BEST OF ALLERGO : Médicaments 15.01.2022

Marine Fargeas et Katarina Fèvre

DES Allergologie

Chargés d'enseignement : Dr. Marion Braire et Dr. Charles Dzviga

Développement et validation d'un questionnaire de décision clinique du risque d'allergie a la pénicilline

- **Objectif:** établir le risque d'allergie à la pénicilline à partir de critères cliniques via un score performant, à l'attention des allergologues et non allergologues

- **Méthode:** Diagnostique, multicentrique, prospective (Australie) : 08/2008→06/2019

SCORE PEN-FAST:

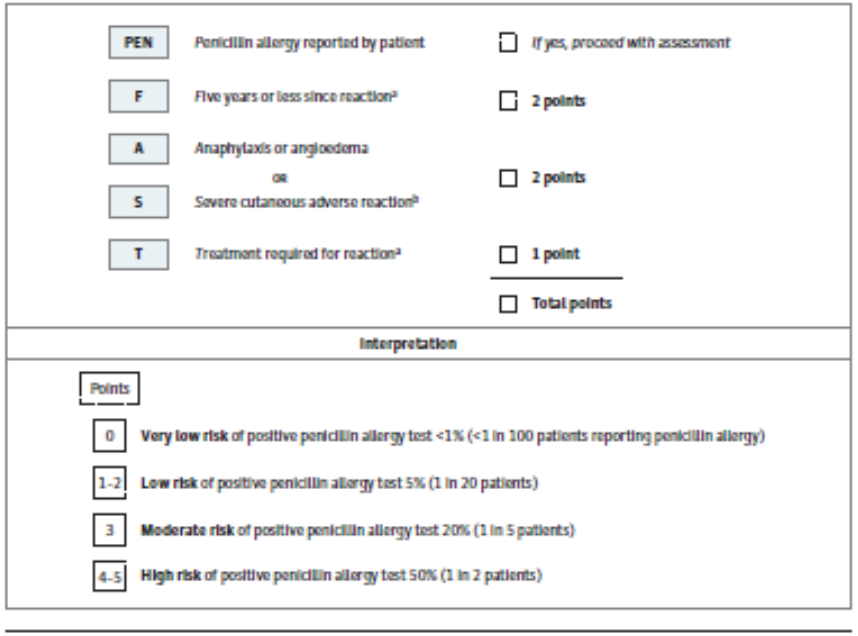
souvenir de symptômes compatibles avec anaphylaxie ou angioedeme < 5 ans (+2)
réaction cutanée sévère (+2),
traitement entrepris lors de la réaction (+1)

- **Résultats:**

- VPN de 96%: **96% de chance d'avoir des tests négatifs si score < 3**
- Spécificité de 78: **78% de chance d'avoir un score < 3 si les tests sont négatifs**

SCORE PEN-FAST : < 3 signe un faible risque d'allergie à la pénicilline et prédit dans 96% des cas des tests allergologiques négatifs

Figure. PEN-FAST Penicillin Allergy Clinical Decision Rule



Development and Validation of a Penicillin Allergy Clinical Decision Rule, Jason A.Trubiano, MBBS, PhD, Sara Vogrin, MBBS, Mbiostat, Kyra Y.L. Chua, MBBS, PhD; et al, JAMA Intern Med. 2020;180(5):745-752. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0403

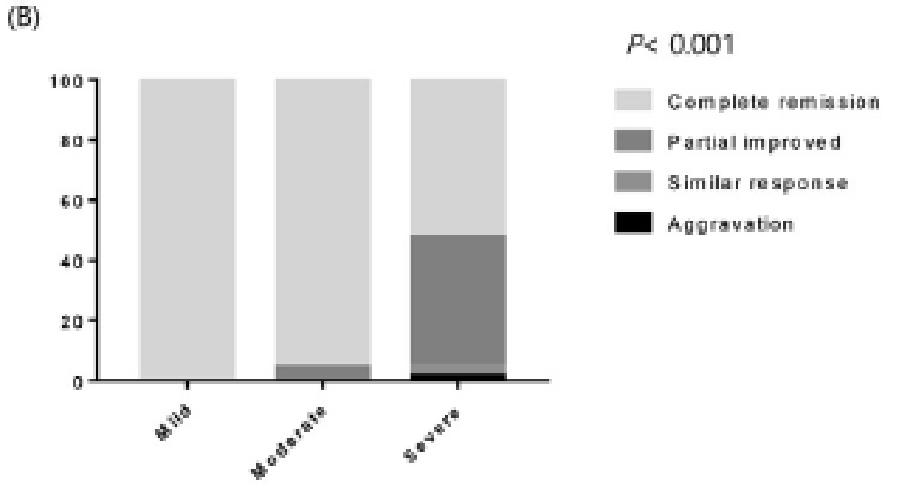
Pharmacological prevention of "delayed" hypersensitivity reactions caused by iodinated contrast media (rcm)

