

Allergie aux betalactamines mythes et réalité

Corina Bara Passot
Dermato-allergologue
CH Le Mans

Plan

- Données épidémiologiques
- Interrogatoire d'un patient étiqueté allergique aux beta-lactamines
- Conséquences cliniques potentiels (risques et pertes de chance)
- Conduite à tenir

Epidémiologie

- Prévalence exacte inconnue
- 10% de la population se dit allergique à la pénicilline
- 90% de ceux qui se déclarent allergiques ne le sont pas

Impact sur la santé

- Surcout de santé pour ceux étiqueté à tort allergiques
- Risque de l'utilisation des antibiotiques moins efficaces
- Risque élevé de développer des résistances et des effets secondaires

Conséquences de la contre-indication de bêta-lactames

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

Intérêt d'explorer les allergies aux Bêta-lactames

Kaiser Foundation hospitals, Southern California 2010 - 2012

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

Les « allergiques » à la pénicilline comparés aux contrôles

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

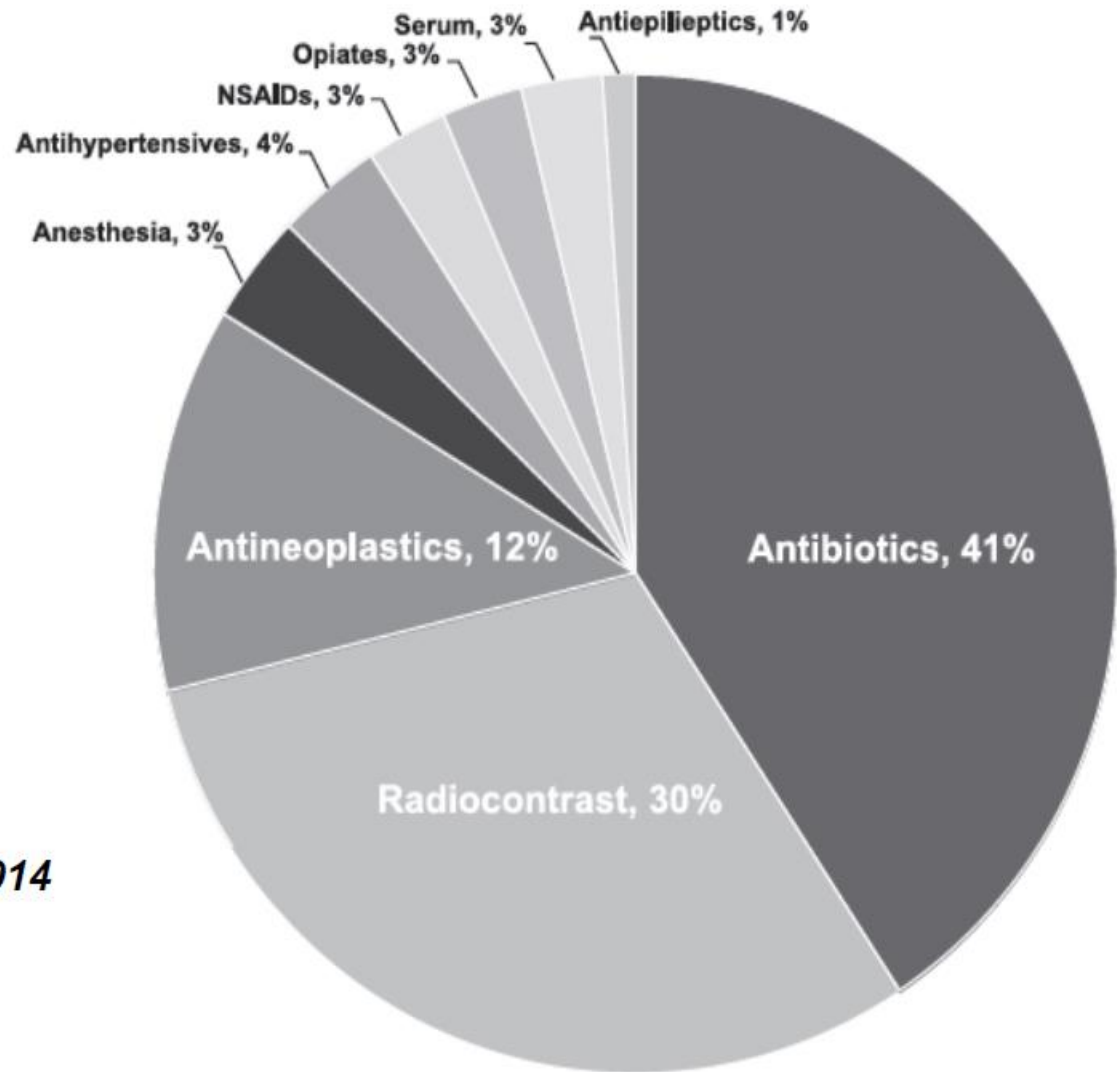
Les patients avec une histoire d' « allergie à la pénicilline »

