

Les Journées Alsaciennes d'Infectiologie

29 septembre 2023 - Mulhouse

C.METZ-FAVRE

Unité d'allergologie, Pôle de pathologie thoracique, CHRU Strasbourg

Service de pédiatrie, CHR Haguenau

L'allergie aux antibiotiques : état des lieux

- Surestimation : patients et/ou leurs parents et les médecins non allergologues : prévalence 15% ← 5%
- Conséquence de ce surdiagnostic
 - Meta-analyse PubMed, EMBASE, Cochrane CENTRAL, EBSCO, Cochrane Database
 - 41 études retenues (++) adultes et hospitalières)
 - Prescriptions d'antibiotiques à large spectre
 - ↗ résistance à plusieurs antibiotiques
 - ↗ infections opportunistes, diarrhées à *Clostridium difficile*
 - ↗ durée d'hospitalisation, admission USI, multiplicité des séjours hospitaliers
 - ↗ des coûts

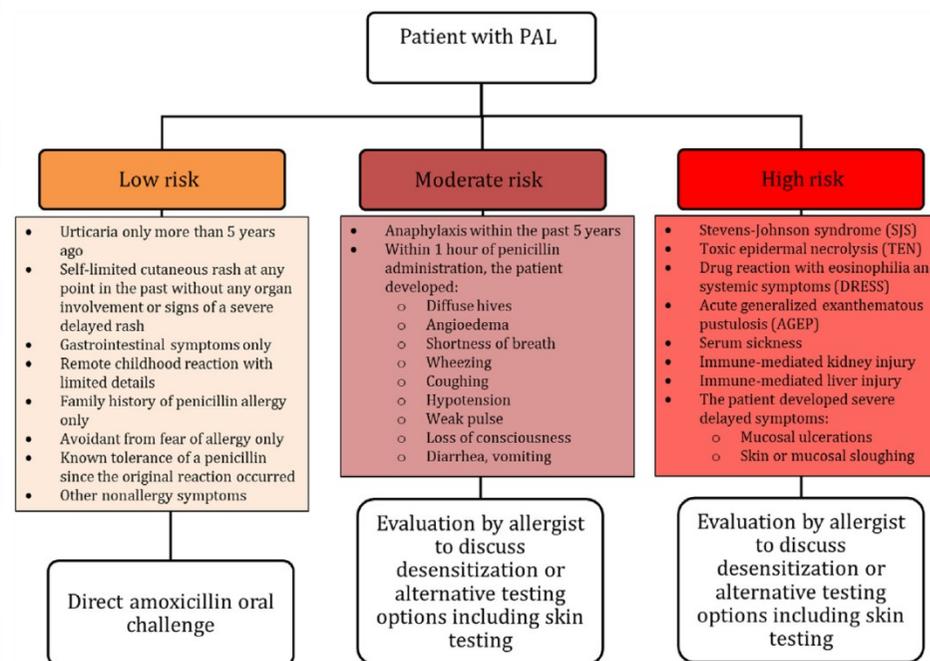
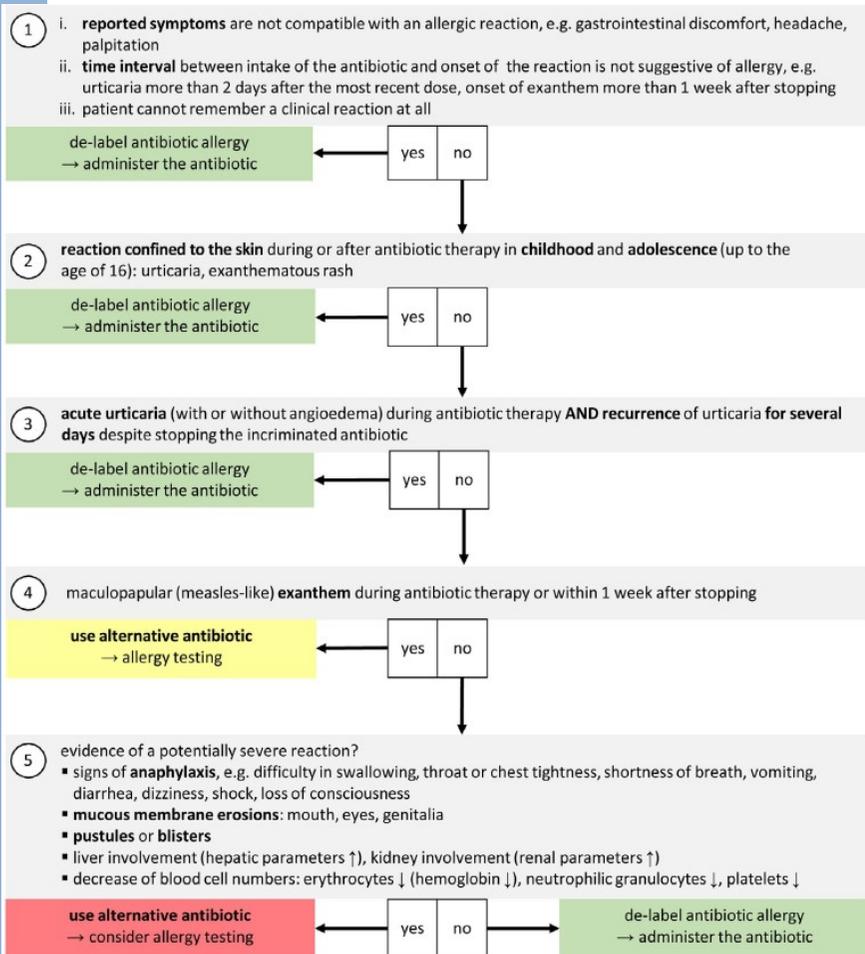