• **Introduction:** no optimal pharmacological preventive strategy is yet establish patients with histories of >1h reactions to RCM

• **Objective:** determine whether patients had recurrent symptoms during re-exposure to same contrast media after pharmacological prevention (20mg or 40 corticosteroid iv)

• **Methods:**
Retrospective observational study 117 patients with previous history of delayed hypersensitivity reaction to RCM
Pharmacological prevention: anti-histamines and or corticosteroids 1h before or after re-exposure (20mg or 40 corticosteroid iv)

• **Results:** Outcomes of RCM rechallenge available for 101 patients:
- 98 patients with no symptoms or improved
- 2 patients with same symptoms
- 1 patients with worse symtoms



Pharmacological prevention showed a beneficial effect in most patients with delayed hypersensitivity to RCM.
Severity of previous reactions is a significant clinical risk factor of failure of pharmacological prevention
Persistent symptoms showed male dominance and a higher man âge

Pharmacological prevention of delayed hypersensitivity reactions caused by iodinated contrast media, Kim et al. World Allergy Organization Journal (2021) 14:100561, http://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100561

Evaluation de l'OMALIZUMBAB sur la production de leucotriènes urinaires et sur la tolérance lors d'une réintroduction d'aspirine

- **Introduction:** pas d'étude randomisée évaluant l'OMALIZUMAB (xolair) dans le syndrome de Fernand-Widal (asthme, polypose nasale, hypersensibilité à l'aspirine)

- **Objectif:** Diminution de la production de leukotriene E4 urinaire et des symptômes lors d'une réintroduction d'aspirine

- **Methodes:** double aveugle randomisée mono centrique
  3 mois de traitement par Omalizumab vs placebo

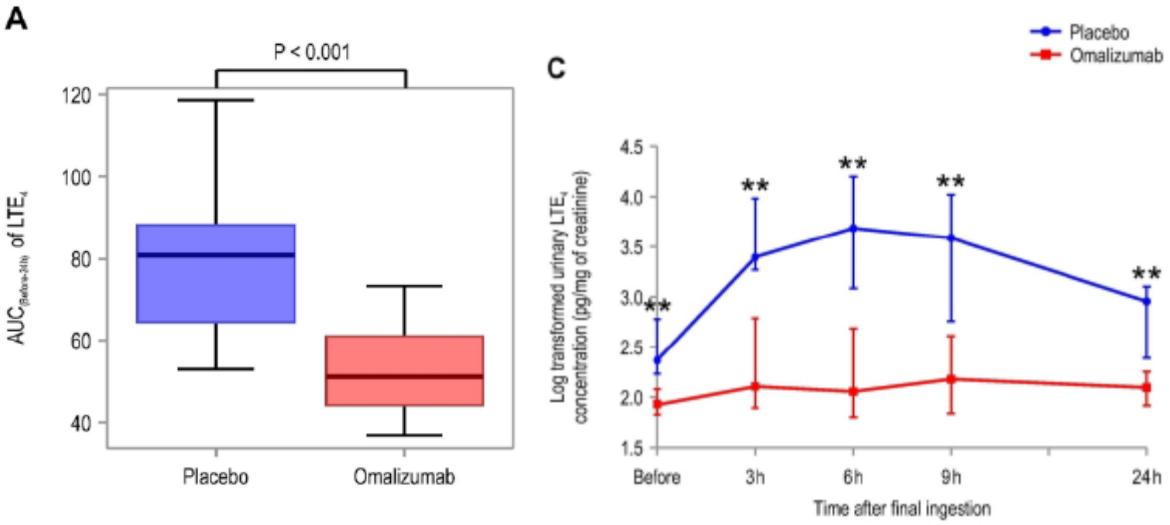
→ réintroduction d'aspirine

- **Résultats:**

Omalizumab: 62% de tolérance

Placebo: 100% réactions lors de la reintroduction

concentration LTE4 80 (placebo) vs 51 omalizumab (p<0,001)



inhibition de LTE4 (donc du mécanisme via cyclo-oxygénase) , réduction des symptômes lors de la réintroduction d'aspirine, tolérance chez 62,5% des patients

Omalizumab for Aspirin Hypersensitivity and Leukotriene Overproduction in Aspirin-exacerbated Respiratory Disease. A Randomized Controlled Trial, Hiroaki Hayashi et al; Am J Respir Crit Care Med. 2020 Jun 15; 201(12):

Evaluation du Test d'Activation des Basophiles dans l'hypersensibilité au METRONIDAZOLE et ORNIDAZOLE , réactivité croisée

- **Objectifs:** utilité des TAB dans le diagnostic d'allergie au métronidazole/ornidazole – réactivité croisée ?

