergie aux β -lactamines

Tests cutanés (Prick Tests et IDR):

- Bonne VPN pour le risque de faire une réaction sévère lors TP
- Permettent l'étude de la réactivité croisée entre β -lactamines avec une chaîne latérale commune
- Permettent une lecture retardée à 3 et 7 jours
- Mais sensibilité diminue avec le temps et coût +++

Evolution dans le temps de la sensibilité cutanée

Blanca M, et al. JACI 1999



Diagnostic de l'allergie aux β -lactamines

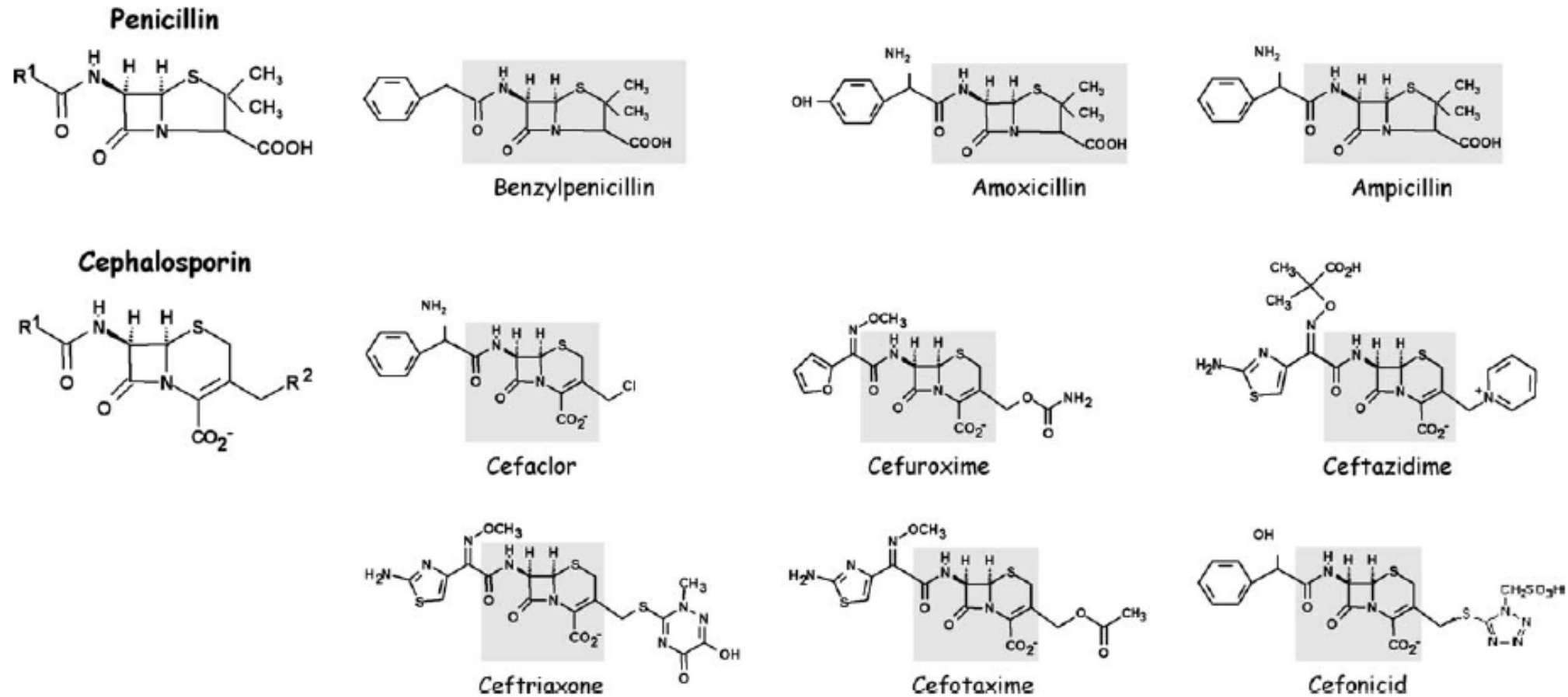
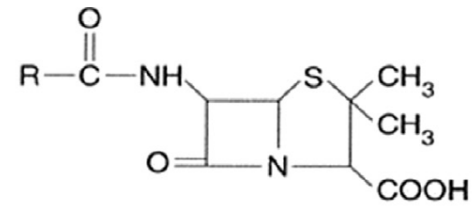
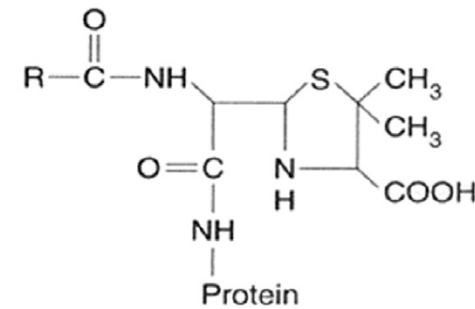


FIG 2. General chemical structures of penicillin and cephalosporin molecules and chemical structures of the different betalactams used in this study.

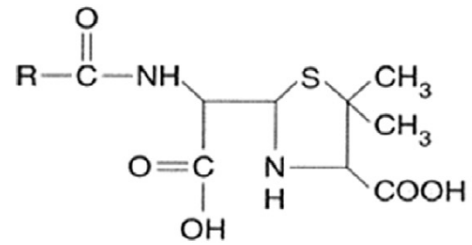
Diagnostic de l'allergie aux β -lactamines



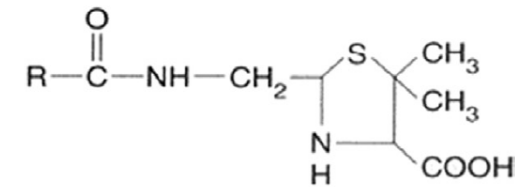
Penicillins



Penicilloyl



Penicilloate



Penilloate

Fig. 1. Structures of penicillin breakdown products. The 4-membered square-shaped ring is the beta-lactam ring, which opens up to form covalent bonds with self-proteins. The "R" represents the side chains which differentiate various penicillins. (From Solensky R. Drug hypersensitivity. Med Clin N Am 2006;90(1):238; with permission.)

Diagnostic de l'allergie aux β -lactamines

In-vivo allergy testing

A Epicutaneous



15 min



15 min

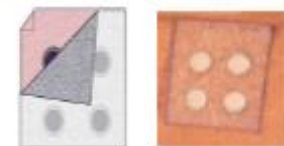
B Intradermal



15 min

- Drug challenge (positive skin test excluded)
- Single or full dose
- Graded

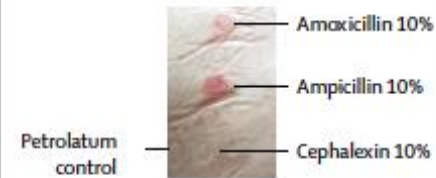
C Patch



In place for 48 h



Negative Positive



D Intradermal



24 h

- Drug challenge (severe rash and single organ disease excluded)
- Single or full dose
- Multiple day

Diagnostic de l'allergie aux β -lactamines

TPO = Gold standard en allergologie

- Administration de l'ATBT à dose croissante
- Permet d'affirmer la tolérance de l'antibiotique
- Proposé d'emblé par certains auteurs en cas de risque faible
 - Risque évalué à partir d'un questionnaire
 - TPO par qui? Médecin, pharmacien, infirmier?
 - Quid en cas de réaction?