L'allergie aux antibiotiques : état des lieux

De-labeling : redresser le diagnostic d'allergie aux antibiotiques

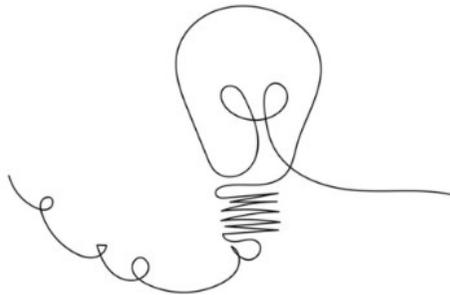
- Etude rétrospective sur 12 mois, incluant les services de médecine interne de 2 centres hospitaliers
 - Inclusion 12134 patients :
 - 10,8 % étiquetés allergiques à la pénicilline
 - vancomycine (OR 1,42), moxifloxacine (OR 20)
 - N=75 : exposés soit par réintroduction prudente soit après avis allergo : 1/75 : réaction clinique.
 - 0,5% étiquetés intolérant à la pénicilline ≠ prescription / non allergique
- Programmes d'éducation des médecins hospitaliers à l'utilisation des beta-lactamines chez un patient étiqueté "allergique aux pénicillines" (service de médecine, de chirurgie et d'obstétrique).
- Stratification du risque d'utilisation des β -lactamines sur applications disponibles sur smartphone (étude de phase 2, PREPARE, pré-op, UK)
- "The democratization of de-labeling : a review of direct oral challenge in adults with low-risk penicillin allergy"

Outils de stratification des risques pour réintroduire ou pas une beta-lactamine



Plan

- Eclairage allergologique sur le delabeling des allergies aux antibiotiques
- Proposer des alternatives quand le delabeling n'est pas envisageable



En pratique : repérer les « vraies allergies aux antibiotiques » = hypersensibilités allergiques

- HS allergiques aux antibiotiques
 - immunologiques, spécifiques, reproductibles, potentiellement graves, **rare**
- parmi les HSM : <5% (**1%**) enfant; <15% (**≅5%**) adulte
- Immédiate (<1h-6h) ou accélérée (36h > délai >1h) ou retardée (>36h)