- **Design:** prospective mono centrique (Istanbul) 2017 → 2019 , 49 patients avec histoire d'HSI au metronidazole/ornidazole vs 20 témoins

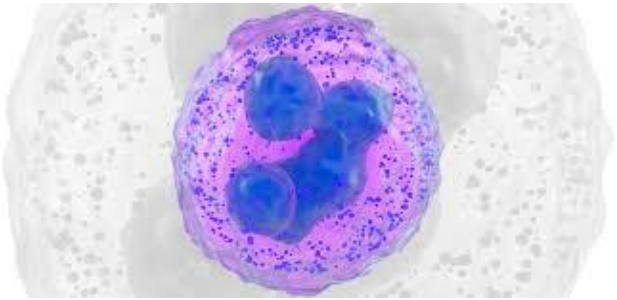
Tests cutanés et réintroduction pour les deux molécules, TAB pour la molécule coupable

- **Résultats:**

7/47 avec tests positifs (prick ou IDR) + 8 avec réaction lors de la réintroduction soit 15/47

TAB positifs: 12/15 – négatif chez tous contrôles

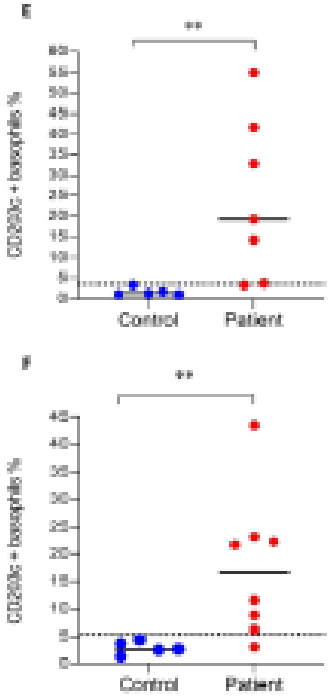
Sp 94% VPN 84% metronidazole, Sp 97% VPN 88% ornidazone



Tests cutanés souvent négatifs metronidazole/ornidazole

TAB bon complément aux tests cutanés

Pas de réactivité croisée



Diagnostic work-up including CD203c-based basophil activation test in immediate hypersensitivity due to metronidazole and ornidazole and evaluation of cross-reactivity in between, Sengül Beyaz1 et al.,Allergy 2021 Mar;76(3):842-852.

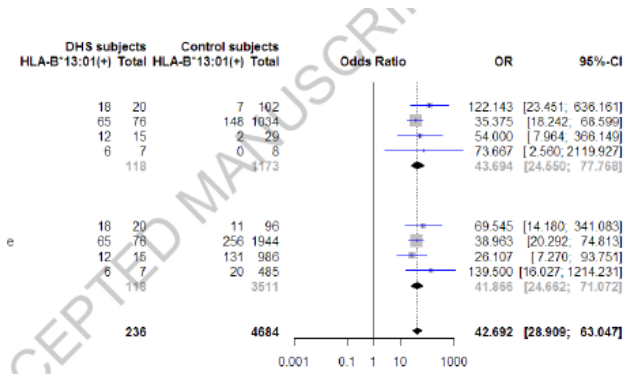
HLA-B*13:01 chez les patients ayant présenté un DRESS à la Dapsone en population Coréenne

- **Introduction:** HLA-B*1301 associé à une la survenue d'une toxidermie type DRESS syndrome à la Dapsone chez les thaïlandais et les chinois – En corée pas d'étude
- **Objectif:** Comparer la fréquence de HLA-B*1301 chez des patients ayant une histoire allergique à la dapsone vs chez les tolérants à la dapsone et en population générale
- **Methodes:** rétrospective mono centrique : 7 HS dapsone / 8 contrôle /485 pop générale

- **Résultats:** 85% HLA-B*13:01 chez HS dapsone vs 4% pop générale: idem que chez thaïlandais et chinois

Sur-risque de développer une HS à la dapsone chez HLA-B*13:01 : x73 comparé groupe contrôle et x43 comparé à la population générale

- **Discussion:** intérêt du screening pré-thérapeutique du HLA-B*13:01 chez ces populations – étude du coût à prévoir