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

Impact sur la santé

- Méconnaître une allergie risque de réaction potentiellement sévère

Décès par anaphylaxie d'origine médicamenteuse



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

1446 cas

Epidémiologie: quelques données françaises

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

Classification des réactions d'hypersensibilité médicamenteuse selon

Type	Type de réponse immunitaire	Physiopathologie	Signes cliniques
I	IgE	Dégranulation des mastocytes, des basophiles	Choc anaphylactique, angioœdème, urticaire, bronchospasme
II	IgG et complément	Cytotoxicité dépendant des IgG et du complément	Cytopénie
III	IgM ou IgG et complément ou FcR	Dépôts de complexes immuns	Maladie sérique, urticaire, vasculite
IVa	Th1 (IFN- γ)	Inflammation monocytaire	Eczéma
IVb	Th2 (IL-4 et IL-5)	Inflammation à éosinophile	Exanthème maculo-papuleux, DRESS
IVc	Cellules T cytotoxiques (perforine, granzyme B, Fas ligand)	Mort kératinocytaire médiée par les CD4 ou CD8	Exanthème maculo-papuleux, syndrome de Stevens-Johnson, exanthème pustuleux
IVd	Cellules T (IL-8/CXCL8)	Inflammation neutrophilique	Pustulose exanthématique pustuleuse généralisée



Classification physiopathologique

- Réactions **d'hypersensibilité immédiate**
 - Moins 2h après la prise médicamenteuse
 - Anaphylaxie
 - Mécanisme IgE dépendent (type I)
- Réactions **d'hypersensibilité retardée**
 - À plus de 12-24h
 - Réaction d'immunité cellulaire ly T réactifs (type IV)
- Autres mécanismes immuno-allergiques
 - Lupus induit, vascularites médicamenteuses
 - Ac IgG contre le médicament ou autoAc (type II et III)

Tableaux cliniques

- Allergie de **type immédiat (0-2h)**
 - Urticaire
 - Angioedème
 - Choc anaphylactique
- Allergie de **type retardé**
 - Rash maculopapuleux (<21j)
 - EPF (<2j)
 - PEAG (<48h)
 - Syndrome Steven Johnson /Lyell (<21j)
 - DRESS (<6 semaines)

Urticaire aiguë

Urticaire superficielle

- Papules ou plaques
- Prurigineuses
- **Mobiles et fugaces**
- **Durée papule ou plaque < 24h**
- Formes et tailles variables





angioedeme

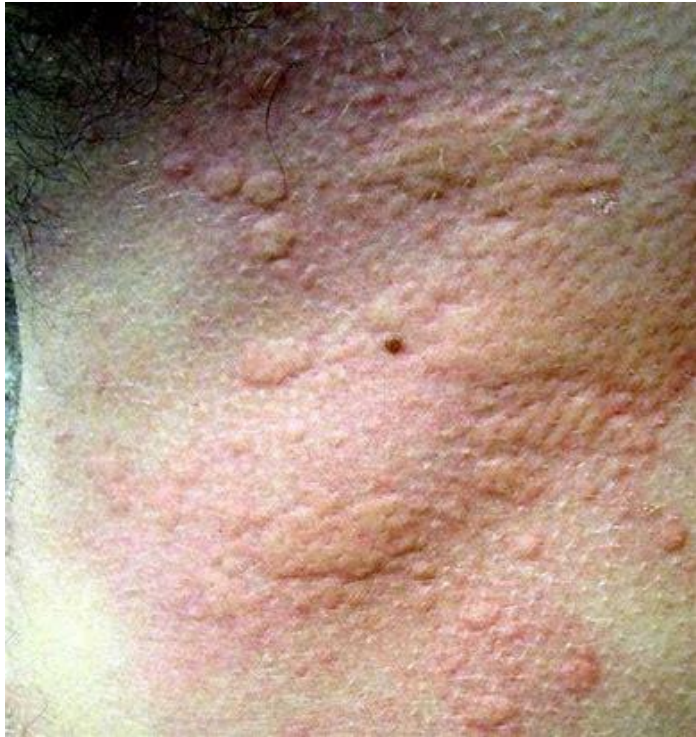




Réactions immédiates si allergie

La grande majorité des urticaires ne sont pas lié à un mécanisme allergologique mais souvent infectieux surtout viral