Diagnostic de l'allergie aux β -lactamines

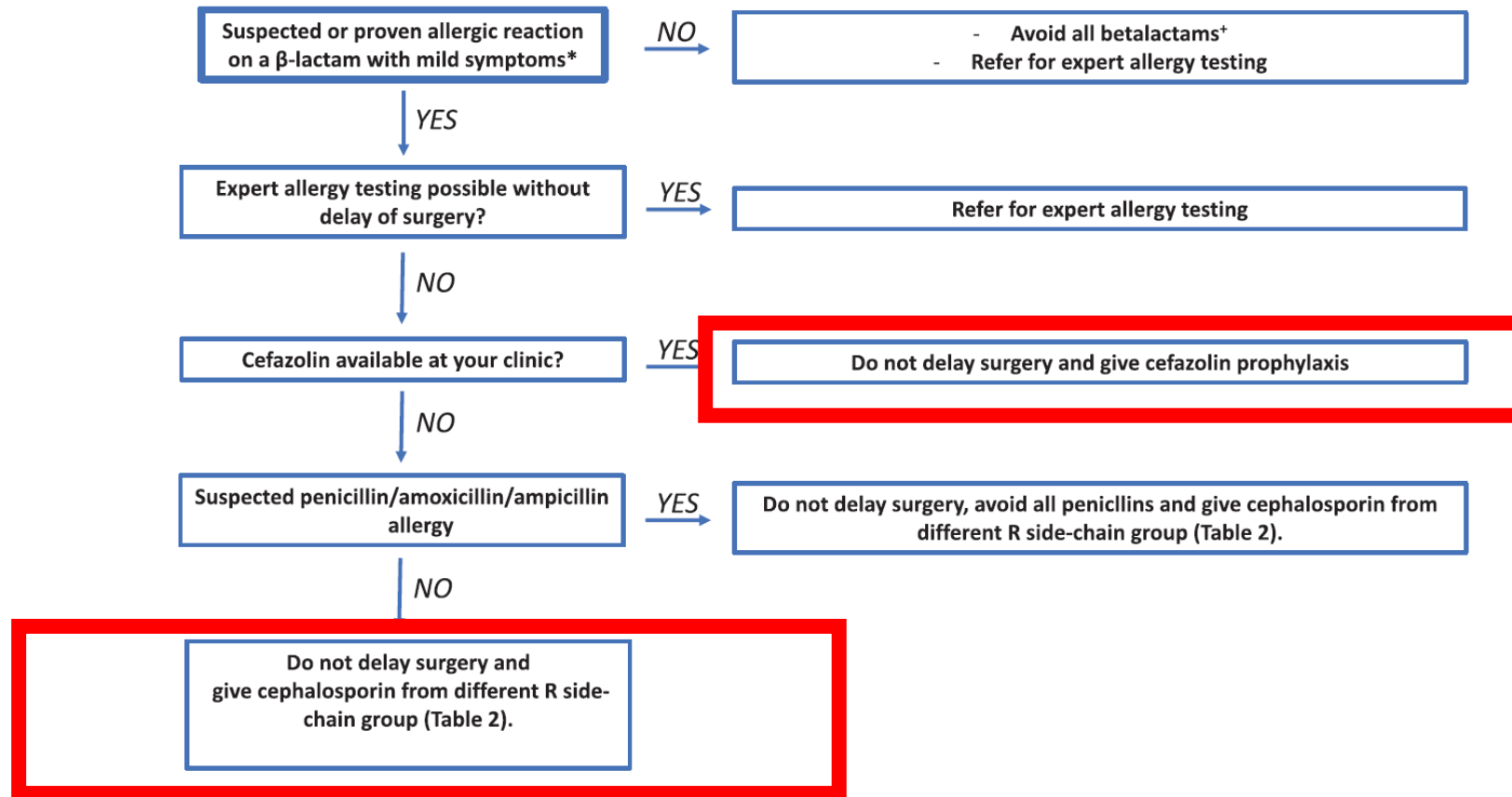


Fig. 1. Suggested management approach for patient with suspected β -lactam allergy to guide selection of appropriate antibiotic. *Mild symptoms: skin rash > 2 h after exposure to suspected allergen. +Alternative antibiotics depend on local guidelines, but include vancomycin and clindamycin for Gram-positive cover, an aminoglycoside or fluoroquinolone for Gram-negative cover, and metronidazole for anaerobic cover.

Diagnostic de l'allergie aux β -lactamines

Type II-IV HSR

Serum sickness
Stevens-Johnson Syndrome
Toxic Epidermal Necrolysis
Acute Interstitial Nephritis (AIN)
Drug Rash Eosinophilia Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome
Hemolytic anemia
Drug Fever

Type I (IgE-mediated) HSR

Anaphylaxis
Angioedema
Wheezing
Laryngeal edema
Hypotension
Hives/urticaria

OR

Unknown reaction WITHOUT mucosal involvement, skin desquamation or organ involvement

Mild reaction

Minor rash (not hives)
Maculopapular rash (mild Type IV HSR)
Record lists allergy, but patient denies



Avoid using PCN, cephalosporin, or carbapenem

Use alternative agents by microbial coverage§

If clinical indication for a beta-lactam, please involve the Infectious Disease service and Allergy/Immunology, if available.



OK to:

Use 3rd/4th/5th generation cephalosporins or carbapenems* by **Test Dose Procedure**

OR

Use alternative agent by microbial coverage§

OR

Aztreonam*

OR

If a PCN or a 1st/2nd generation cephalosporin is preferred, PCN skin testing is indicated. Call/consult Allergy/Immunology, if available. If not available, desensitization may be considered.



OK to:

Use full dose 3rd/4th/5th generation cephalosporin

OR

Use penicillin or 1st/2nd generation cephalosporin by **Test Dose Procedure**

OR

Use carbapenem*

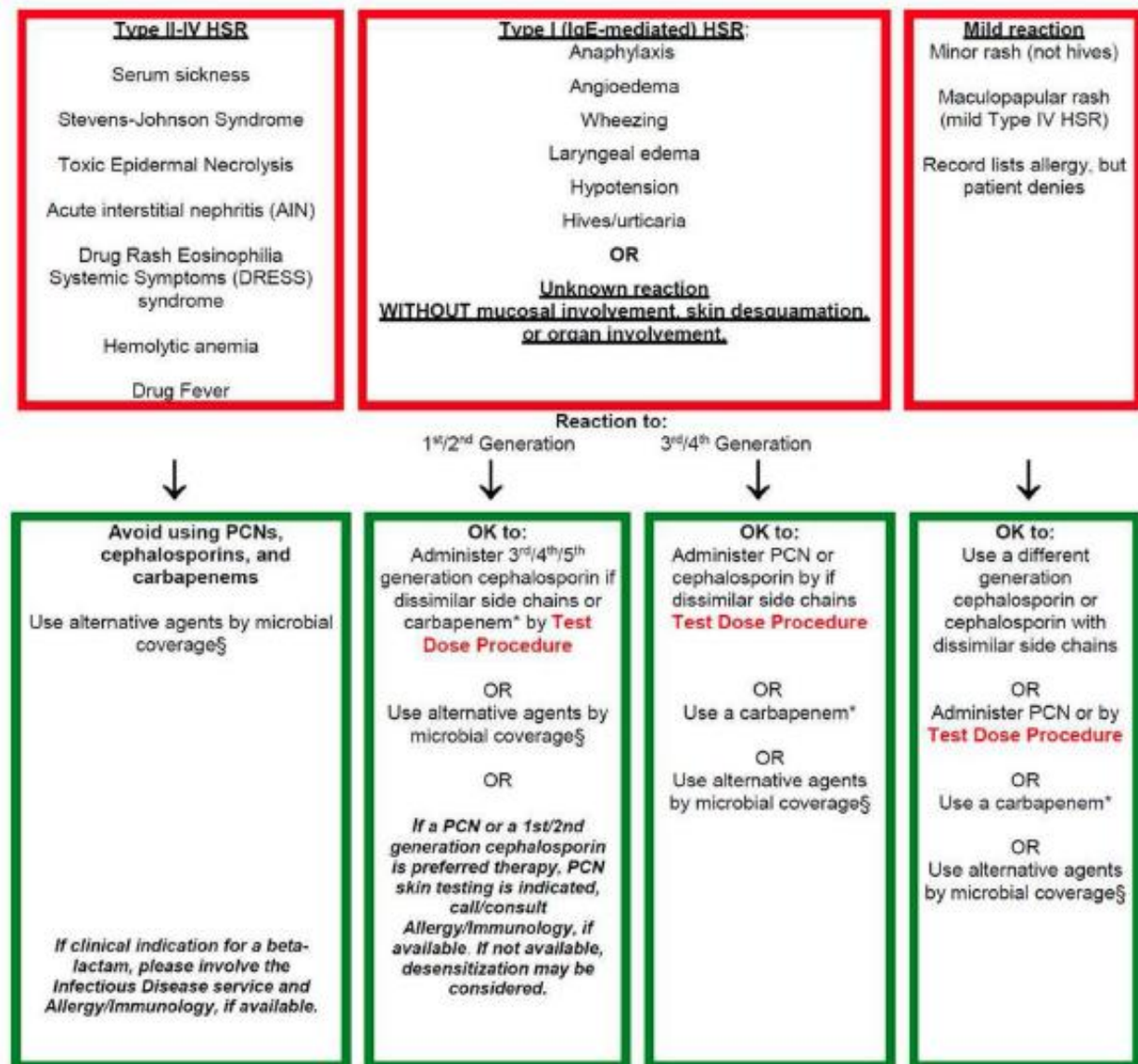
En cas d'allergie aux pénicillines

Blumenthal, J. Allergy Clin. Immunol Pract 2017

Diagnostic de l'allergie aux β -lactamines

En cas d'allergie aux céphalosporines

Blumenthal, J. Allergy Clin. Immunol Pract 2017



Diagnostic de l'allergie aux β -lactamines

Cependant, les score prédictifs manquent encore de sensibilité et de spécificité

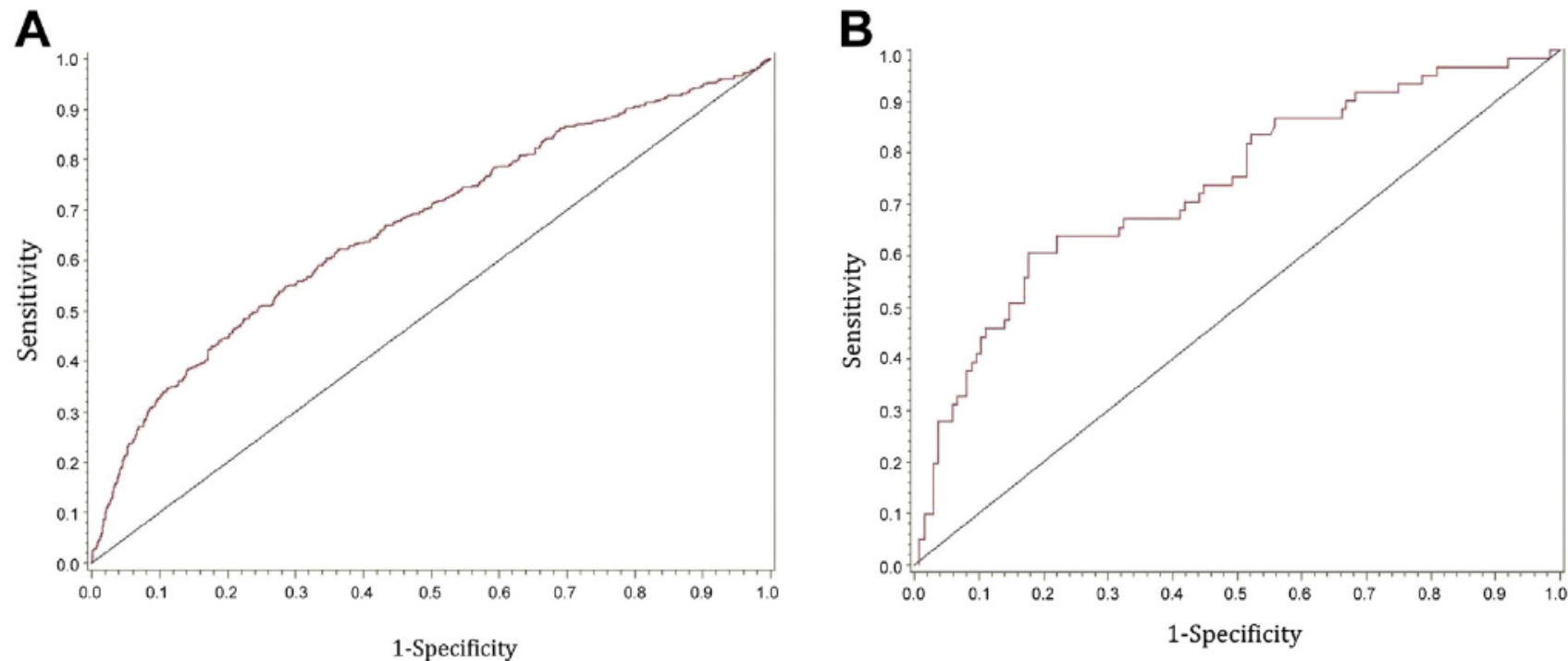
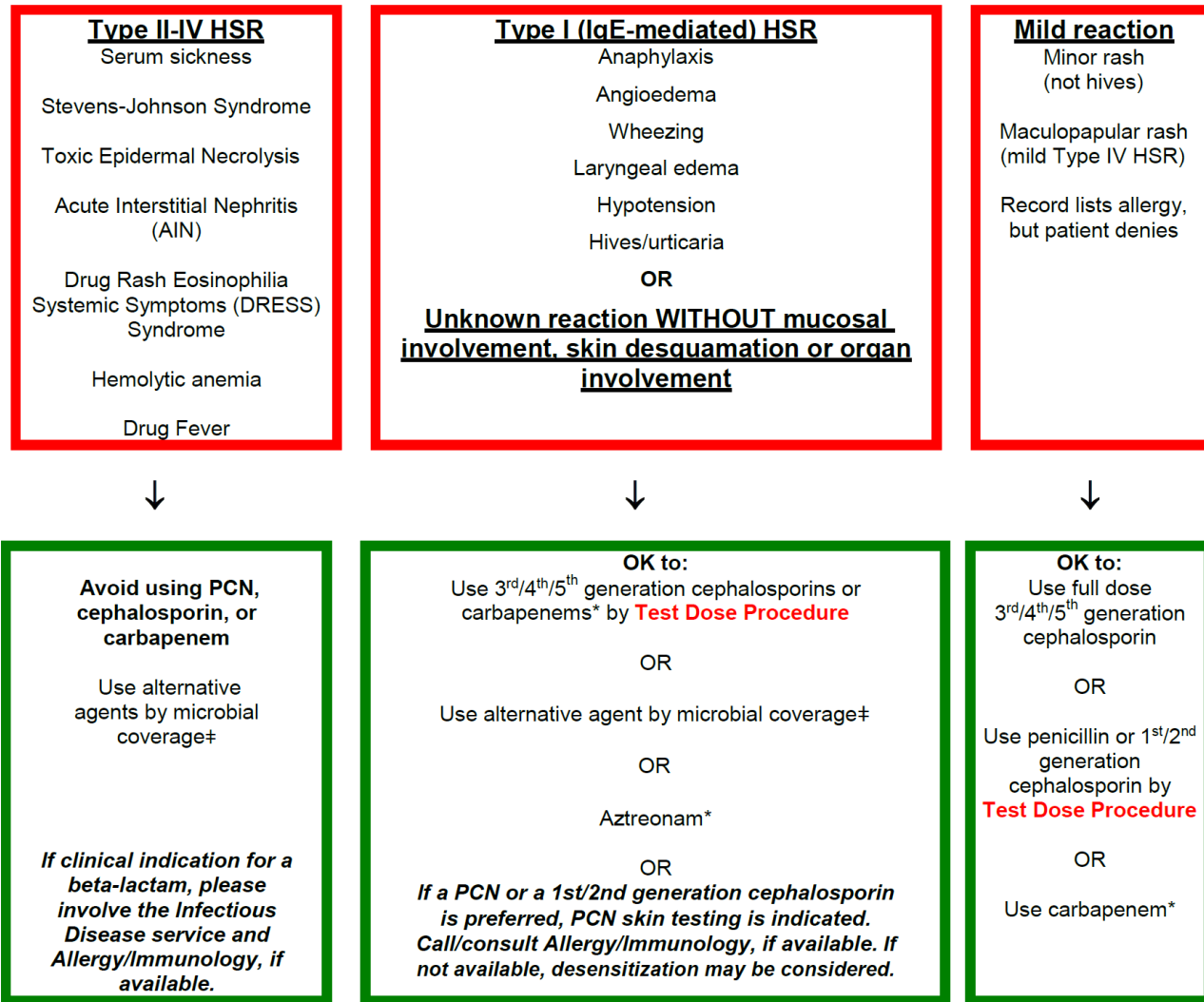


FIGURE 1. ROC curves for the retrospective (**A**) and prospective (**B**) samples. Figure 1, *A*, AUC = 0.67 (95% CI, 0.64-0.69), and *B*, AUC = 0.73 (95% CI, 0.65-0.81). *AUC*, Area under the curve; *ROC*, receiver operating characteristic.

Diagnostic de l'allergie aux β -lactamines



Base DAHD :

- 600 patients avec allergie documentée
- 20% recevraient une β -LACTAMINE
- PHRC proposé

Chiriac et al, J Allergy Clin Immunol Pract. 2018 Jan - Feb;6(1):139-148



Nouvelles stratégies de prise en charge

Programme d'exploration des patients étiquetés allergiques par les tests cutanés

- En croissance rapide aux Etats-Unis
- Réalisation des TC par des médecins / pharmaciens
- Permet de guider le choix thérapeutique
- Augmente la proportion de patients traités par pénicillines / céphalosporines

Algorithme pour l'utilisation d'une β -lactamine chez les patients allergiques aux péni

- Guide le choix thérapeutique à partir de l'histoire clinique
- Diminue le nombre de substitution par une classe différente
- Augmente la prescription de pénicillines / céphalosporines
- Ne permet pas d'infirmier le diagnostic erroné de sensibilisation à une pénicilline

Nouvelles stratégies de prise en charge

Exploration des patients suspectés d'allergie aux pénicillines en préopératoire

- Stratégie utilisée aux Etats-Unis et au Royaume Uni
- Permet d'éliminer les diagnostics excessifs de sensibilisation à une pénicilline
- Nécessite une organisation parfaite et du personnel compétent

Quizz 5 – En cas d'allergie quelle produit utiliser en thérapeutique?

- A une pénicilline je peux utiliser un carbapeneme?
- A une pénicilline je peux utiliser de l'aztreonam?
- A la ceftazidime je peux utiliser de l'aztreonam?
- A la ceftazidime je peux utiliser un carbapeneme?
- A la cefazoline je peux utiliser une autre betalactamine?



Quizz 5 – En cas d'allergie quelle produit utiliser en thérapeutique?

