



HYPERSENSIBILITÉ AUX BETA-LACTAMINES

Coline JAULENT-DARMAISIN

Service d'Allergologie et Immunologie Clinique, Centre Hospitalier Lyon-Sud

Liens d'intérêt

- Aucun en lien avec cette présentation

Plan

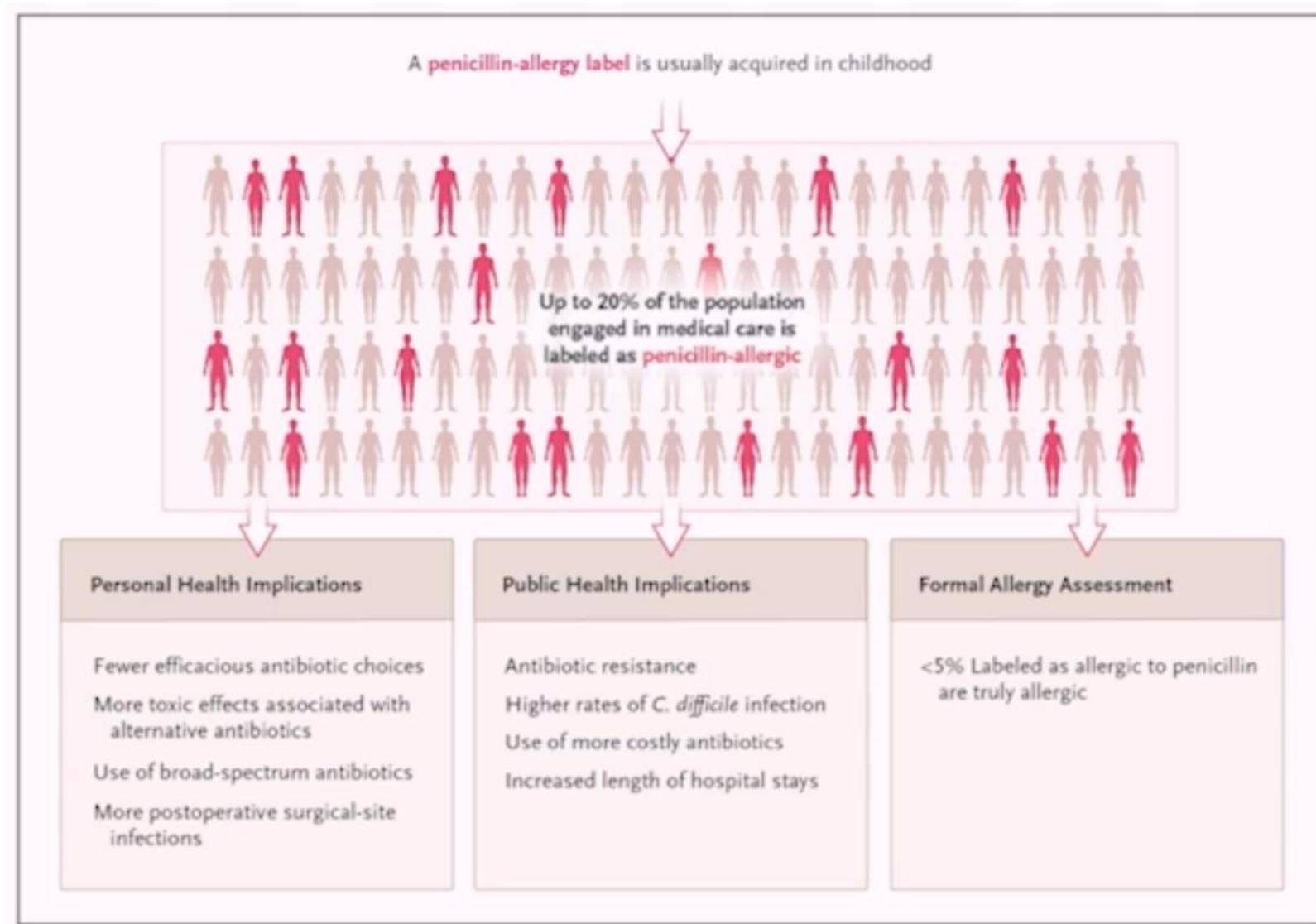
- 1) Epidémiologie
- 2) Pharmacologie
- 3) Evaluation de la réaction
- 4) Diagnostic
 - Tests cutanés
 - Tests in vitro
 - Test de réintroduction
 - Quand faut il faire une deuxième série de tests
 - Sensibilisation par les tests ?
- 5) Réactivités croisées
- 6) Conduite à tenir en cas de nécessité de réintroduction urgente sans tests

Epidémiologie

- Selon les études, 8 à 25% de la population se déclare « allergique à la pénicilline »
- Prévalence réelle non connue
 - Entre 0,7 et 10% (*Salking et al, 2001*)
 - Entre 0,0005 et 0,001% d'anaphylaxie par exposition (*Shanson, 2007*)
- Conséquences : prescription d'antibiotiques moins efficaces, plus coûteux, plus d'effets indésirables, émergence de germes résistants
- Proposer systématiquement de tester les bêtalactamines : « delabeling »