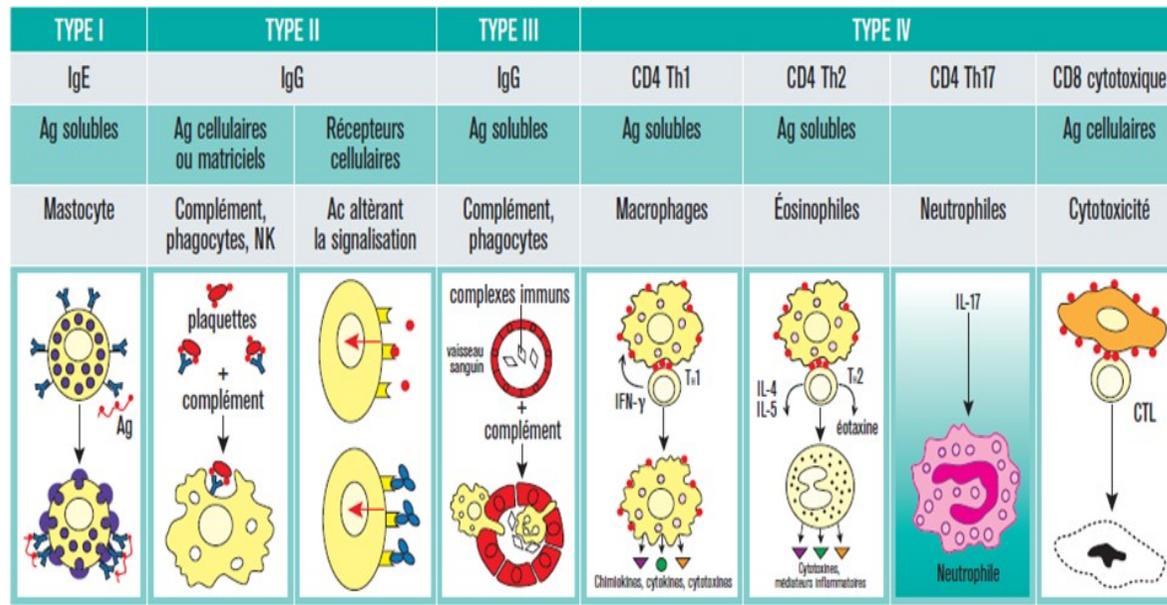


Philip George Houthorn Gell



Robert Royston Amos Coombs

anaphylaxie



EMP
EPF
DRESS
PEAG
Syndrome de Stevens-Johnson
Nécrolyse épidermique

Cytopénie médicamenteuse

vascularite immuno-allergique

Réaction locale vaccinale : phénomène d'Arthus

Maladie sérique

Néphrite interstitielle

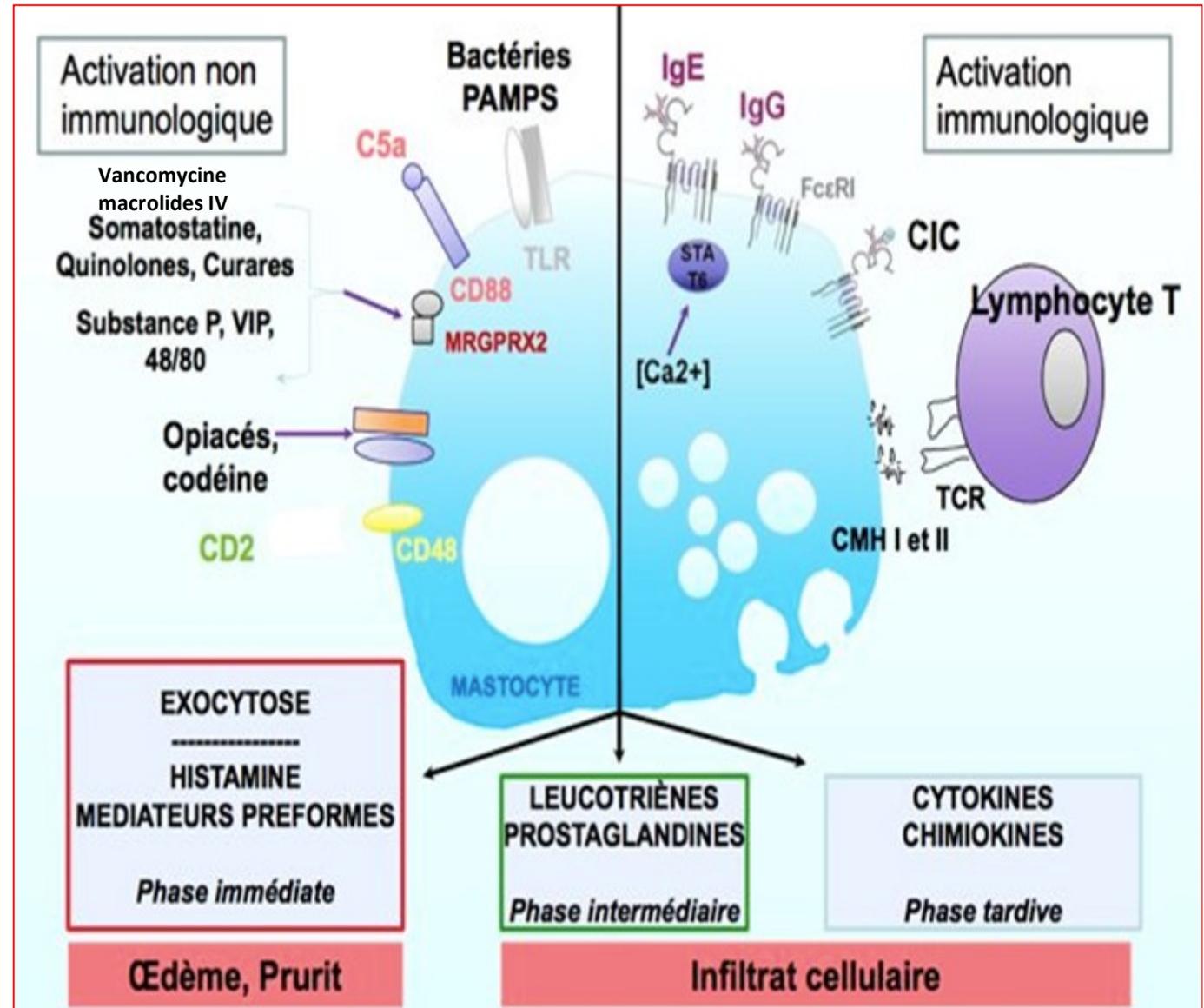
L'HSM ne se résume pas à la physiopathologie décrite Robert Coombs and Philip Gell dans les années 60