- A une pénicilline je peux utiliser un carbapeneme?
- A une pénicilline je peux utiliser de l'aztreonam?
- A la ceftazidime je peux utiliser de l'aztreonam?
- A la ceftazidime je peux utiliser un carbapeneme?
- A la cefazoline je peux utiliser une autre betalactamine?



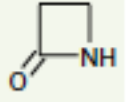
Quelles β -lactamines en cas d'allergie?

- Fréquence des réactions allergiques aux céphalosporines estimée à 0.00002% (orale) et 0.00016% (parentérale)
- Fréquence des réactions allergiques aux pénicillines estimée à 0.005% (orale) et 0.002% (parentérale)
- La fréquence des réactions croisées pénicillines et céphalosporines varie en fonction de leur structure chimique
- Elles partagent un cycle beta lactame associé à un cycle thiazolidine pour les pénicillines et un cycle dihydrothiazine pour les céphalosporines.

Quelles β -lactamines en cas d'allergie?

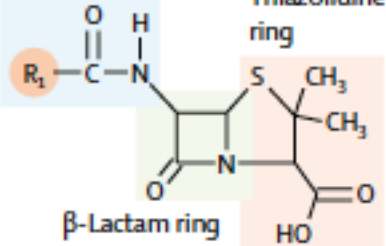
Basic structures

β -Lactam ring



Penicillin structure

Acyl side chain

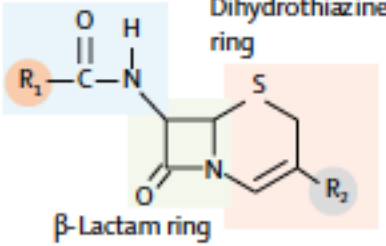


Thiazolidine ring

β -Lactam ring

Cephalosporin structure

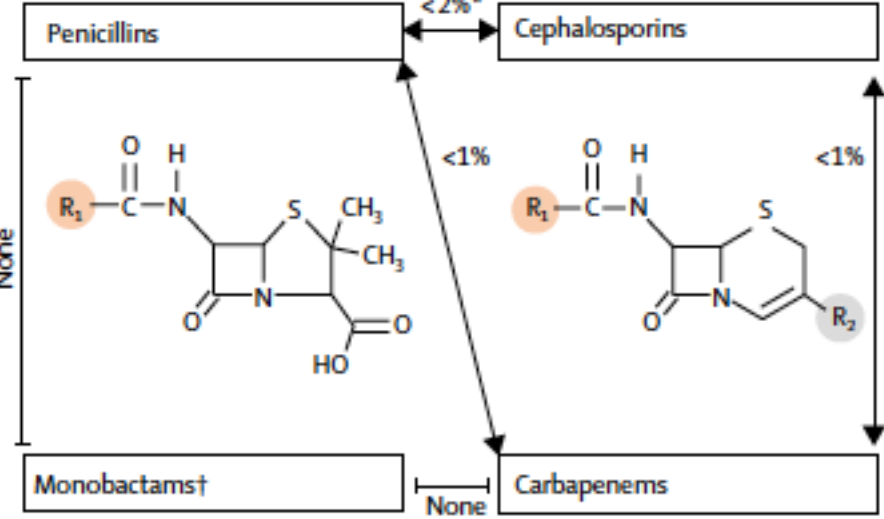
Acyl side chain



Dihydrothiazine ring

β -Lactam ring

β -Lactam structures and rates of cross-reactivity

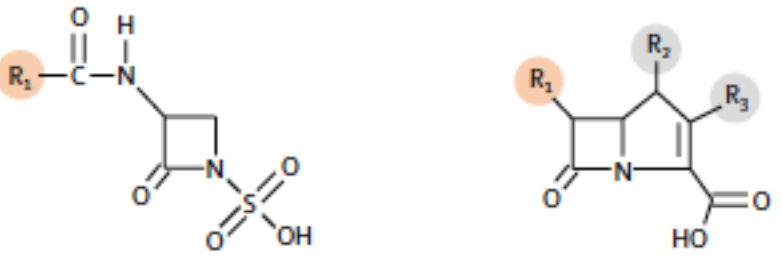


Penicillins \leftrightarrow Cephalosporins $<2\%^*$

Penicillins \leftrightarrow Carbapenems $<1\%$

Cephalosporins \leftrightarrow Carbapenems $<1\%$

Monobactams \leftrightarrow (None)



Clinically relevant cross-reactivity

Similar side-chains penicillins (R1):

- Penicillin VK and penicillin G

Shared side-chains, penicillins, and cephalosporins (R1):

- Amoxicillin[†] and cefadroxil, cefprozil, cefatrizine
- Ampicillin[†] and cefaclor, cephalexin, cephradine, cephaloglycin

Shared side-chains cephalosporins (R1):

- Cefadroxil, cefprozil, cefatrizine
- Cefaclor, cephalexin, cephradine, cephaloglycin
- Cefepime, ceftriaxone, cefotaxime, cefpodoxime, ceftizoxime
- Ceftazidime and aztreonam

No shared side-chains, penicillins, and cephalosporins (R1):

- Cefazolin

Quelles β -lactamines en cas d'allergie?

	Penicillins							1st							2nd							3rd							4th		5th		Mono					
	Nafcillin	Oxacillin	Dicloxacillin	Penicillin G / V	Piperacillin	Ampicillin	Amoxicillin	Cefadroxil	Cefatrizine	Cephalexin	Cefazolin	Cefazole	Cephatholin	Cephapirin	Cefoxitin	Cefuroxime	Cefotetan	Cefprozil	Cefaclor	Cefonicid	Cefamandole	Cefoperazone	Ceftibuten	Cefdinir	Cefixime	Ceftriaxone	Cefditoren	Cefotaxime	Cefopodoxime	Ceftazidime	Cefepime	Cefpirome	Ceftaroline fosamil	Ceftolozane	Ceftiderocol	Aztreonam		
PCN	Nafcillin																																					
	Oxacillin																																					
	Dicloxacillin		r1																																			
	Penicillin G / V				r1'	r1''	r1'	r1	r1	r1								r1	r1	r1	r1	r1'																
	Piperacillin				r1'	R1'	r1'	r1'	r1'	R1'									r1	r1	r1	r1	r1'															
	Ampicillin				r1''	R1'		r1''	r1	R1									r1	R1	r1	r1	r1'															
	Amoxicillin				r1''	r1'	r1''		R1	R1	r1'								R1	r1	r1	r1	r1'															
1st	Cefadroxil			r1	r1	r1		R1	R1	r1																												
	Cefatrizine			r1	r1'	r1		R1	R1																													
	Cephalexin			r1	R1'		R1	r1	r1																													
	Cefazolin																																					
	Cefazole																																					
	Cephatholin																																					
	Cephapirin																																					
2nd	Cefoxitin																																					
	Cefuroxime																																					
	Cefotetan																																					
	Cefprozil				r1	r1	r1	R1	R1	R1	r1																											
	Cefaclor				r1	R1'	R1	r1	r1	r1	R1																											
	Cefonicid				r1	r1	r1	r1	r1	r1																												
	Cefamandole				r1	r1	r1	r1	r1	r1																												
3rd	Cefoperazone				r1'	R1''	r1'	R1'	R1'	r1'																												
	Ceftibuten																																					
	Cefdinir																																					
	Cefixime																																					
	Ceftriaxone																																					
	Cefditoren																																					
	Cefotaxime																																					
	Cefopodoxime																																					
	Ceftazidime																																					
	Cefepime																																					
4th	Cefpirome																																					
	Ceftaroline fosamil																																					
	Ceftolozane																																					
5th	Ceftiderocol																																					
	Aztreonam																																					

FIGURE 3. Comparison of R₁ and R₂ structural similarities between β -lactam drugs. Drugs that have identical R₁ or R₂ structures are listed as R1 (red cell) or R2 (gold cell). If only the ring or branch chain moiety of the R₁ structure is identical, it is listed as R1' or R1'', respectively. Drugs that have similar R₁ or R₂ structures are listed as r1 or r2. If only the ring or branch chain moiety of the R₁ structure is similar, it is listed as r1' or r1'', respectively. Blank cells imply no R₁ or R₂ structural similarities.

Quelles β -lactamines en cas d'allergie?