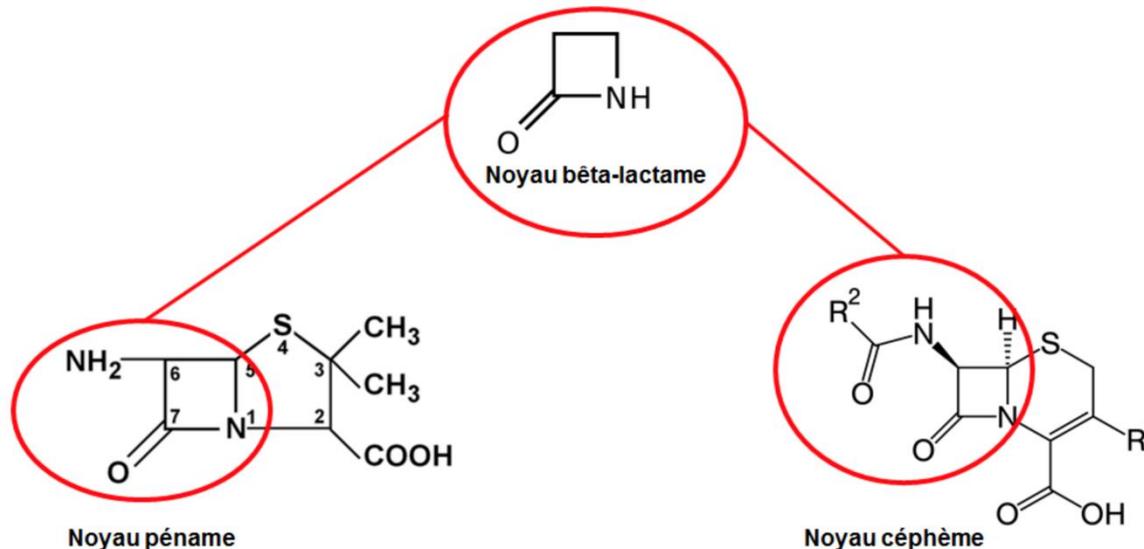


Pourquoi tester les bêta-lactamines ?



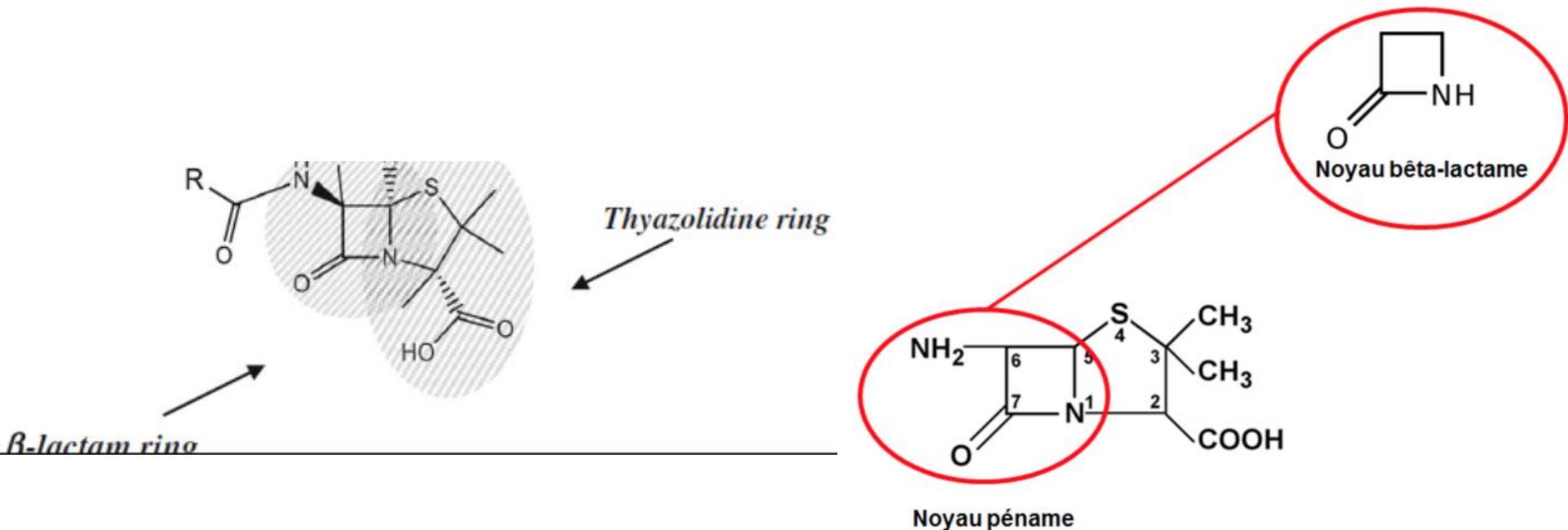
Pharmacologie

- Les bêtalactamines sont des antibiotiques bactéricides temps-dépendants qui agissent en interrompant la synthèse de la paroi bactérienne nécessaire à sa survie, en se fixant aux protéines de liaison aux pénicillines (PLP).
- Toutes les bêtalactamines ont comme structure commune le noyau bêta-lactame, puis se différencient entre elles par l'ajout de structures différentes.
- 5 classes : pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes, monobactams, inhibiteurs de l'acide clavulanique