Relargage cytokinique

TNF- α

IL1- β

IL6



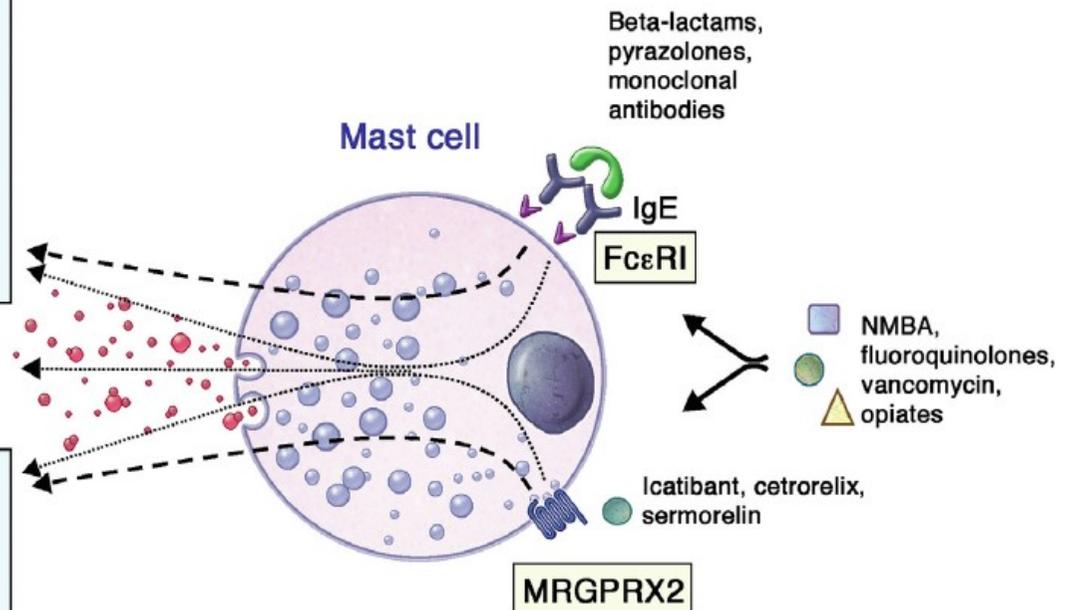
Les voies d'activation du mastocyte

les petites nuances cliniques

- IgE-mediated hypersensitivity**
1. Lower drug concentrations
 2. Prior sensitization / crossreactivity
 3. Entire spectrum of IDHR symptoms
 4. Less frequent
 5. Longer duration
 6. Skin test response and specific IgE and/or basophil responses are detectable
 7. Biomarkers: Tryptase
 8. Co-factors and comorbidities are not essential