*The HLA-B*13:01 and the dapsone hypersensitivity syndrome in Korean and Asian populations: genotype- and meta-analyses, Hye Jung Park et al.; expert Opin drug sad, 2020 Oct;19(10):1349-1356*

Médecins non-allergologues pourraient lever des contre-indications aux pénicillines

- Objectif : Montrer la **faisabilité et la sécurité d'une réintroduction d'emblée** de pénicilline chez les patients à bas risque d'allergie vraie

- Méthode **: Revue systématique UK** : 13 études, 1202 **patients à « bas risque »** d'allergie vraie aux pénicillines

« Bas risque » = réaction cutanée **isolée**, délai d'apparition **>1h**, il y a plus d'1 an, HDM floue/inconnue

Critère de jugement principal : nombre de réactions à la réintroduction d'emblée

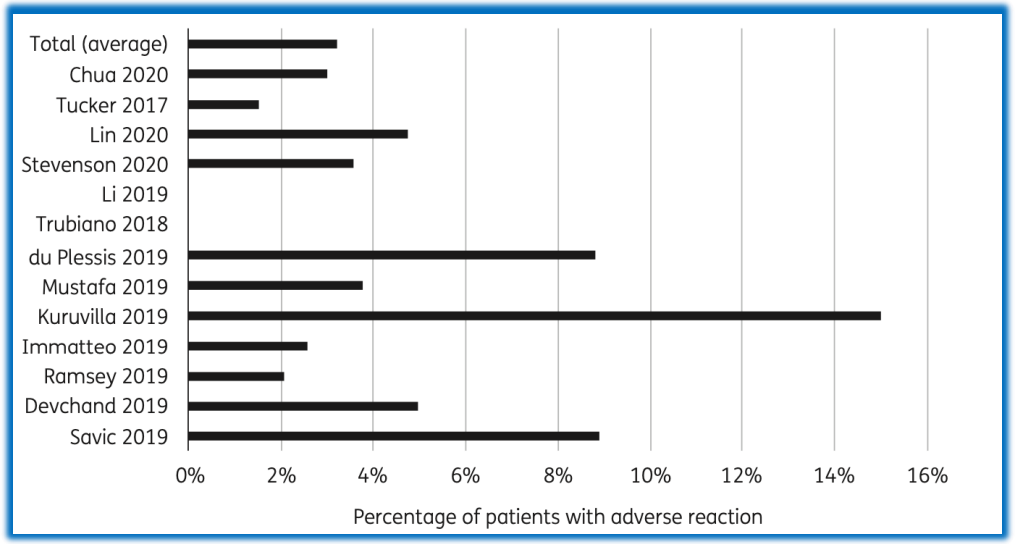
- Résultats **:**

  3,14% réactions **légères à moyennes**, résolutives par anti-H1 seul

  0 % réactions sévères

  96,5% levées de contre-indications

- **Conclusion** : **Il est possible et sûr de réintroduire des pénicillines chez les patients à bas risque, sans bilan allergologique, grâce à des éléments d'anamnèse.**