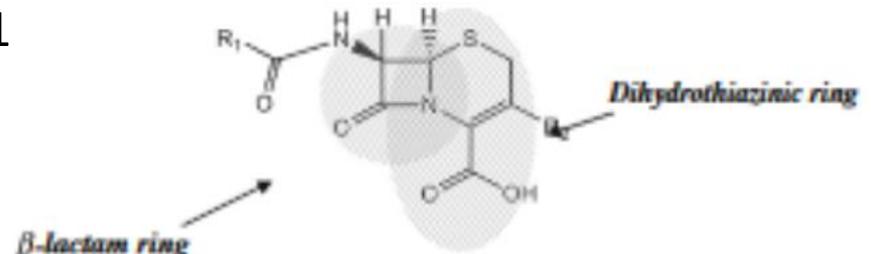
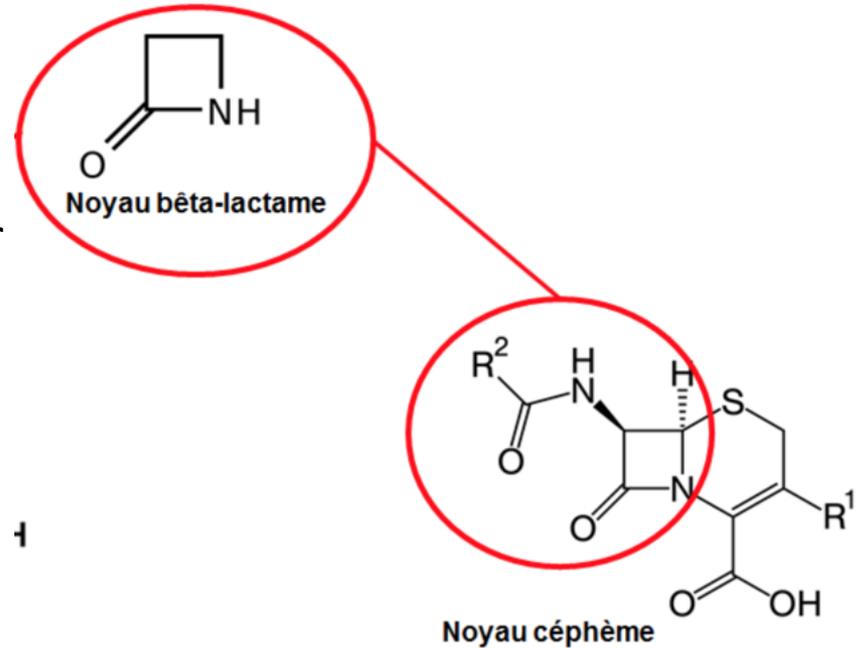
Pénicillines

- Les pénicillines sont constituées d'un cycle thiazolidine à cinq chaînons ajouté au cycle bêtalactame, et de chaînes latérales R qui les différencient entre elles en leur conférant des propriétés pharmacodynamique, pharmacocinétiques et un spectre d'action particulier



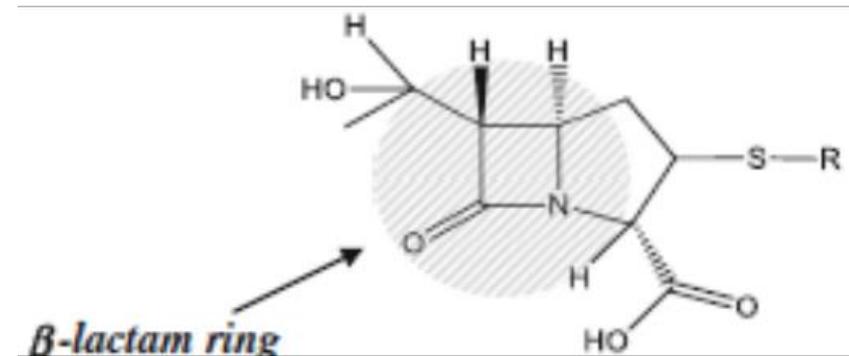
Céphalosporines

- Même noyau bêtalactame.
- Elles se différencient des pénicillines par le remplacement du cycle thiazolidine par un cycle dihydrothiazine à 6 chaînons contenant du soufre, ainsi que deux chaînes latérales R1 et R2
- Certaines céphalosporines, dites aminocéphalosporines, partagent la même chaîne latérale que les aminopénicillines ou une structure très proche
- Le développement de chaînes latérales R1 et R2 différentes a permis de modifier le spectre d'action des différentes céphalosporines.
- Actuellement 5 générations (C1G à C5G)



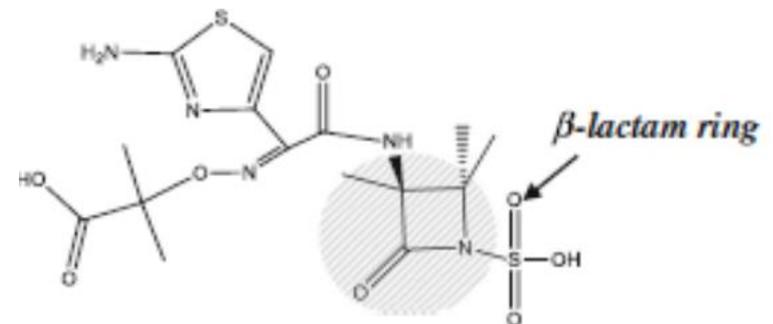
Carbapénèmes

Les carbapénèmes sont constituées du noyau bêta-lactame et se distinguent des pénicillines par la présence d'un atome de carbone au lieu d'un soufre en position 1, et d'une liaison insaturée en C2, également présente sur les céphalosporines.