- MRGPRX2-mediated reactions**
1. Higher drug concentrations
 2. Prior sensitization is not required
 3. Entire spectrum of IDHR symptoms?
 4. More frequent
 5. Short-lived reaction with resolution after drug concentration drops below EC50 values
 6. Skin response detectable, no specific IgE and/or basophil responses
 7. Biomarkers: Tryptase?
 8. Co-factors and comorbidities: likely important

Concurrent and/or additive effects?



En pratique : Comment repérer les patients à risque d'une «vraie HSA aux antibiotiques »

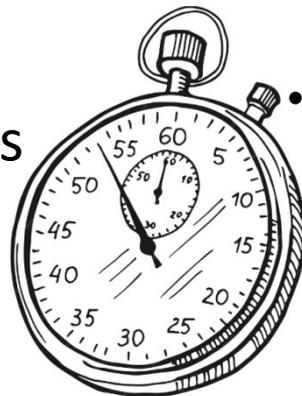
- Hypersensibilité immunologique ➔ contact préalable inducteur d'une sensibilisation
- Patients multi-exposés, ++ exposition récente (dans l'année), expositions prolongées, exposition IV (?)
- Terrain dysimmunitaire (?)
- Topiques : altération de la barrière cutanée
- HSI : (IgE, IgG) symptômes cutanés + autres organes
- HSR (LT)
 - Œdème de la face + plies + ADP + AEG + fièvre + énanthème + biologie
- Les allergies respiratoires, alimentaires ≠ FDR
- Urticaires récidivantes (les fraises, les AINS..) ≠ FDR

En pratique, comment repérer les patients à risque d'une « vraie HSA aux antibiotiques »

la chronologie

immédiate

- Début
 - <1h, qq minutes
 - 1^{ère} prise
 - **Progression très rapide <1h**
- Fin
 - < 6h
- Réponse aux traitements symptomatiques
 - bonne



retardée

- Début
 - Qq jours à qq semaines, ++ fin de traitement (>8j si 1^{er} contact)
 - mais 1 ou 2 jours si contact antérieur (DRESS pristinamycine déclenché qq heures après la 1^{ère} prise)
 - Progression sur 5 jours
- Fin
 - Plusieurs semaines
- Réponse aux traitements symptomatiques :
 - Mauvaise
 - Altération de l'état général
 - Alitement
 - Hospitalisation

En pratique, comment repérer les patients à risque d'une « vraie HSA aux antibiotiques »

rechercher et colliger pour optimiser la suite de la PEC allergologique

immédiate

- Prurit palmo-plantaire, cuir chevelu, annal, vaginal
- Urticaire
- Troubles digestifs
 - Coliques abdominales intenses
 - Impériosité fécale, débâcle diarrhéique
- Signes ORL, pulmonaire
- Signes hémodynamiques
- Tremblement incoercibles, froid, chaud
- *Syndrome de Kounis*



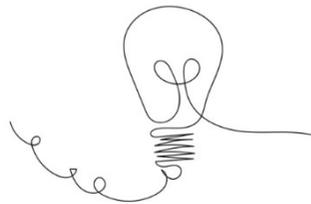
retardée

- Enanthème
- Œdème du visage
- Décollement cutané
- Erythrodermie (aucun espace de peau saine)
- AEG
- Fièvre
- Arthralgie
- Insuffisance rénale, hépatique, atteinte pulmonaire
- *Syndrome de Kounis*
- *Entéropathie induite par les antibiotiques (DIES)*