Tout ce qui est érythémateux et prurigineux n'est pas de l'urticaire

- Le caractère **mobile et fugace** est primordial
- En cas d'urticaire: **pas ou peu de lésion de grattage, ni de cicatrices**
- Il faut distinguer en particulier l'urticaire d'un exanthème maculopapuleux
- Ne pas hésiter à entourer une **lésion et revoir à 24h**





Grosse difficulté pour
l'allergologue, absence
d'examen clinique initial

Formes cliniques

- Formes **peu sévères**
 - Urticaires,
 - Erythème maculopapuleux
 - Erythème pigmenté fixe localisé
- Formes **sévères**
 - Choc anaphylactique/œdème laryngé
 - PEAG
 - SSJ/Lyell
 - DRESS

Quoi faire?

- **Arrêt médicaments suspects,**
- Définir la gravité
- Remplacement si nécessaire par une autre classe thérapeutique
- Notez dans le dossier
 - la posologie,
 - date de début du traitement,
 - début de manifestations
 - descriptions détaillées
- **Prise de photos**
- **Garder les médicaments pour le bilan**
- **Carte d'allergie au patient**
- Liste positive avec médicaments autorisés
- Éducation du patient

Signes de gravité

- % **surface atteinte**
- Atteinte **muqueuse** (buccale, nasale, oculaire, génital, anal)
- Atteinte **bulleuse**
- Atteinte **systémique** associée (rénale, hépatique, cardiaque, neurologique, digestive, pulmonaire, adénopathies, syndrome d'activation macrophagique, choc hypovolémique)
- Atteinte **biologique** associée (hyperéosinophilie, cytolysse, aplasie, hyperlymphocytose, syndrome mononucléosique)



Réactions retardées le plus souvent bénignes



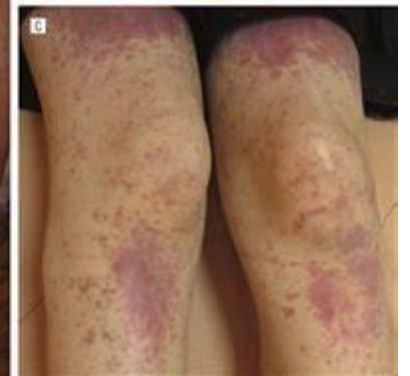
PEAG



PEAG



DRESS



Traitement

- **Arrêt médicament imputable**
- Antihistaminiques si urticaire
- Adrénaline im si choc anaphylactique
- Corticoïdes si œdème muqueux
- Dermocorticoïdes si prurit intense
- **Hospitalisation si signes de gravité**



SJS



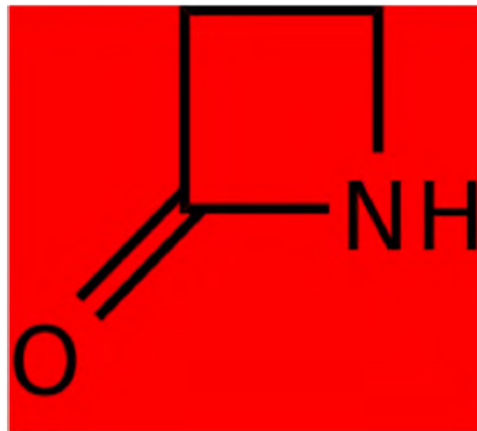
Lyell



Lyell

Bêtalactamines

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



Classification betalactamines

pénicillines	C1G	C2G	C3G	C4G	carbapénèmes	monobactames
Pénicilline Ampicilline Amoxicilline Cloxacilline Piperacilline Ticarcilline	Céfadroxil Céfazoline Céphalexine	Céfaclor Céfoxitine Céfprozyl céfuroxime	Céftazidime Cefixime céftriaxone	céfepime	Ertapénem Imipeneme méropéneme	Aztréonam