Monobactames

Les monobactames sont constitués du noyau bêta-lactame et d'une chaîne latérale sans autre noyau ajouté. Seul l'aztreonam est commercialisé parmi cette classe d'antibiothérapie.



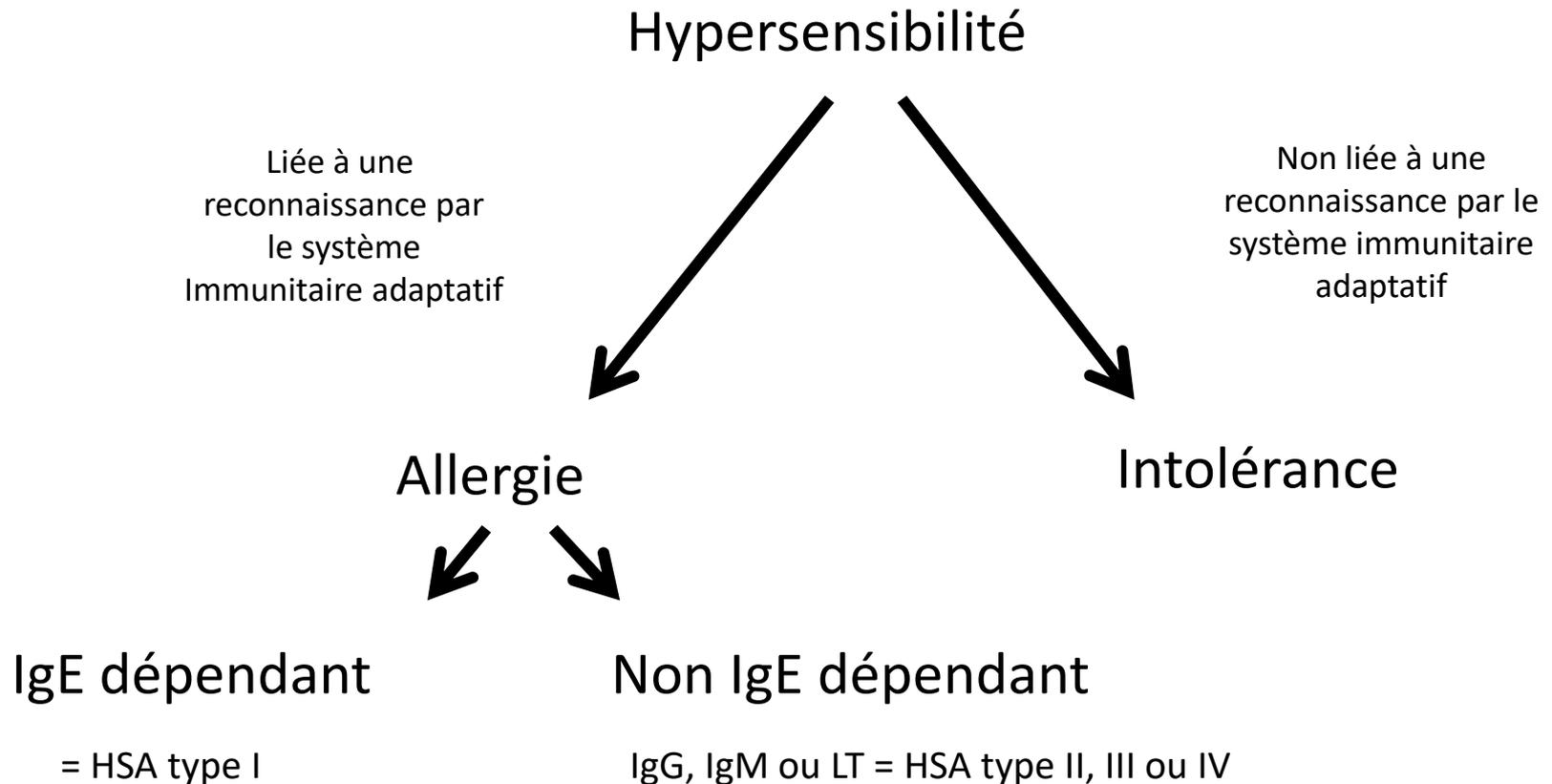
Inhibiteurs de bêta-lactamases (IBL)

- Les inhibiteurs de bêta-lactamases ont été identifiés au milieu des années 1970, après l'apparition de la pénicillinase TEM-1 chez *Neisseria gonorrhoeae* et *Haemophilus influenzae*.
- Ces molécules n'ont pas d'activité propre, mais sont associées aux pénicillines ou céphalosporines afin de garantir leur efficacité, en servant de cible pour les bêta-lactamases.