En pratique, en aigu, comment tenter de qualifier la réaction d'hypersensibilité

immédiate

- Tryptase en aigu
 - entre 30min et 2h
 - Idéal à 1h
- Tryptase de base : le lendemain
- Histamine : à 30 min ou pas



retardée

- NFS J1 → J21
- Bilan hépatique J1 → J21
- Bilan rénal J1 → J21
- Complément J1 et J 21
- Photos évolutives
- Biopsie cutanée
- Sérologies virales

Colliger les informations cliniques, biologiques, iconographiques évolutives

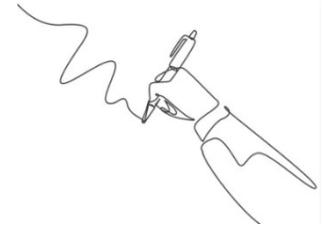
En pratique : repérer les éléments non évocateurs du diagnostic d'HSA aux antibiotiques

- 1^{ère} exposition (sauf réactivité croisée)
- Réaction accélérée ou retardée avec disparition rapide en <72h
- Réaction accélérée ou tardive avec une bonne réponse aux anti-histaminiques
- Éruption cutanée isolée, morbiliforme
 - Pas d'autre atteinte d'organe
 - Pas de signes généraux, ni ADP, ni ↗PNE
 - Début torse, membres sup. → membres inf., épargne le visage
- Jeune âge < 5 ans



En pratique, que faire quand l'antibiotique est nécessaire et qu'il y a très peu d'arguments pour une allergie à l'antibiotique

- Stratégies de Delabeling publiées
- +/- prémédication par anti-H1
- Introduction 1/10 de la dose surveillance 1h
- En l'absence de symptôme : dose thérapeutique unitaire
- En l'absence de symptôme, poursuivre le traitement aux posologies habituelles sous antiH1
- Surveillance clinique et si symptôme > biologie



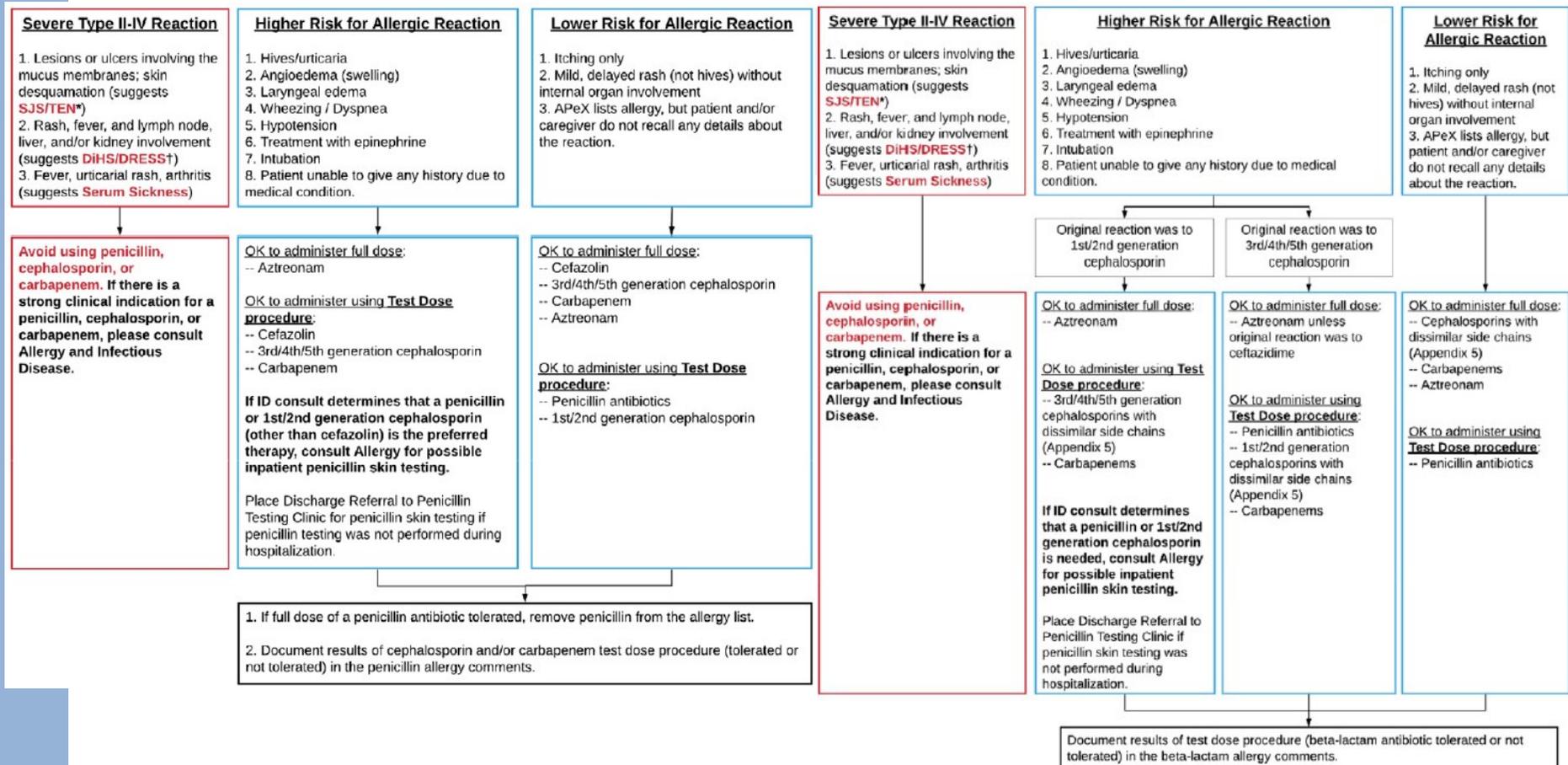
En pratique, que faire en cas de forte suspicion d'allergie ou d'allergie avérée à un antibiotique