BÉTALACTAMINES		
Pénicillines		
Pénicillines G et V		Antibiotique historique de référence.
Benzylpénicilline	IV IM*	Peu prescrit en France, beaucoup plus dans le nord de l'Europe où les résistances bactériennes sont bien moindres.
Phénoxyéthylpénicilline	oral	
Pénicilline A (aminopénicilline)		Pénicilline à spectre élargi, elle garde une place majeure, et présente même un regain d'intérêt dans les infections communautaires.
Amoxicilline	IV IM oral	
Carboxypénicilline		Élargissement du spectre sur des bacilles Gram négatifs dont le pyocyanique. Performances améliorées en association avec un inhibiteur des bêta-lactamases.
Ticarcilline ^H	IV	
Uréidopénicilline		
Pipéracilline ^H	IV IM	
6 alpha-méthoxy pénicilline		Pénicilline active sur les entérobactéries excepté le bacille pyocyanique et les acinetobacters.
Témocilline	IV IM	Inactive sur les bactéries Gram positif et les anaérobies. A utiliser uniquement en absence d'alternative thérapeutique et après antibiogramme.
Pénicilline M		Pénicilline antistaphylococcique de référence (excepté pour les staphylocoques résistant à la méticilline - SARM).
Oxacilline	IV	
Cloxacilline	IV oral	
Carbapénem		
Imipénem ^H	IV	Progrès majeur pour leur activité sur des bactéries essentiellement à Gram négatif résistant aux autres produits du groupe, notamment celles sécrétant des BLSE (bêta-lactamases à spectre élargi). Mais sensibles aux carbapénémases : challenge des résistances de demain.
Ertapénem ^H	IV	
Méropénem ^H	IV	
Monobactam		
Aztréonam ^H	inhal IV IM	Seulement sur bacilles Gram négatif ; échappe aux accidents allergiques des autres bêta-lactamines.

a voie IM n'est, dans beaucoup de cas, pas la voie la plus adaptée (biodisponibilité médiocre, rapport amacocinétique/pharmacodynamie PK/PD insuffisant).

..a lettre H désigne les médicaments dont l'utilisation est réservée à l'hôpital ou ceux soumis à une prescription initiale hospitalière

DC	Voies	Informations brèves
Céphalosporines		
C1G (1^{re} génération)		Le classement habituel des céphalosporines en 3 générations est justifié par la chronologie de leurs développements (à partir de 1960), mais aussi par l'élargissement progressif du spectre, en particulier sur les bacilles Gram négatif et un peu sur les anaérobies. Il y a cependant une grande différence entre les formes parentérales, seuls antibiotiques majeurs de la classe, et les formes orales, dont la biodisponibilité médiocre ne permet jamais d'obtenir des concentrations sériques comparables. Le traitement d'infections sévères requiert des céphalosporines injectables. Les céphalosporines orales ne peuvent au mieux traiter que des infections bénignes, ou spécifiques, et ne peuvent guère être utilisées comme traitements de relais. La ceftriaxone, céphalosporine de 3^e génération, occupe une place à part : sa longue ½ vie (8 heures) permet une seule administration quotidienne. Il s'agit d'un médicament majeur à l'hôpital comme en ville. La ceftaroline et le ceftobiprole sont de nouvelles céphalosporines dont la place dans les stratégies n'est pas établie en France.
Céfalotine ^H	IV IM	
Céfazoline ^H	IV IM	
Céfaclor	oral	
Céfradine	oral	
Céfradoxil	oral	
Céfalexine	oral	
C2G (2^e génération)		
Céfamandole ^H	IV IM	
Céfoxitine ^H	IV	
Céfuroxime	IV IM	
Cefuroxime axétil	oral	
C3G et C4G (3^e et 4^e générations)		
Cérépime ^H	IV IM	
Céfixime	oral	
Céfotaxime ^H	IV IM	
Céfotiam hexétil	oral	
Cefpodoxime proxétil	oral	
Ceftazidime ^H	IV IM	
Ceftriaxone	IV IM	
Autre céphalosporine		
Ceftaroline ^H	IV	
Ceftobiprole	IV	