Evaluation de la réaction

Hypersensibilité vs Allergie vs Intolérance



Les réactions d'HS ne sont pas toujours des allergies

Evaluation de la réaction

1. La clinique est-elle compatible avec une allergie ?
(par ex diarrhées sous AUGMENTIN)
2. Le patient a-t-il été réexposé au mdct sans réaction ? (“je suis très allergique à l’Amoxicilline mais l’Augmentin ça passe sans problème”)

Evaluation de la réaction

- Hypersensibilité immédiate :
 - Délai < 2 heures
 - Urticaire, angioedème, bronchospasme, troubles digestifs, choc, ACR
 - En pratique, si allergique, exclusivement IgE médiée (pas de MRGPRX2)
- Hypersensibilité retardée
 - Délai supérieur à une heure
 - EMP ++
 - Toxidermies sévères : NET (Lyell / Stevens Johnson), DRESS, PEAG
 - EPF
 - Si allergique, médiée par les LT



Evaluation de la réaction

Haut risque

Réactions immédiates

Anaphylaxie
Hypotension
Spasme laryngé
Bronchospasme
Urticaire généralisée immédiate

Réactions retardées

Décollement cutané
Eosinophilie
Atteinte d'organe (cytopénie, hépatite, néphrite, pneumopathie)
PEAG
Erythrodermie
Fièvre
Vasculite
Maladie sérique
MAI induite

Faible risque

Réactions immédiates

Prurit isolé
Symptôme gastro isolé (diarrhée, nausée, vomissements)
Urticaire localisée

Réactions retardées

Eczéma
Réaction locale site d'injection
EPF non bulleux
Urticaire retardée > 1 heure
EMP sans sévérité
SDRIFE

Quand ne pas arrêter le médicament responsable

Poursuite du traitement malgré la réaction

Interdit en cas de suspicion d'anaphylaxie

Discuter en cas d'EMP bénin

- Uniquement si pas de « danger sign »
- Bénéfice > risque
- Surveillance rapprochée

TABLE 1 Danger signs in beta-lactam allergy

Immediate reactions	Nonimmediate reactions
<ul style="list-style-type: none">• Palmo-plantar, genital, ear, and/or head itching• Conjunctival redness• Blood pressure drop symptoms (eg, dizziness, fainting, need to lie down)• Cough• Sneezing• Wheezing• Dyspnea• Dysphonia• Dysphagia	<ul style="list-style-type: none">• Intense facial involvement• Atypical target lesions• Bullous lesions• Widespread dark-red erythema• Extensive pustulosis• Painful skin• Mucosal involvement• Generalized lymphadenopathy• Elevated liver enzymes• Impaired renal function tests• Fever > 38.5°C• Alterations in blood cell counts (ie, anemia, granulocytopenia, thrombocytopenia, neutrophilia, eosinophilia)• Hypocomplementemia• Hepatitis, nephritis, pneumonitis



DIAGNOSTIC



Tests cutanés

Indications et timing

On teste en premier la molécule suspecte. Si positive, on testera dans un 2^{ème} temps les réactivités croisées avec d'autres bêta-lactamines

Réactions immédiates :

- Prick-tests, si négatif IDR
- Idéalement dans les 3 à 6 semaines après la réaction
- Sensibilité des tests diminue avec le temps donc au plus tôt

Réactions retardées

- Patch-test, si négatif IDR lecture retardée
- EMP bénin : minimum 4 semaines après la réaction
- Toxidermie sévère : au moins 6 mois après



Prick-tests

- Utiliser la solution injectable
- Si non possible, interpréter avec prudence
- Concentration non irritante (cf EAACI)
- Lecture immédiate ou retardée
- Réaction systémique rare ++

TABLE 4 Highest nonirritating concentrations recommended for both prick and intradermal testing with beta-lactams

Hapten	Concentration
Benzylpenicilloyl-poly-L-lysine	6.0×10^{-5} mol/L
Benzylpenicilloyl-octa-L-lysine	8.64×10^{-5} mol/L
Sodium benzylpenilloate	1.5×10^{-3} mol/L
Benzylpenicillin	10 000 IU/mL
Amoxicillin and other semi-synthetic penicillins	20 mg/mL*
Cefepime	2 mg/mL
Other cephalosporins	20 mg/mL
Clavulanic acid	20 mg/mL
Aztreonam	2 mg/mL
Imipenem-cilastatin	0.5 mg/mL-0.5 mg/mL
Meropenem and ertapenem	1 mg/mL



Intra dermo réaction

- Uniquement avec la solution injectable
- Concentration non irritante (cf EAACI), mais diluer si forte suspicion / réaction sévère
- Réaction systémique possible

TABLE 4 Highest nonirritating concentrations recommended for both prick and intradermal testing with beta-lactams

Hapten	Concentration
Benzylpenicilloyl-poly-L-lysine	6.0×10^{-5} mol/L
Benzylpenicilloyl-octa-L-lysine	8.64×10^{-5} mol/L
Sodium benzylpenilloate	1.5×10^{-3} mol/L
Benzylpenicillin	10 000 IU/mL
Amoxicillin and other semi-synthetic penicillins	20 mg/mL*
Cefepime	2 mg/mL
Other cephalosporins	20 mg/mL
Clavulanic acid	20 mg/mL
Aztreonam	2 mg/mL
Imipenem-cilastatin	0.5 mg/mL-0.5 mg/mL
Meropenem and ertapenem	1 mg/mL



Patch-tests

- A préférer en cas de toxidermie sévère (avant les IDR)
- Pas de risque de réaction systémique
- Batterie commercialisée Chemotechnique (10% vaseline)
- 10% vaseline si lyophilisat
- 20 à 30% vaseline si comprimé écrasé
- Dans le dos ou in situ (EPF)
- Pose 48 heures, lecture J2, J4, J5 voire J7
- Si négatif et forte suspicion : faire IDR