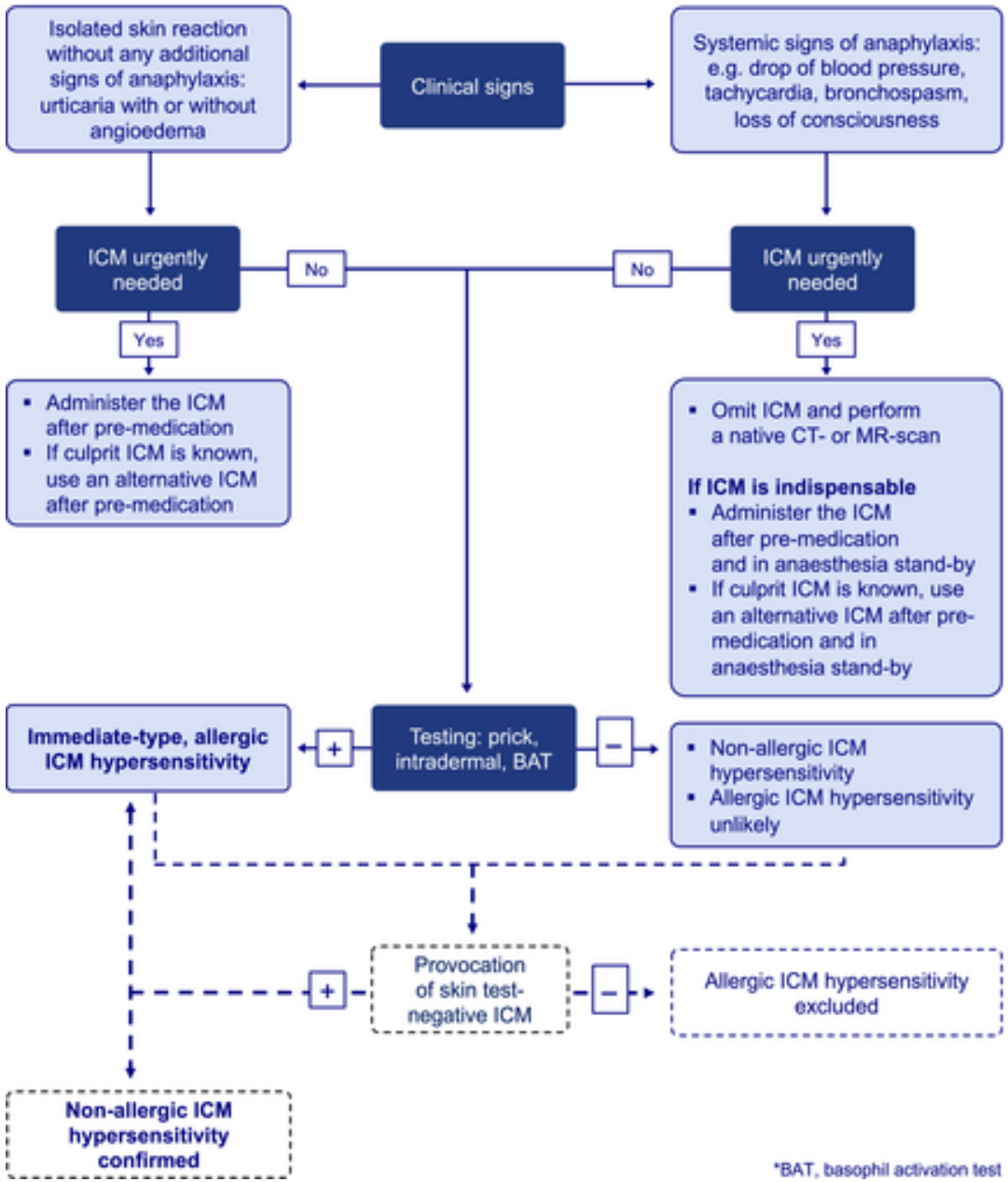
Cooper L, Harbour J, Sneddon J, Seaton RA. Safety and efficacy of de-labelling penicillin allergy in adults using direct oral challenge: a systematic review. JAC Antimicrob Resist. 2021 Jan 27;3(1):dlaa123. doi: 10.1093/jacamr/dlaa123. PMID: 34223072; PMCID: PMC8210118.

Recommandations EAACI sur les produits de contraste iodés

	HS immédiate (<1H)	HS retardée (>1H)
Qui tester ?	**Tout** patient avec ATCD d'HS immédiate. À **2-6 mois**. **Sauf** - urticaire isolée au point d'injection - réactions non spécifiques : chaleur, flush, nausée, vertige	**Tout** patient avec ATCD HS retardée. **<6 mois.** Sauf DRESS : > 6 mois
Quoi tester?	Si connu : produit suspecté/ si inconnu : **batterie**	Produit suspecté **ET alternatives**
TC négatifs	Test de réintroduction au produit suspecté ou alternative **Vérifier fonction rénale**	Réaction légère : Réintro produit concerné Réaction modérée à sévère : Réintro alternative **Vérifier fonction rénale**
En cas d'angio-TDM urgent	*Grade I* : **ré exposition après pré médication** *Grade > I* : éviter. Si indispensable : **pré médication + médecin**	*Exanthème simple*: **ré exposition** *Réaction sévère* : **éviction**
Prémédication	**Recommandée si :** **administration urgence nécessaire + produit non connu**	**O preuve d'efficacité**