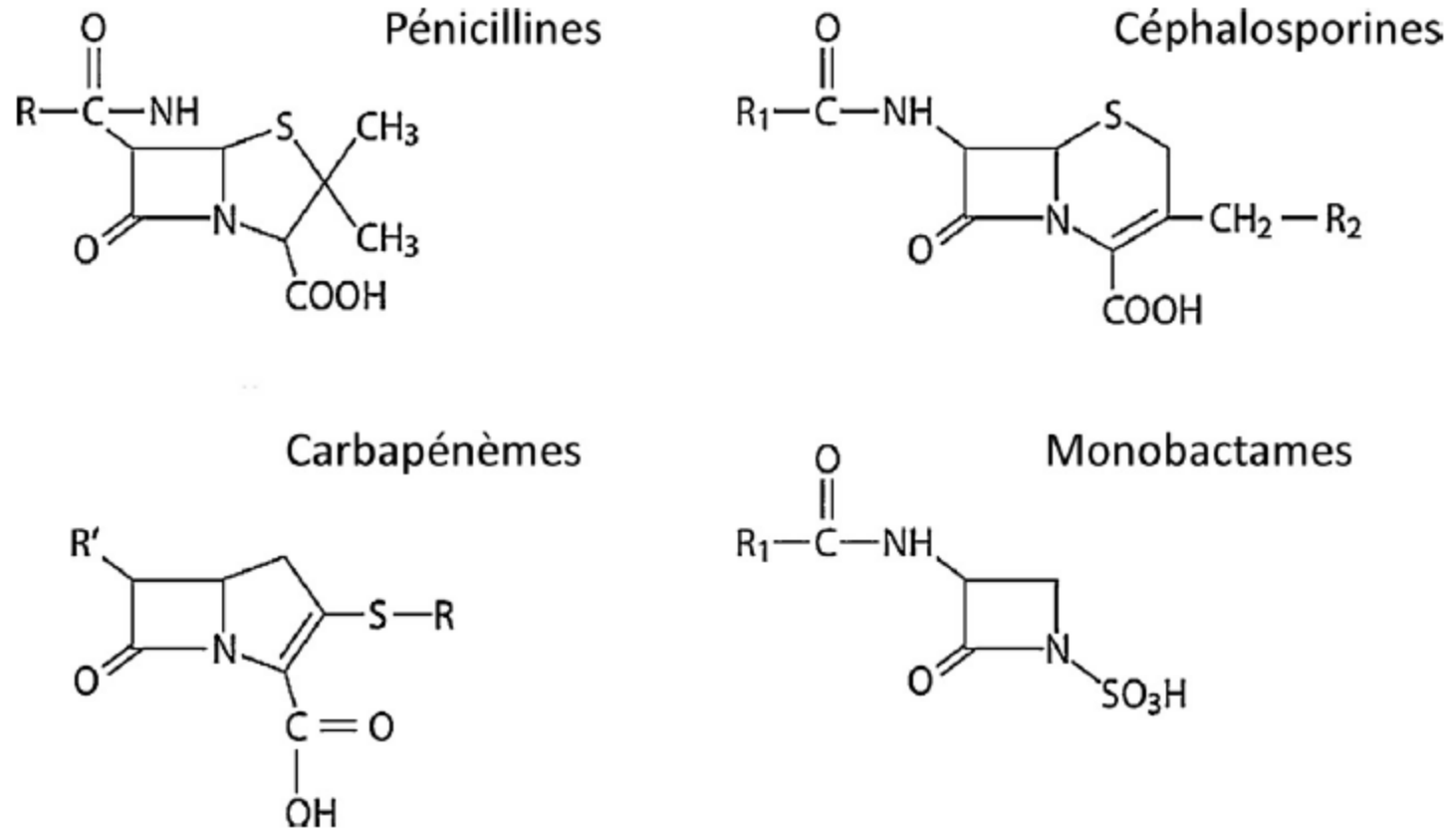
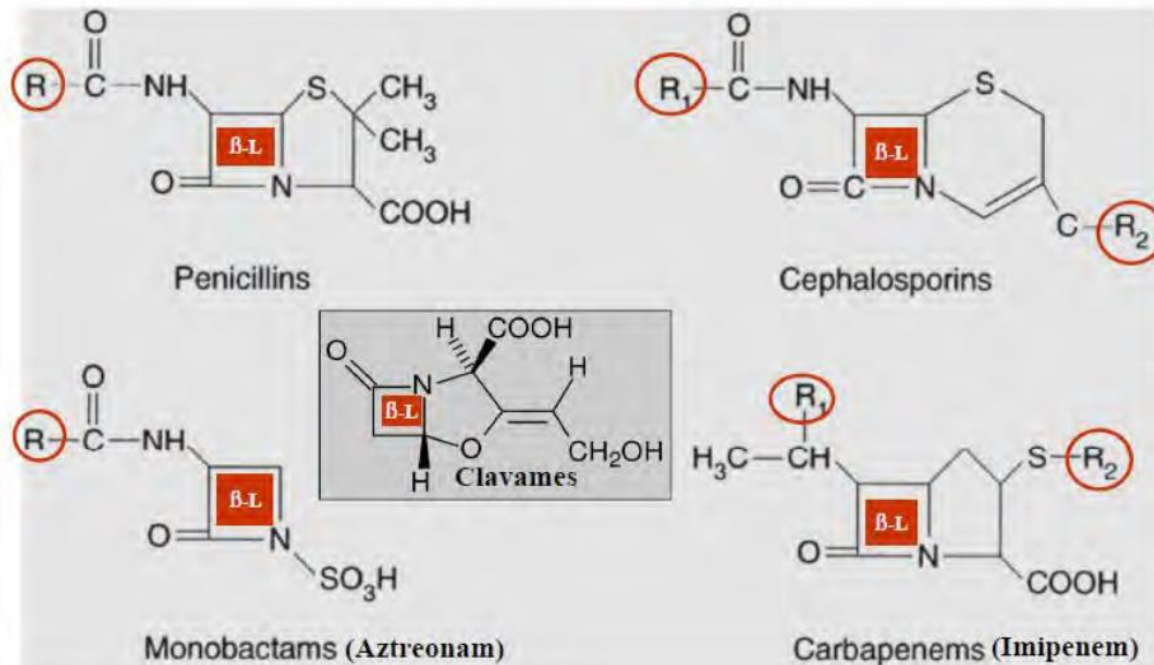