Tests in vitro

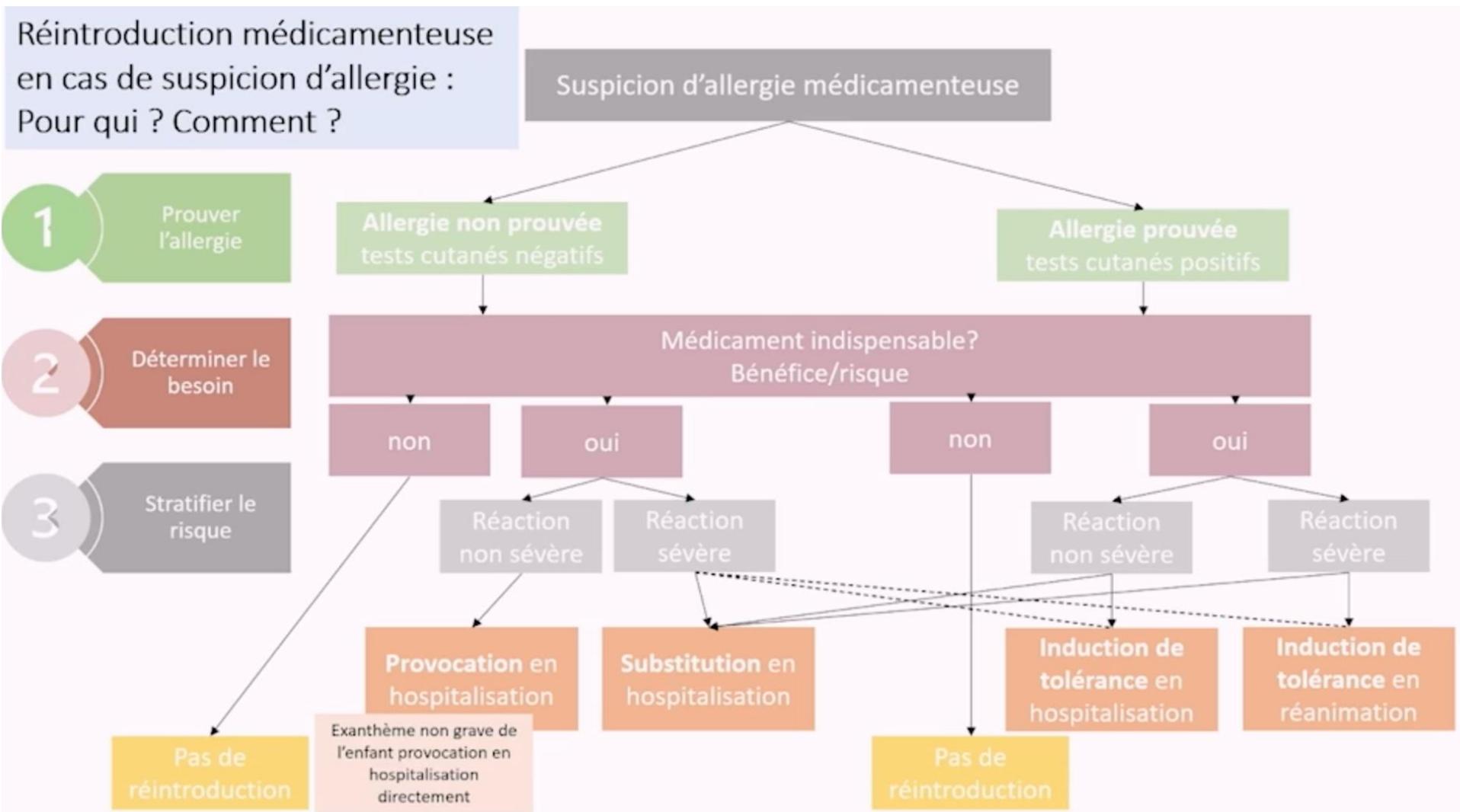
- Pas en systématique
- Utiles si patient à haut risque, forte suspicion et tests cutanés négatifs ou non possibles (immunodéprimés, état clinique instable, dermographisme...)

- HSI
 - IgE spécifiques et Test d'Activation des Basophiles (TAB)
 - Sensibilité diminue avec le temps, à faire au plus près de la réaction
 - IgE spécifique :
 - benzylpénicilline (péni G), péni V, amoxicilline, ampicilline et céfaclor
 - Sensibilité variable (0-50%), faux positifs possibles
 - TAB
 - 5 à 10% de non répondeurs, 1 à 10% de faux positifs

- HSR
 - Test de transformation lymphocytaire
 - Non disponible en routine



Test de réintroduction



Test de réintroduction

- Gold standard
- Indispensable pour convaincre le patient (et son médecin !) de la non allergie
- Consensus EAACI
 - Auprès d'une équipe spécialisée, entraînée
 - Arrêt des anti H1, corticoïdes, mais aussi des BB- si risque élevé
 - Versus placebo
 - HSI : sortie au moins 1 à 2 heures après la dernière dose
 - Contre-indications : asthme non contrôlé, urticaire active, pathologie limitant l'utilisation d'adrénaline
 - Précautions ++ voire contre-indication en cas d'anaphylaxie sévère ou toxidermie sévère, mastocytose systémique