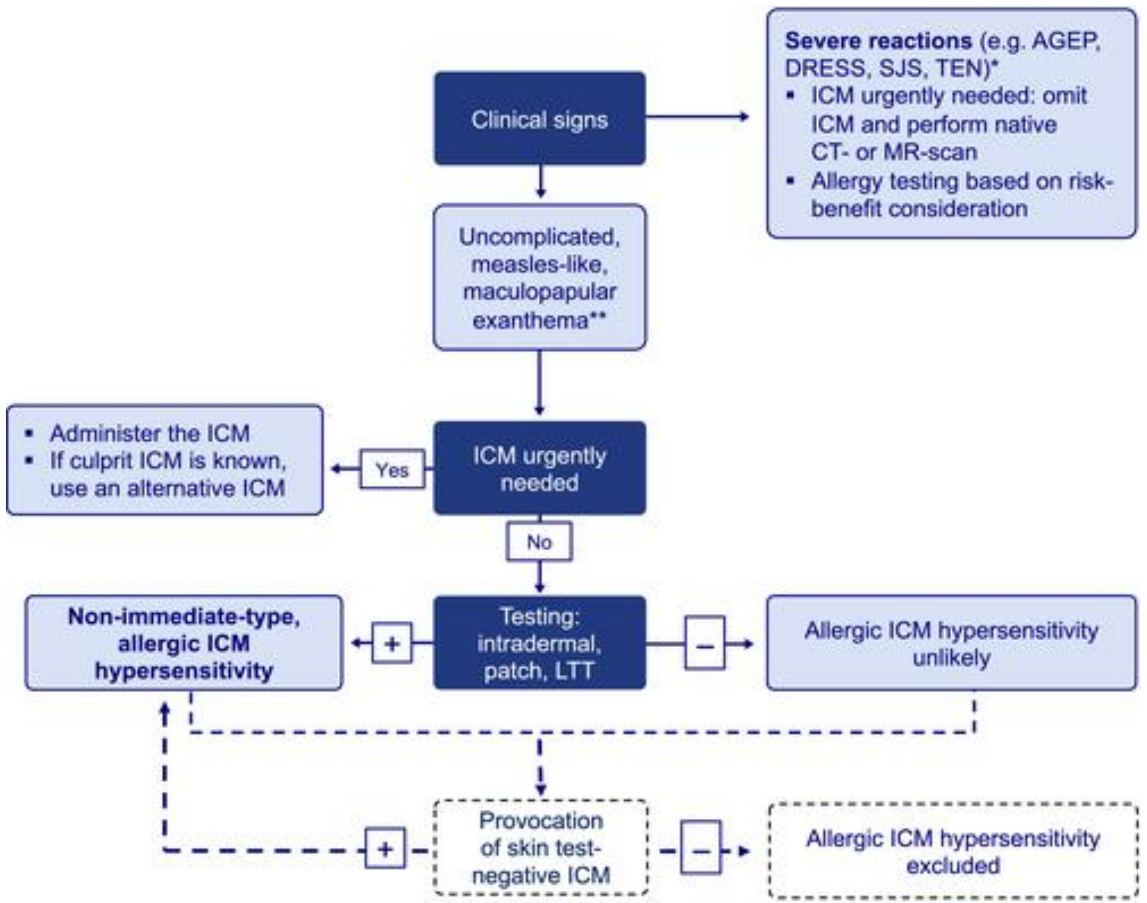
Torres MJ, Trautmann A, Böhm I, Scherer K, Barbaud A, Bavbek S, Bonadonna P, Cernadas JR, Chiriac AM, Gaeta F, Gimenez-Arnau AM, Kang HR, Moreno E, Brockow K. Practice parameters for diagnosing and managing iodinated contrast media hypersensitivity. Allergy. 2021 May;76(5):1325-1339.
doi: 10.1111/all.14656. PMID: 33170954.