Fig. 1. Classification des bêtalactamines |

Réaction croisées

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



Allergie croisée aux bêta-lactamines

		pénicilline	amoxicilline	ampicilline	cloxacilline	pipéracilline	ticarilline	céfadroxil	céFAZoline	céphalexine	céphalothine	céfaclor	cefprozil	céfuroxime	céfOXitine	céfixime	céfotaxime	cefTAZidime	cefTRIAXone	céfépime	méropénème	imipénème	ertapénème	aztréonam
PÉNICILLINES	pénicilline		*	*	*	*	*				*				*									
	amoxicilline	*		*	*	*	*	*		*		*	*											
	ampicilline	*	*		*	*	*	*		*		*	*											
	cloxacilline	*	*	*		*	*																	
	pipéracilline	*	*	*	*		*																	
	ticarilline	*	*	*	*	*																		
CÉPHALOSPORINE 1 ^{ERE} GÉNÉRATION	céfadroxil		*	*						*		*	*											
	céFAZoline																							
	céphalexine		*	*				*				*	*											
	céphalothine	*													*		*							
CÉPHALOSPORINE 2 ^e GÉNÉRATION	céfaclor		*	*				*		*			*											
	cefprozil		*	*				*		*		*												
	céfuroxime														*									
	céfOXitine	*									*			*										
CÉPHALOSPORINE 3 ^e GÉNÉRATION	céfixime																							
	céfotaxime									*								*		*				
	cefTAZidime																							*
	cefTRIAXone																*			*				
CÉPHALO 4 ^e GÉN.	céfépime																*		*					
CARBAPÉNÈMES	méropénème																				*	*	*	
	imipénème																				*		*	
	ertapénème																				*	*		
Monobactame	aztréonam																	*						

Réactivité croisée pénicillines-céphalosporines

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

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

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

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

- Conclusions similaires du AAAAI workgroup report ("*Cephalosporin administration to patients with a history of penicillin allergy*") et du drug allergy practice parameter :
 - En l'absence de tests cutanés réalisés et de réaction sévère
 - les céphalo peuvent être administrées sous surveillance soit d'emblée à dose thérapeutique soit en schéma croissant
 - Chez les patients ayant des tests cutanés positifs uniquement aux pénicillines :
 - test de réintroduction aux céphalo.
 - Pour les allergiques à l'amoxicilline
 - Éviter les céphalo possédant le même radical R1
 - Plus simplement: éviter les C1G

Réactivité croisée pénicillines-carbapénèmes

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

Bilan allergologiques

- Interrogatoire
- IgE spécifiques
- Pricks tests
- IDR
- EDT
- Réintroduction hospitalière
- Carte d'allergie

Interrogatoire

- **Allergie pénicilline ne veut rien dire!**
- **Date de début**
- Combien de temps après début de traitement
- Description détaillée de la réaction/photos
- Nom exact de la molécule
- Conséquence de la suspicion: arrêt traitement suivi de guérison, facteurs de gravité, traitement nécessaire pour retour à la normal
- Imputabilité