- Eviter les molécules susceptibles de présenter une réactivité croisée
- Induction temporaire de tolérance (DS) ++HSI
 - À faire à chaque nouvelle cure d'antibiotique
 - Idéal : perfusion continue
 - Débuter au 1/1 000 000 → 1/100 de la C° habituelle de l'antibiotique
 - Augmenter la vitesse de perfusion par palier de 15 min (3 paliers par C°)
 - Augmenter la dose
 - Palier de dilution (IVL ou continue)
 - Si per os ou IVD : doublement de la dose
 - Quand réaction
 - Traiter
 - Reprendre au dernier ou à l'avant dernier palier toléré
 - Ré-augmenter une fois les symptômes contrôlés

En pratique, que faire en cas de forte suspicion d'allergie ou d'allergie avérée à un antibiotique

- Induction temporaire de tolérance (DS)
 - Rarement dans les HSR sans critère de gravité : ++EMP
 - Débuter au 1/1000 de la C° habituelle de l'antibiotique
 - Augmenter par palier de 72h à 7j
 - Prémédication anti-H1

Outils de stratification des risques pour choisir au mieux une beta-lactamine en fonction des éléments cliniques du patient étiqueté allergique à une pénicilline

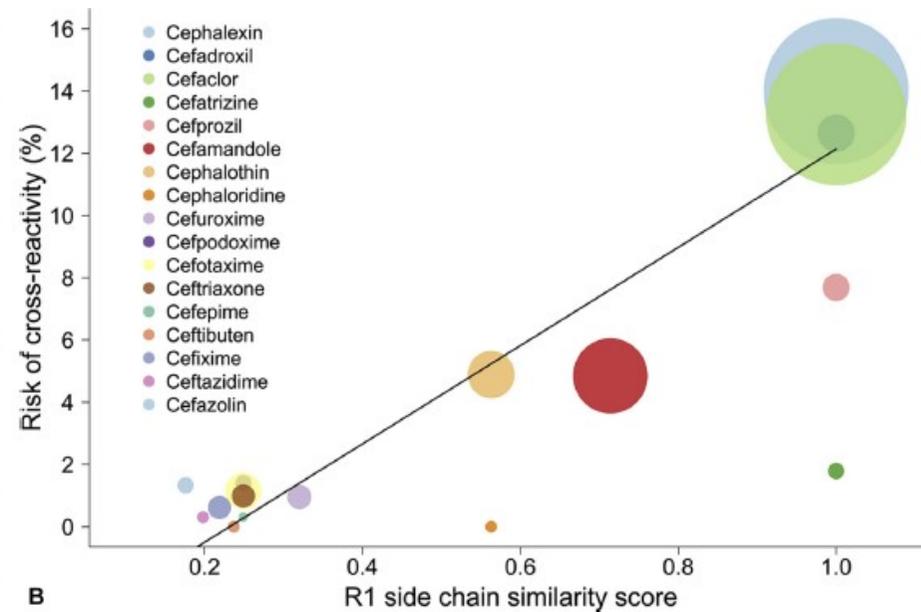


Beta-lactamines

- Réactivités croisées étudiées HSI et HSR
 - 16,45 % aminocephalosporine (cefalexine, cefaclor, cefadroxil) et 5,6% cefamandole, cefalothin, cephaloridine, cefatrizine, cefprozil
 - 1-2% de réactivité croisée avec cefazoline, cefuroxime, C3, C4 G (autorisées d'emblée si tests cutanés négatifs)
 - 0,87% carbapénème
 - 1% aztréonam

Beta-lactamines

Cephalosporins		Penicillins						
		Penicillin G	Penicillin V	Ampicillin	Amoxicillin	Cloxacillin	Piperacillin	Ticardillin
1 st	Cefadroxil	0,371	0,220	0,618	1,000	0,179	0,060	0,333
	Cephalexin	0,592	0,333	1,000	0,618	0,208	0,043	0,371
	Cefazolin	0,176	0,110	0,099	0,088	0,078	0,032	0,088
	Cefradine	0,344	0,200	0,517	0,371	0,155	0,082	0,263
	Cephalothin	0,563	0,321	0,337	0,295	0,154	0,035	0,268