HS immédiate



*BAT, basophil activation test

HS retardée

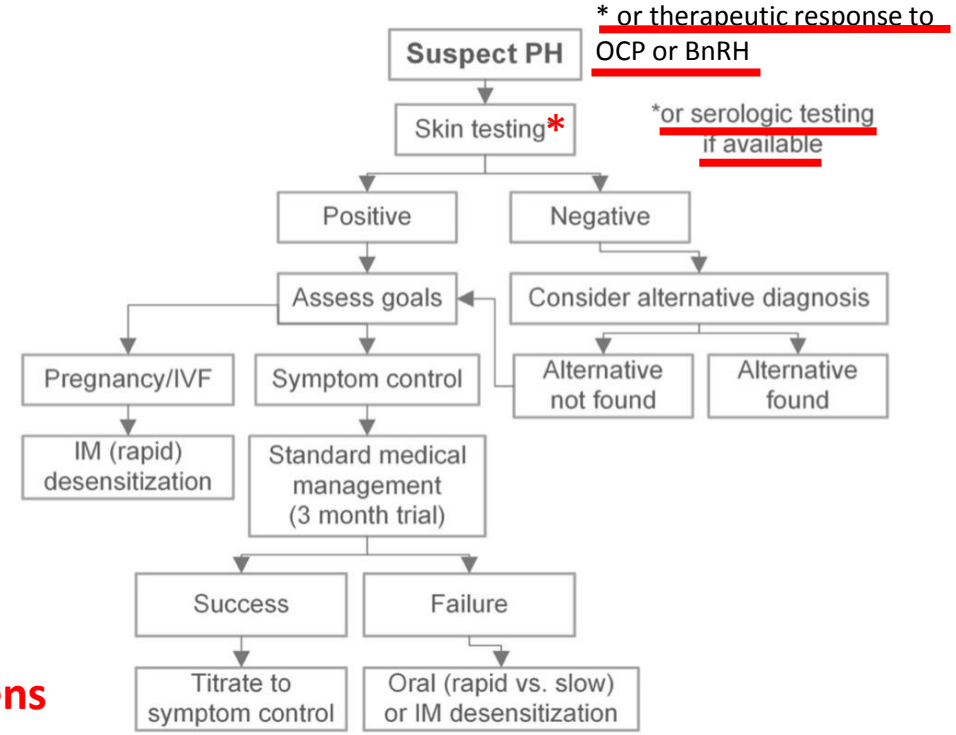


*AGEP, acute generalized exanthematous pustulosis
*DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms
*LTT, lymphocyte transformation test
*SJS, Stevens-Johnson syndrome
*TEN, toxic epidermal necrolysis
**or rarely: delayed urticaria and/or angioedema

Towards a better diagnosis and treatment of progestogen hypersensitivy (PH)

- American review
- « Progestogen » = natural progesterones (luteal phase) + synthetic progestins (IVF, contraception)
- Mecanism
  Previously : auto immune progesterone dermatitis (« APD »)
  Recently : **IgE-mediated +++, type 3 and 4 hypersensitivity**
- Diagnosis
  Previously : skin tests only (unreliable)
  Recently : **dosage of progesterone-specific IgE** (Se 82% Sp 100%)
  + therapeutic response to Oral ContraceptiveP or GnRH
- Treatment : **Desensitization is effective**
- Conclusion :

PH incidence will likely rise with the increasing prescriptions of progestogens
A new diagnostic tool is on the way



*Bernstein, J.A. Progestogen Sensitization: a Unique Female Presentation of Anaphylaxis. Curr Allergy Asthma Rep **20,** 4 (2020). https://doi-org.docelec.univ-lyon1.fr/10.1007/s11882-020-0900-4*

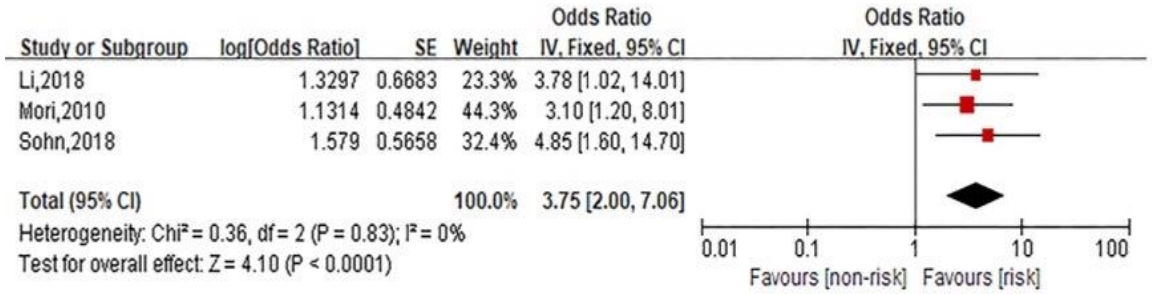
Hypersensibilité à l'Oxaliplatine : 3 facteurs de risque et 1 facteur protecteur

Méthode : **Meta analyse chinoise** : 14 études, 3367 patients

Résultats :

10 facteurs analysés :	
ATCD d'exposition aux sels de platine	OR 3.13 (CI 2.19-4.48, P < 0,0001)
ATCD d'allergie	OR 1.76 (CI 2.19-4.48, P< 0,0001
Intervalle libre sans sels de platine	**OR 3.75** (CI 2.0-7.06, P < 0,0001)
Sexe	
Age	
Type de cancer	
Présence de métastase	
Combinaison avec Bevacizumab	
Combinaison avec Capecitabine	
Prémédication par déxaméthasone	OR 0.28 (CI 0.13-0.58 P= 0.0007)