Interrogatoire

✓ Histoire clinique :

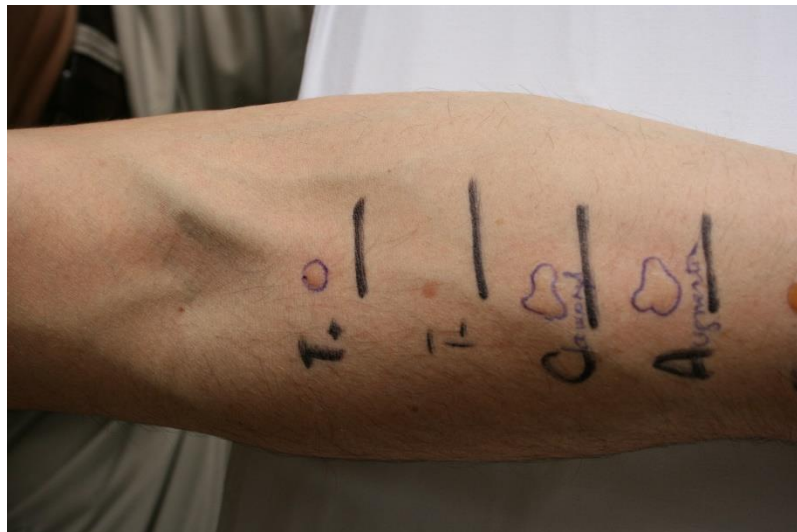
- **20-100% VPP**, *selon le médicament et la présentation clinique*
- *Plus difficile avec le temps,*
- *photos utiles*
- *examen médical important au moment de la réaction (signes de gravité et toxidermies)*
- Peut on prédire la sévérité d'une récurrence à partir de l'histoire clinique ?
 - Mullins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

IgE

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

Bilan allergologique

- Chronophage et hospitalier
- Prick lecture 20 min
- IDR conc 10^{-4} à 10^{-1} avec injection /20 min
 - Sensibilité peni 70% spécificité 97-99%, VPN 97-99%, céphalo 30-70%
- EDT lecture à 48h et 96h
 - Sensibilité autour de 50%
- Si négatif réintroduction hospitalière



Tests allergologiques

Concentrations maximales non irritantes : β - lactamines

MEDICAMENTS	PRICK TEST	IDR	PATCH TEST
NOM DCI	CONCENTRATION	CONCENTRATION MAX	CONCENTRATION
BENZYL PENICILLINE	10 000 UI	10 000 UI	5%
AMOXICILLINE	20 mg/ml	20 mg/ml	5%
AMPICILLINE	20 mg/ml	20 mg/ml	5%
CEPHALOSPORINES	2 mg/ml	2 mg/ml	5%
PPL Penicilloyl-Poly-Lysine	5×10^{-5} mM	5×10^{-5} mM	NA
MDM Minor Determinant Mixture	2×10^{-2} mM	2×10^{-2} mM	NA

Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013 Jun 1;68(6):702–12.

Induction de tolérance

Exemple de protocole de désensibilisation orale pour hypersensibilité immédiate.

Étape	Pénicilline (mg/mL)	Quantité (mL)	Dose (mg)	Doses cumulées (mg)
1	0,5	1,1	0,05	0,05
2	0,5	0,2	0,1	0,15
3	0,5	0,4	0,2	0,35
4	0,5	0,8	0,4	0,75
5	0,5	1,6	0,8	1,55
6	0,5	3,2	1,6	3,15
7	0,5	6,4	3,2	6,35
8	5	1,2	6	12,35
9	5	2,4	12	24,35
10	5	5	25	49,35
11	50	1	50	100
12	50	2	100	200
13	50	4	200	400
14	50	8	400	800

Surveillance du patient pendant 30 minutes, puis administration de la pleine dose thérapeutique par la voie choisie. L'intervalle conseillé entre les doses est de 15 minutes.