	Cefatrizine	0,371	0,220	0,618	1,000	0,179	0,060	0,333
	Cephaloridine	0,563	0,321	0,337	0,295	0,154	0,035	0,268
2 nd	Cefaclor	0,592	0,333	1,000	0,618	0,208	0,043	0,371
	Cefoxitin	0,330	0,245	0,211	0,180	0,148	0,043	0,180
	Cefprozil	0,371	0,220	0,618	1,000	0,179	0,060	0,333
	Cefuroxime	0,304	0,220	0,274	0,248	0,320	0,044	0,228
	Cefamandole	0,592	0,333	0,714	0,485	0,208	0,043	0,412
3 rd	Cefixime	0,110	0,110	0,098	0,157	0,219	0,084	0,138
	Cefotaxime	0,141	0,090	0,138	0,142	0,249	0,049	0,182
	Ceftazidime	0,092	0,087	0,092	0,142	0,198	0,064	0,127
	Ceftriaxone	0,141	0,090	0,138	0,142	0,249	0,049	0,182
	Cefpodoxime	0,141	0,090	0,138	0,142	0,249	0,049	0,182
	Cefdinir	0,147	0,083	0,143	0,156	0,207	0,047	0,238
	Ceftibuten	0,167	0,127	0,148	0,165	0,237	0,079	0,165
4 th	Cefepime	0,141	0,090	0,138	0,142	0,249	0,049	0,182



Similarité : structure chimique et propriétés physico-chimiques

Place de l'infectiologue dans le de-labeling des allergies aux antibiotiques

- **STOPPER** le recopiage dans les antécédents du patients « allergie à la péniciline.... »
- **REMPPLACER** par : « rapporte, en 1956, une réaction cutanée isolée lors d'un traitement par une pénicilline lors d'une angine ». Aucun bilan allergologique réalisé. A supporté cefuroxime.
- **COLLIGER et noter en aigu** : la sémiologie, la chronologie, les iconographies, la temporalité des traitements administrés lors d'une réaction à un antibiotique ➡ avis ou consultation allergologique
- Profiter de la **situation aiguë**, avec une **balance bénéfique/risque positive** pour proposer de réintroduire l'antibiotique si les risques « d'HSA » sont faibles.
 - Pandémie COVID, USI, surinfection pulmonaire
 - N=285 ➡ 24 antécédents « allergie pénicilline, avec réaction à faible risque »
 - 17 acceptent la réintroduction prudente : supportée dans 100% des cas

merci