Test de réintroduction

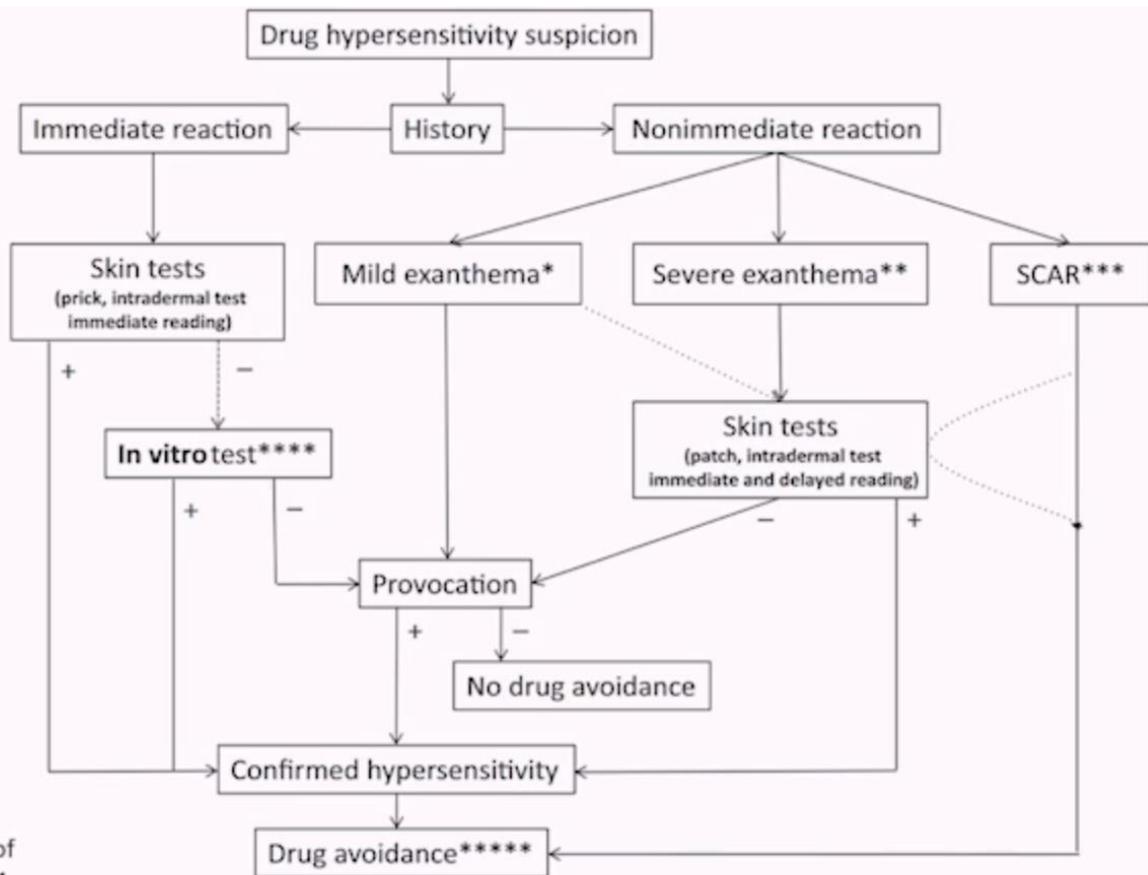
- Réintroduction d'emblée sans tests pour
 - EMP bénins de l'enfant
 - A discuter pour les réactions bénignes retardées de l'adulte (notamment urticaire retardée)
- Recommandée même si l'allergie est peu crédible, si le patient ou son entourage médical ont besoin d'être convaincus



EMP non sévères chez l'enfant

- Exanthème maculo-papuleux survient chez 5-10% enfants sous amoxicilline

Mild exanthema = exanthème peu étendu, de durée brève sans signe extra-cutané



Gomes ER, et al.; ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. Allergy. 2016;71(2):149-61

Test de réintroduction

- Pas de consensus pour la dose administrée
- HSI :
 - En HDJ
 - Toutes les 30 minutes : placebo, dose 1/100, dose pleine
- HSR
 - Une dose pleine d'emblée
 - En HDJ en début de semaine pour une réaction bénigne
 - En hospitalisation complète pour une réaction sévère / forte suspicion ?
 - Débat : dose unique, doses répétées ? Certaines équipes donnent 2 à 5 jours de traitement doses standard
 - Augmenterait la sensibilité ? Débattu car les doses uniques donnent des réactions retardées aussi
 - Augmente le taux de « convaincus » : 22-39% de patients réintroduits en prise unique reprennent par la suite la BL contre 52 à 71% des patients réintroduits en prises répétées sur plusieurs jours
 - Mais risque de résistances, effets secondaires, nouvelles sensibilisations...



Quand faut-il faire une 2ème série de tests ?

- Pour les patients sensibilisés IgE uniquement
- Jusqu'à 30% des patients sensibilisés IgE aux BL négativent leur tests après un an, 60% après 5 ans
- Patients testés une 1^{ère} fois négatifs, réintroduits, retestés un mois plus tard : 2 à 15% de tests se positivent
- Retester rapidement (3 semaines à 3 mois après) si la suspicion est forte et la réaction ancienne (plus de 6 mois)



RÉACTIVITÉS CROISÉES

- Une fois l'allergie à la BL confirmée, il faut tester les réactivités croisées avec les autres BL
- Pas de contre-indication aux médicaments hors BL
- Contre-indication temporaire à toutes les BL en attendant de tester les réactivités croisées