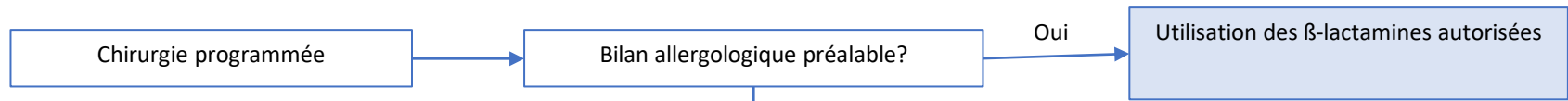
- Stratégie basées sur l'étude de la réactivité croisée entre les β -lactamines
- 39 % de réactions croisées pénicillines / céphalosporines mais concerne en majeure partie les aminocéphalosporines et le céfamandole
- En pratique, risque estimé à 2-5%
- Pénicillines et carbapénèmes = pas de réactivité croisée
- Pénicillines et monobactames = pas de réactivité croisée



Ceftazidime et monobactames = chaîne latérale identique

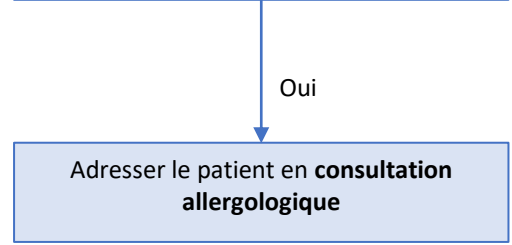
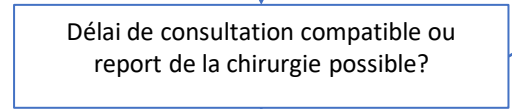
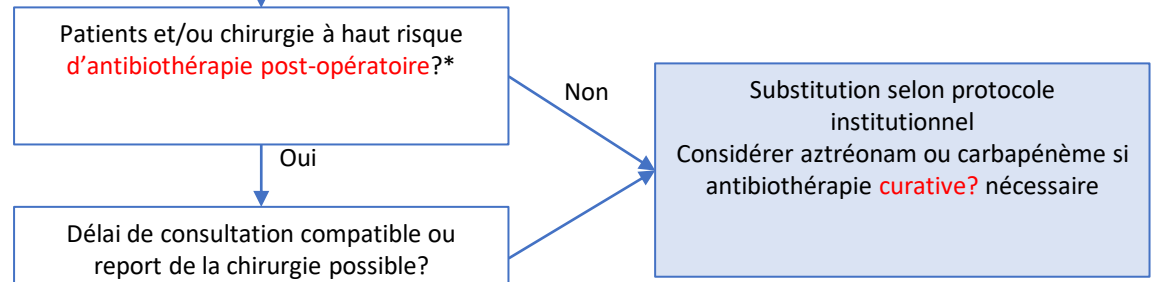


Explorations avec des tests cutanés ++



*Situations à risque élevé d'avoir besoin d'une antibiothérapie en post-opératoire:

- Allergie à plusieurs antibiotiques
- Antécédents de réaction d'hypersensibilité immédiate ou non immédiate à la pénicilline/aux céphalosporines chez un patient nécessitant fréquemment des antibiotiques (bronchectasie, mucoviscidose, diabète, immunodéficiences primaires et secondaires ou asplénie/hyposplénisme) ou nécessitant un traitement spécifique par β-lactamine.
- Chirurgie majeure avec un risque élevé de complications infectieuses (chirurgie cardiothoracique, chirurgie abdominale majeure).

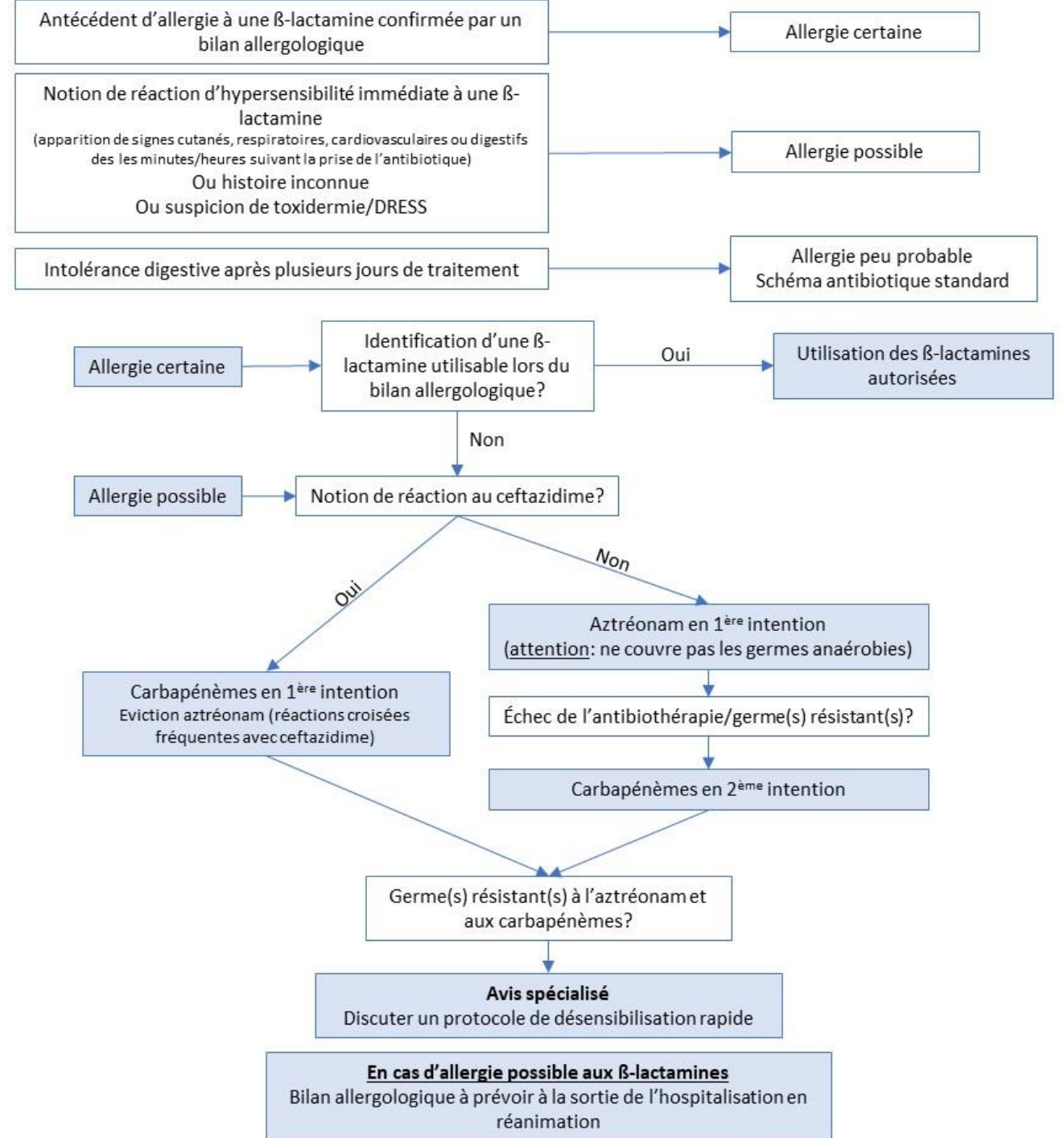


Gestion d'une allergie alléguée aux β-lactamines en consultation d'anesthésie



Attention
Bien qu'il n'existe pas de réaction croisée entre la cefazoline et les autres β-lactamines, la fréquence des réactions à la cefazoline est élevée en France et contre-indique son utilisation chez les patients ayant une histoire d'allergie aux β-lactamines

Conduite à tenir pour une antibiothérapie curative en cas d'allergie aux β -lactamines



Désensibilisation aux β -lactames

Exceptionnellement indiquée

**Préférer une recherche d'alternative par
TPO sous surveillance hospitalière**

Exemple de la Pénicilline G : [Vervloet, Pharmacia

- 17 doses sur 4 heures
- de 100 U à 0.4 MU per os (doublement / 15 min)
- puis 0.2, 0.4 et 0.8 MU SC (/ 15 min), puis 1 MU IM

Autre exemple : [Moss, J Pediatr 1984]

- 7 doses sur 3 heures
- de 10^{-6} - 10^{-5} - 10^{-4} - 10^{-3} - 10^{-2} - 10^{-1} -100% de la dose thérapeutique
- toutes les 30 min

CONCLUSION

- La prise en charge des patients allergiques aux β -lactamines est une préoccupation de santé publique
- L'utilisation de chemins cliniques visant à infirmer le diagnostic reste débattue
- La faisabilité et l'efficacité de ces prises en charge restent à évaluer