Facteurs de risque
Facteur protecteur



Intervalle libre sans sels de platines

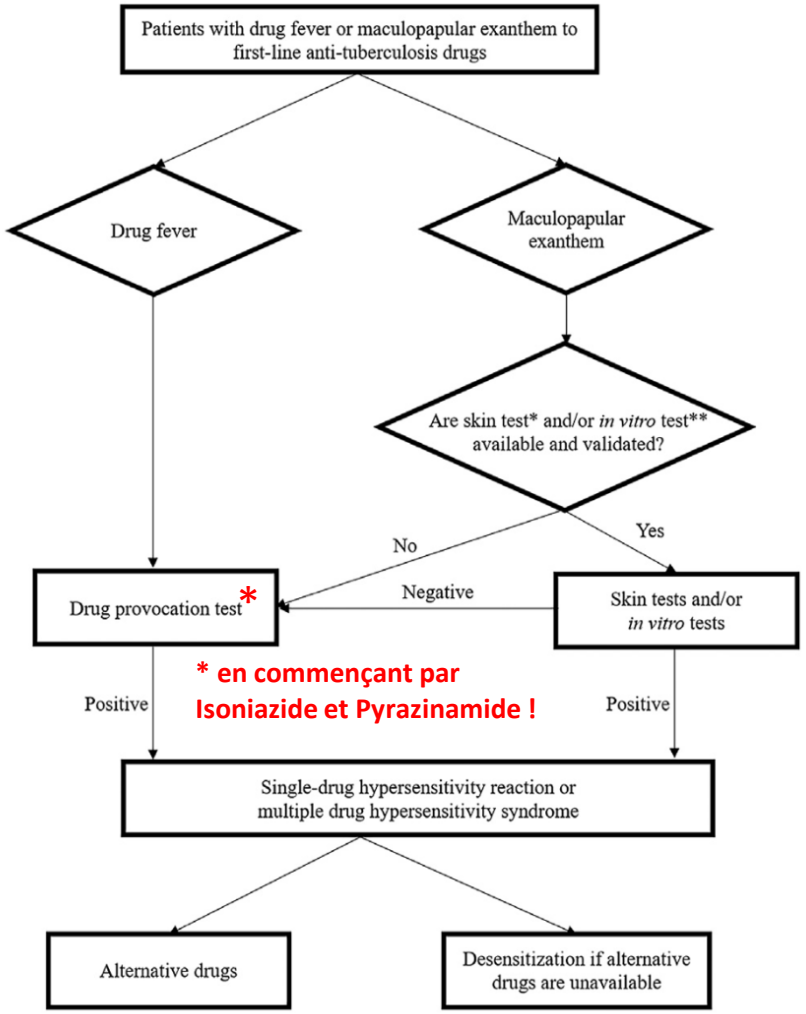
Analyses de sensibilité : **jeune âge** et **sexe féminin** comme facteurs de risque

Conclusion : **Vigilance accrue après une intervalle libre sans sels de platine**
+/- proposer pré médication ou une désensibilisation chez ces patients

Zhu L, Li H, Du Q, Ye X, Yu S, Luo X, Zhai Q. Meta-analysis of risk factors associated with oxaliplatin hypersensitivity reactions in cancer patients. Int J Clin Oncol. 2021 Dec;26(12):2194-2204. doi: 10.1007/s10147-021-02034-3. Epub 2021 Oct 9. PMID: 34625844; PMCID: PMC8580899.

Hypersensibilité multiple à la quadrithérapie anti tuberculeuse

- Etude sud coréenne mono centrique
- Contexte : **Multiple drug hypersensitivity syndrome (MDHS)**
  = réaction à ≥ 2 médicaments chimiquement distincts
  Plusieurs cas décrits avec la **quadrithérapie anti tuberculeuse :**
  Pyrazinamide (P) + Isoniazide (I) + Ethambutol (E) + Rifampicine (R)
- Méthodes : 27 patients avec HS non sévère lors d'une quadri thérapie anti TB
  TPO individuels : P → I → E → R
- Résultats :
  48% réactions multiples : **E-R**
  52% réaction unique : **E** > **R** > P > I
  Pas de différence entre groupes MDHS vs HS unique : *sex, âge, atopie, VIH, lupus…*
  A permis un changement pour des molécules de 1ère ligne !
- Conclusion :
  Prévalence élevée de MDHS à la quadrithérapie anti TB
  Pas de potentiel FDR détecté
  Faire des TPO
  Commencer par Isoniazide et Pyrazinamide !



Sim DW, You HS, Yu JE, Koh YI. High occurrence of simultaneous multiple-drug hypersensitivity syndrome induced by first-line anti-tuberculosis drugs. World Allergy Organ J. 2021 Jul 28;14(7):100562. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100562. PMID: 34386151; PMCID: PMC8339324.