Réintroduction hospitalière

- **Sous surveillance médicale et si tests négatifs**
- Très prudente dans des tableaux anaphylactiques
- Pour écarter la suspicion dans des réaction non grave
- Interdite dans les toxidermies graves (Lyell,SJS)
- En hospitalisation de jour le plus souvent

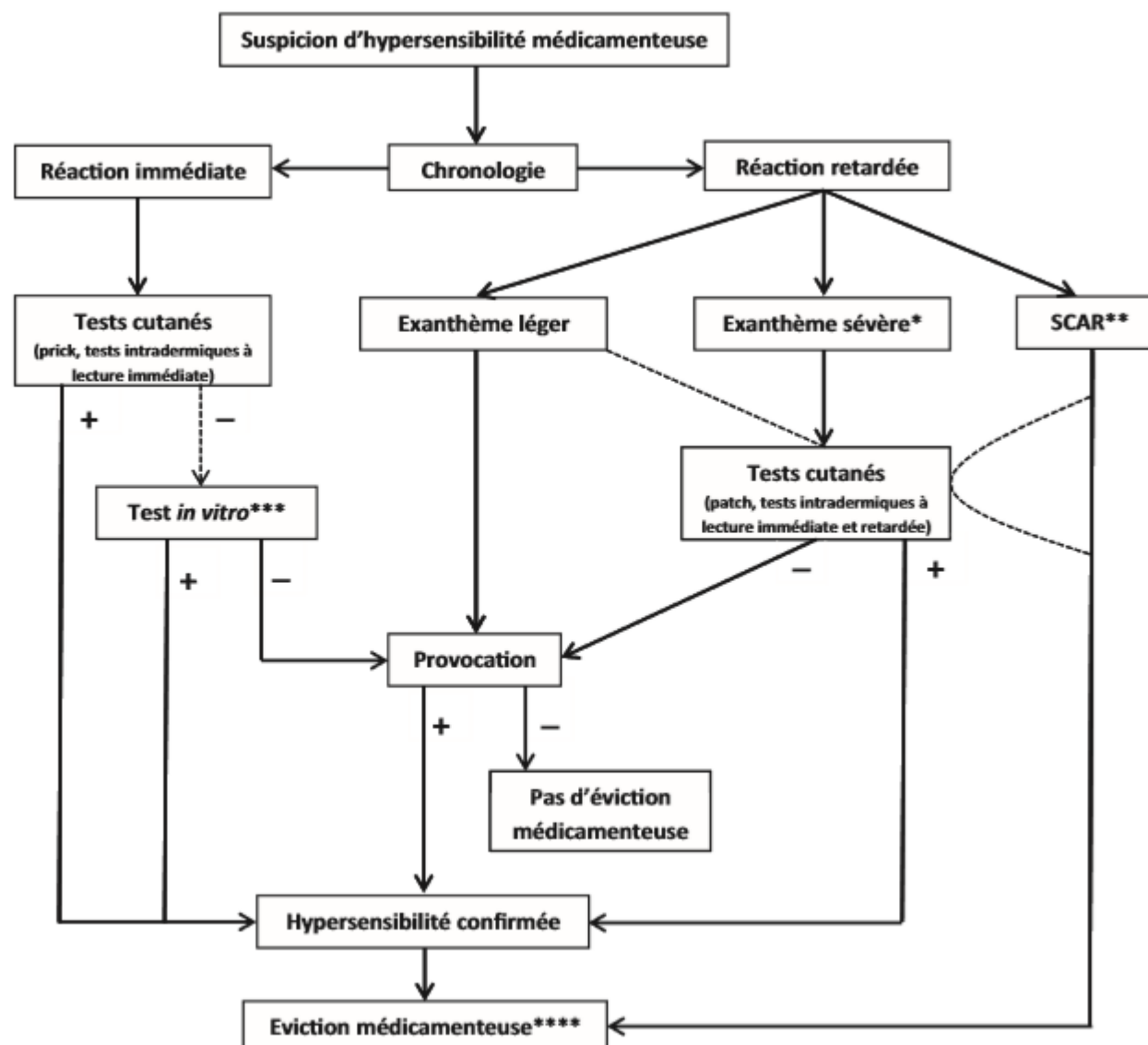


Fig. 11. Algorithme diagnostique pédiatrique sur la prise en charge des hypersensibilités médicamenteuses (d'après [62]). * : exanthème sévère : rash étendu et évolution prolongée ; ** : PEAG, DRESS, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell ; *** : tests sanguins validés, en pratique IgE spécifiques qui peuvent être faits avant les tests cutanés en cas de réaction sévère ; **** : dans certains cas une induction de tolérance médicamenteuse peut être proposée.

Conclusion

- Allergie aux betalactamine
- Complication **rare** des traitements mais réelle
- Description **initiale primordiale avec nom précis de la molécule**
- **Prise photos** avec appareil patient
- **Notification dossier médical et double patient**
- Tests allergologiques et réintroduction possibles