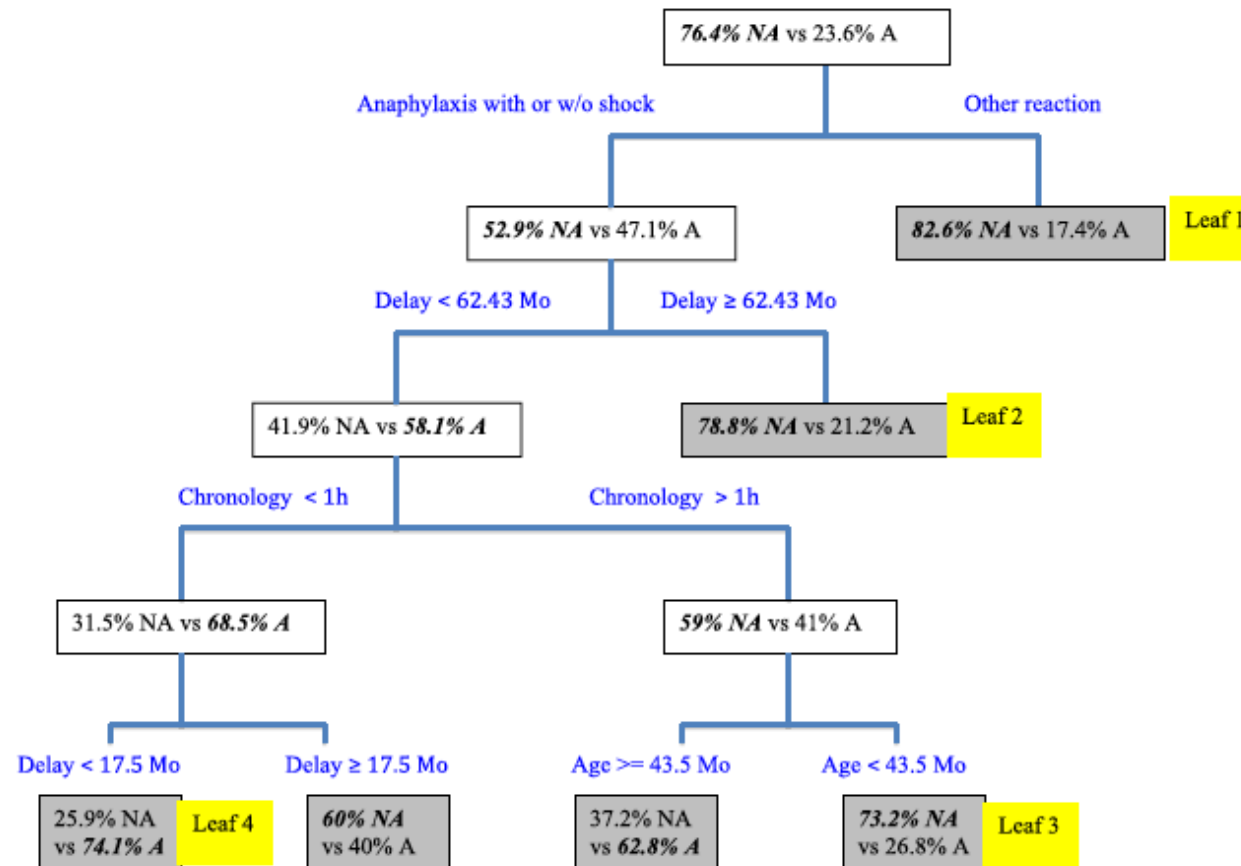


Merci à tout les membres du GERAP

Angers : C. Cottineau, M. Drouet. **Besançon** : M. Neidhardt, P. Girardin, M. Vigan. **Bordeaux - Pellegrin Tripode** : S. Guez. **Brest** : J.C. Rakatoseheno. **Caen** : D. Laroche, M.C. Vergnault. **Châlons-sur-Saône** : Ph. Scherer. **Colmar** : O. Theissen-Laval. **Dieppe** : B. Deschamps. **Dijon** : E. Collet, N. Louvier. **Dreux** : J.B. Duffin. **Epinal** : F. Jacson. **Grasse** : P. Dugué. **Grenoble** : C. Jacquot, P. Zambelli, D. Coperan. **Lille catho** : Ch. Castelain-Hacquet. **Lille CHU** : A. Facon. **Limoges** : I. Orsel. **Lorient** : F. Le Pabic. **Lyon** : Y. Benoît, J. Motin, L. Guilloux. **Marseille** : J. Birnbaum, D. Vervloet. **Montpellier** : M.C. Bonnet, T. Ryckwaert. **Nancy** : M.C. Laxenaire, C. Mouton, D.A. Moneret-Vautrin, S. Widmer, J.L. Guéant, I. Gustin. **Nantes** : F. Wessel. **Nice** : G. Occelli, J. Amédéo. **Nîmes** : M. Joncourt. **Paris-Pitié** : A.M. Korinek. **Paris-Necker** : D. Brunet-Langot, J. Labbez. **Paris-Créteil** : M. Bellanger. **Paris-Tenon** : F. Leynadier. **Paris (privé)** : C. Sauvan. **Poitiers** : K. Breuil. **Reims** : A. Gallet, F. Lavaud, JM. Malinovsky. **Remiremont** : Dr Beaudouin. **Rennes** : M.M. Lucas, Y. Delaval. **Saint-Etienne** : C. Dzviga. **Saint-Nazaire** : Dr Mallet. **Strasbourg** : J. Valfrey. **Tarbes** : J. Gayraud. **Toulouse-Purpan** : D. Giamarchi, M. Miguères, H. Perelroizen. **Toulouse-Rangueil** : A. Didier. **Tours** : Ph. Carré.....

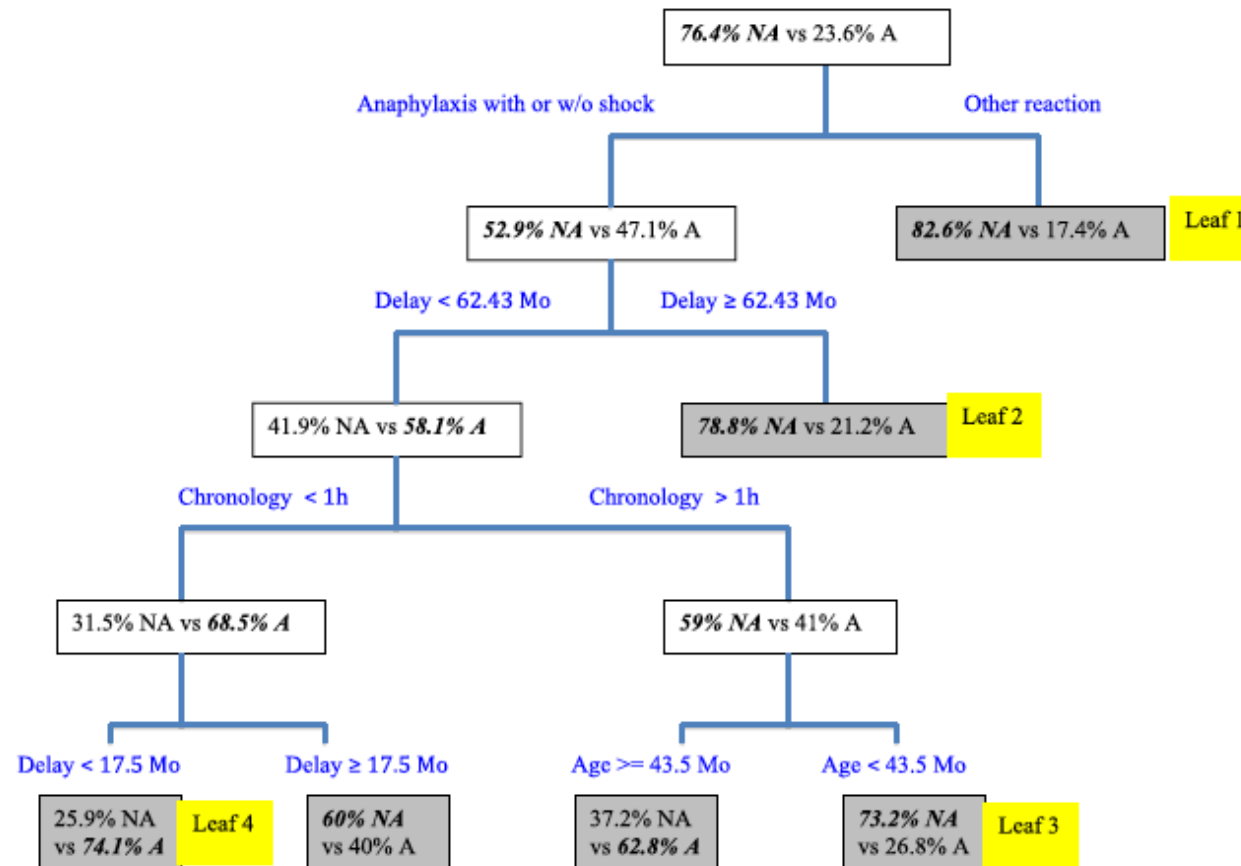
Diagnostic de l'allergie aux β -lactamines

Cependant, les score prédictifs manquent encore de sensibilité et de spécificité



Diagnostic de l'allergie aux β -lactamines

Cependant, les score prédictifs manquent encore de sensibilité et de spécificité



Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: 6th National Audit Project (NAP6)

Table 1 The 199 identified culprit agents in 192 cases of anaphylaxis in NAP6.

	Definite	Probable	Total
Agents by class			
Antibiotics	67	27	94
Neuromuscular blocking agents	49	16	65
Chlorhexidine	14	4	18
Patent Blue dye	8	1	9
Other agents	10	3	13
All	148	51	199
Antibiotics			
Co-amoxiclav	38	8	46
Teicoplanin	21	15	36
Cefuroxime	2	2	4
Gentamicin	1	2	3
Flucloxacillin	2	0	2
Piperacillin and tazobactam	1	0	1
Vancomycin	1	0	1
Metronidazole	1	0	1
Neuromuscular blocking agents			
Rocuronium	21	6	27
Atracurium	14	9	23
Succinylcholine	13	1	14
Mivacurium	1	0	1
Antiseptics and dyes			
Chlorhexidine	14	4	18
Patent Blue dye	8	1	9

**Antibiotics:
1 in 26 845**

*(92/2 469 754) (95% CI:
1 in 21 889 -1 in 33 301)*

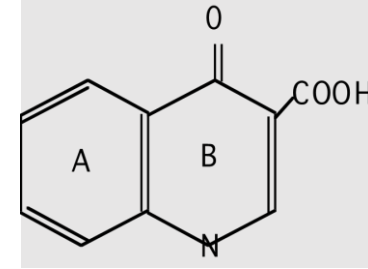
Harper, BJA: 1e13 (2018)

GERAP - 10 consecutive surveys

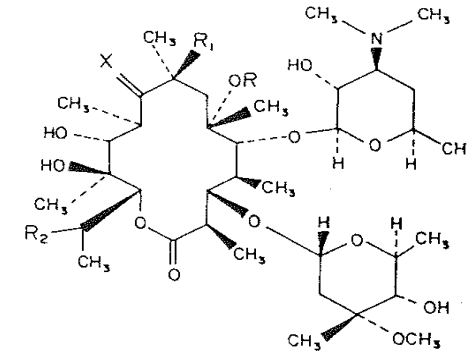
	1989	1992	1994	1996	1998	2000	2002	2004	2007	2012
	n=821	n=813	n=1030	n=734	n=486	n=518	n=502	n=406	n=602	N=489
NMBAs	81,0	70,2	59,2	61,6	69,2	58,2	54,0	49,6	48,0	60,6
Latex	0,5	12,5	19,0	16,6	12,1	16,7	22,3	26,4	20,3	5,2
Hypnotics	11,0	5,6	8,0	5,1	3,7	3,4	0,8	1,4	0,8	2,2
Opioids	3,0	1,7	3,5	2,7	1,4	1,3	2,4	1,4	1,8	1,4
Colloids	0,5	4,6	5,0	3,1	2,7	4,0	2,8	4,6	2,3	0,6
Antibiotics	2,0	2,6	3,1	8,3	8,0	15,1	14,7	12,2	17,9	18,2
Other	2,0	2,8	8,3	2,6	2,9	1,3	3,0	4,4	7,1	11,8

Allergies aux quinolones

- 0,1 à 2% des traitements
- Symptômes souvent anaphylactiques
- Mécanisme 'inconnu' (IgE + 30/54) *Manfredi JACI 2004*
- Tests cutanés en cours de validation
- Tests de provocation + dans 27% *Messaad Ann Intern Med 2004*
- Réactions croisées entre quinolones fréquentes mais pas constantes
- Réactions entre quinoléiques possibles (*Idarac, Intérix, Nivaquine, Lariam...*)
- Induction de tolérance possible et efficace (mucoviscidose)



MACROLIDES



14 Atomes de Carbones	15 Atomes de Carbones	16 Atomes de Carbones
Erythromycine (1952) Clarithromycine (1992) Naxy*; Zéclar* Roxithromycine Claramid*; Rulid*	Azithromycine (1994) Zithromax*	Spiramycine: Rovamycine* Josamycine Josacine* Midécamycine: Mosil*

Hypersensibilités rares: 0,4-3% des traitements

Slater JE et al. Ann Allergy 2001;66:193-195.

Successful Clarithromycin desensitization in a multiple macrolide-allergic patient

S Nithya et al. Ann Allergy, asthma,immunology. 2010;105:489-490

Table 2. Clarithromycin Oral Desensitization Protocol^a

Dose no.	Concentration, mg/mL	Dose	
		mL	mg
1	0.025	1.25	0.03
2	0.025	2.5	0.06
3	0.025	5	0.125
4	0.25	1	0.25
5	0.25	2	0.5
6	0.25	4	1
7	2.5	0.8	2
8	2.5	1.6	4
9	2.5	3.2	8
10	2.5	6.4	16
11	25	1.3	32
12	25	2.5	64
13	25	5	125
14	25	10	250
Cumulative dose			503

^a Serial 10-fold dilutions of a clarithromycin suspension of 125 mg/5 mL (25 mg/mL) were performed to make clarithromycin solutions at 2.5, 0.25, and 0.025 mg/mL. Each dose was administered in 15-minute intervals.

MACROLIDES, en pratique....

- Histoire clinique insuffisante
- Tests cutanés non validés, le plus souvent négatifs, pas de formes injectables pour tous les macrolides

Prick test 10mg/ml

IDR ????

Erythromycine 50 mg/ml Dilution non irritative: **10–3 (0,05mg/ml)** Pts testés: 25

Azithromycine 100 mg/ml Dilution non irritative: **10–4 (0,01mg/ml)** Pts testés: 30

Empedrad R et al. JACI 2002;112:629

- Pas de tests biologiques
- **Test de provocation++++ pour le diagnostic et la recherche de réactions croisées.**

- En pratique, si réaction retardée:

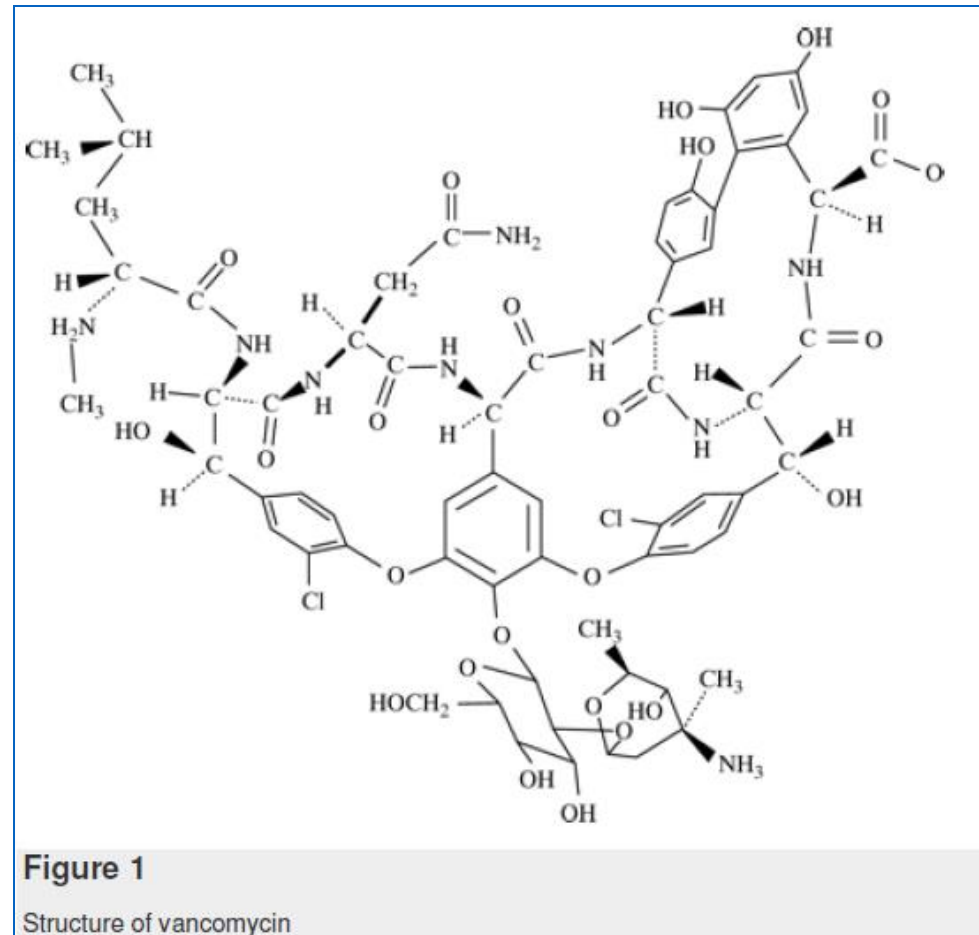
Patch tests:

Erythromycine, Spiramycine: 10% dans la vaseline

A Barbaud Ann Dermatol Venerol 2009;136: 635-644

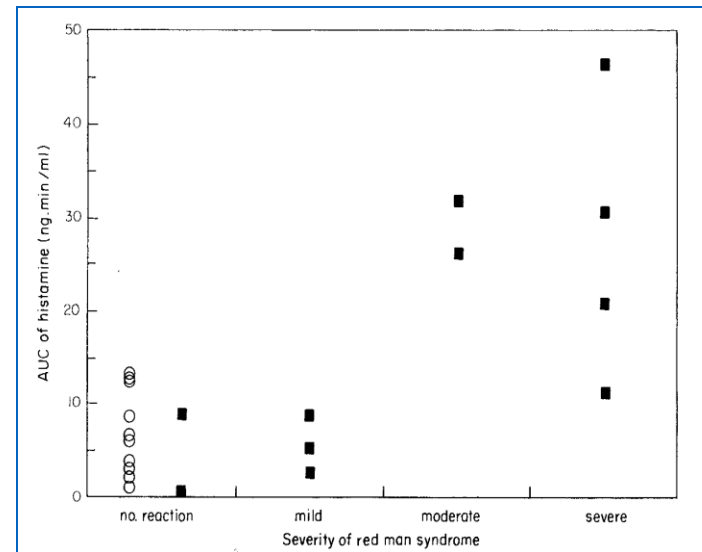
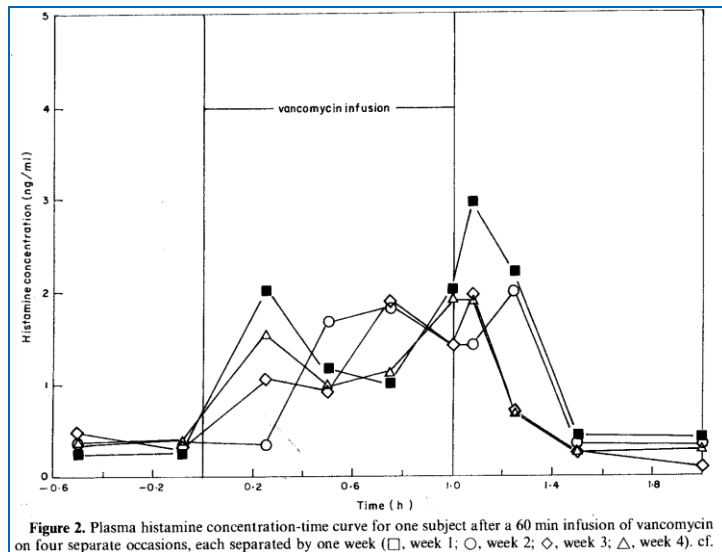
VANCOMYCINE

- Famille des Glycopeptides
- Infections nosocomiales
- Alternative thérapeutique en cas d'allergie aux bêtalactamines



VANCOMYCINE

- « Red man syndrome »: rash cutané, urticaire, douleurs musculaires, fièvre, et dans les formes sévères: angioedème, hypotension, collapsus cardio-vasculaire .
- Lié à vitesse d'injection: Histamino-libération non spécifique.
- Observé chez 70-90% des volontaires sains si passage d'une perfusion de 1gr sur < 1 heure.



VANCOMYCINE

HYPERSENSIBILITE RETARDEE

- **Severe delayed erythema multiforme** to Vancomycin in a woman on regular hemodialysis. *Allergy* 2007; 62: 824-825
Pas de symptômes systémiques et après 6 semaines de traitement.
- The importance of vancomycin in drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (**DRESS**) syndrome. *JACI* 2011;198
Entre 7/2009 et 7/2010, Massachusetts General hospital: 4 patients avec des symptômes entre 12 jours et 4 semaines de traitement.
- Drug rash eosinophilia and **DRESS** in association with Vancomycin. *JACI* 2012;129.
2 patients(15 et 40 ans), après 4 semaines de traitement. .
- A multicenter study to determine the value and safety of drug patch tests for three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions
Barbaud A et al. Br J Dermatol. 2013;168:555-562
Vancomycine (30% vaseline): **DRESS(3/72), PEG(0/45), SSJ/Lyell(0/17)**

VANCOMYCINE

HYPERSENSIBILITE IMMEDIATE

*Vancomycin anaphylaxis associated with IgE and IgG antibodies.
Goldman MH et al. JACI 1996; 97: 362*

Anaphylaxie per-opératoire chez une femme de 42 ans dès les premières minutes d'une perfusion de vancomycine.

Test cutané positif à 50ng/ml et négatifs chez 2 contrôles jusqu'à 0,5 et 5mg/ml.

RAST positif (250 fois le contrôle négatif)

Spécificité confirmée par un test d'inhibition positif à 96%

Desensitization protocols for vancomycin hypersensitivity

Wasny LD et al *Ann Pharmacother* 2001;36:1458-1464

Protocole lent (Lin)

Premedication Diphenhydramine 50 mg iv 15 minutes prior to protocol initiation, then q6h throughout protocol				
Day	Infusion no.	Dose Provided	Vancomycin Dose (mg)	Concentration (mg/mL)
1	1	0.5 mg in 500 mL	0.5	0.001
2	2	5.0 mg in 500 mL	5.0	0.01
3	3	10 mg in 500 mL	10	0.02
4	4	50 mg in 500 mL	50	0.10
5	4	50 mg in 500 mL	50	0.10
6	5	100 mg in 500 mL	100	0.2
7 ^a	6	100 mg in 250 mL x 2	200	0.4
8	7	150 mg in 250 mL x 2	300	0.6
9	8	250 mg in 250 mL x 2	500	1.0
10	9	500 mg in 250 mL x 2	1000	2.0
11	9	500 mg in 250 mL x 2	1000	2.0
12	9	500 mg in 250 mL x 2	1000	2.0
13	10	1000 mg in 250 mL	1000	4.0

Perfusion sur 5h.
Jour 14: 1gr de Vancomycine dans 250ml, 100ml/h.

Protocole rapide (Lerner et Dwyer)

Infusion no.	Dilution	Vancomycin Dose (mg)	Concentration (mg/mL)
1	1:10 000	0.02	0.0002
2	1:1000	0.20	0.002
3	1:100	2.0	0.02
4	1:10	20	0.2
5	standard	500	2.0

Vitesse de la perfusion: 0,5ml/min en augmentant de 0,5ml/min toute les 5 minutes jusqu'à 5ml/min soit 300ml/h.

TEICOPLANINE (Targocid*)

Famille des Glycopeptides

HS retardée

Syndrome de Lyell

Syndrome de Stevens-Johnson,
Erythème polymorphe plus exceptionnel

HS immédiate

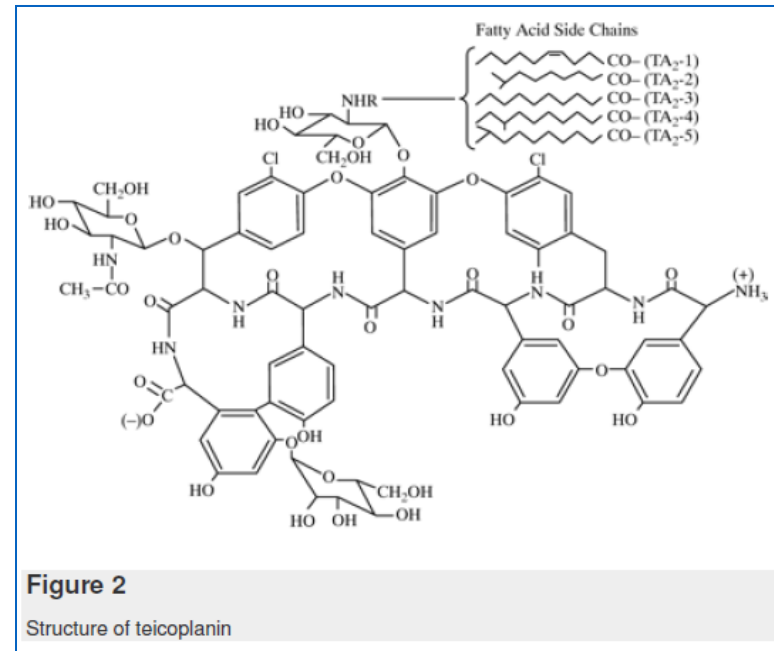
Teicoplanin-induced anaphylaxis

Asero R Allergy 2006 ;61:1370

Femme de 42 ans, 2 minutes après le début d'une perfusion de teicoplanine, apparition urticaire, angioedème, vomissements. ATCD de réaction locale importante à la fin d'un traitement 4 mois.

IDR 75mg/ml: Positive (3 contrôles négatifs).

Pas de TPO car réaction sévère.



TEICOPLANINE

- « Red man syndrome », rare. Pas d'HL si injecté plus rapidement que la Vancomycine.
- 200-400mg Teicoplanine versus 1grx2/J Vancomycyne en perfusion de 2h: « Red man syndrome »: 0/37 versus 4/36 (11%).

Smith SR et al. Antimicrobial agents and chemotherapy 1989; 33: 1193-1197

VANCOMYCINE, TEICOPLANINE, en pratique....

	VANCOMYCINE	TEICOPLANINE
Prick Tests (non validés)	0,1mg/ml	50mg/ml
IDR (non validés)	de 0,1µg à 100µg	0,005mg/ml à 50mg/ml
Patch Tests	30% vaseline, eau <i>Ann Dermatol Venerol</i> 2010;137:101-105	30% vaseline, eau <i>Ann Dermatol Venerol</i> 2010;137:101-105
Dosage IgEs	NON commercialisé	NON commercialisé
Autres	TTL <i>Nguyen P. Tran et al.Pediatrics 2011 (2011),</i>	

Plus faible sensibilité des patch tests par rapport aux IDR lues à 24h.