- 2 mécanismes : épitope commun ou co sensibilisation
- Sensibilisation au noyau betalactame : exceptionnel pour IgE, absent pour LT
- Peu de connaissance sur les épitopes responsables de sensibilisations croisées : chaînes latérales



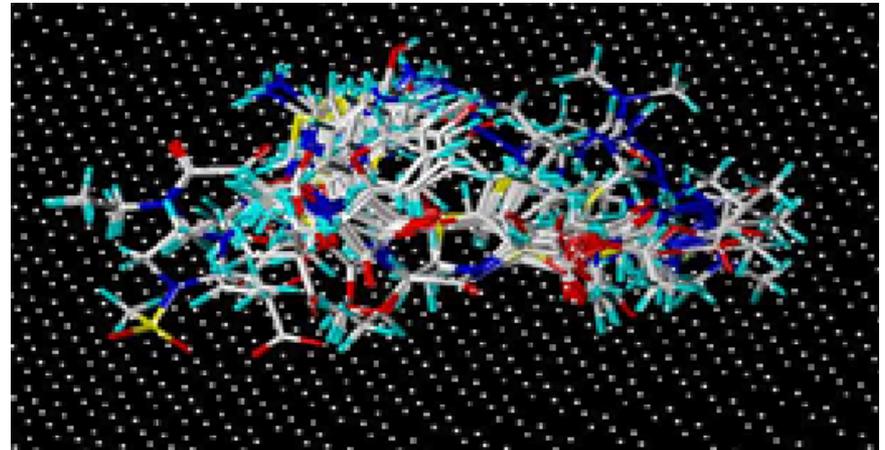
Quelles molécules tester ?

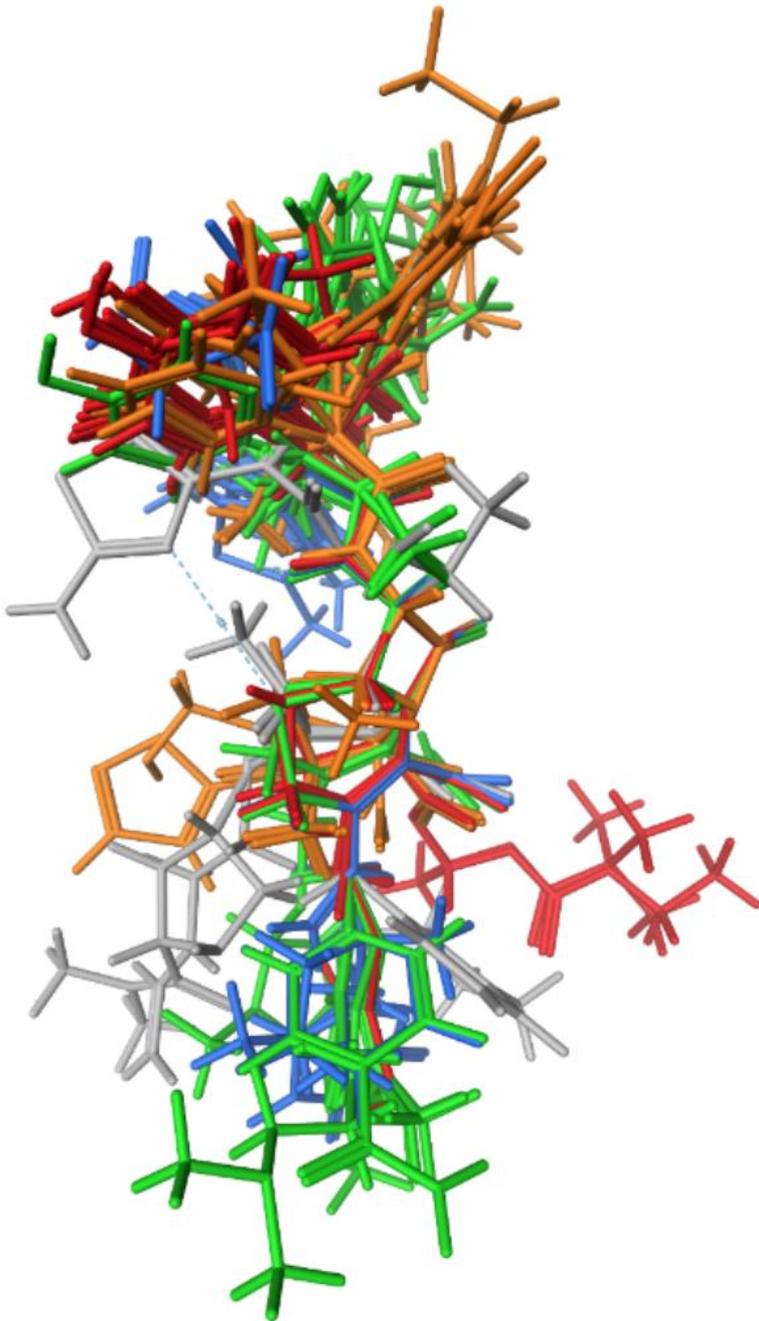
- Un mélange de BL per os et IV
- Différentes utilisations, spectre large
- Couramment utilisées... sauf exception (patient liste attente de greffe ?)
- CHLS : 8 molécules
- Pour la majorité des patients, on réintroduit une alternative per os et une IV
- Carte d'allergique :
 - BL réintroduites autorisées sans restriction
 - BL test – non réintroduites : uniquement en milieu H
 - BL non testées contre-indiquées



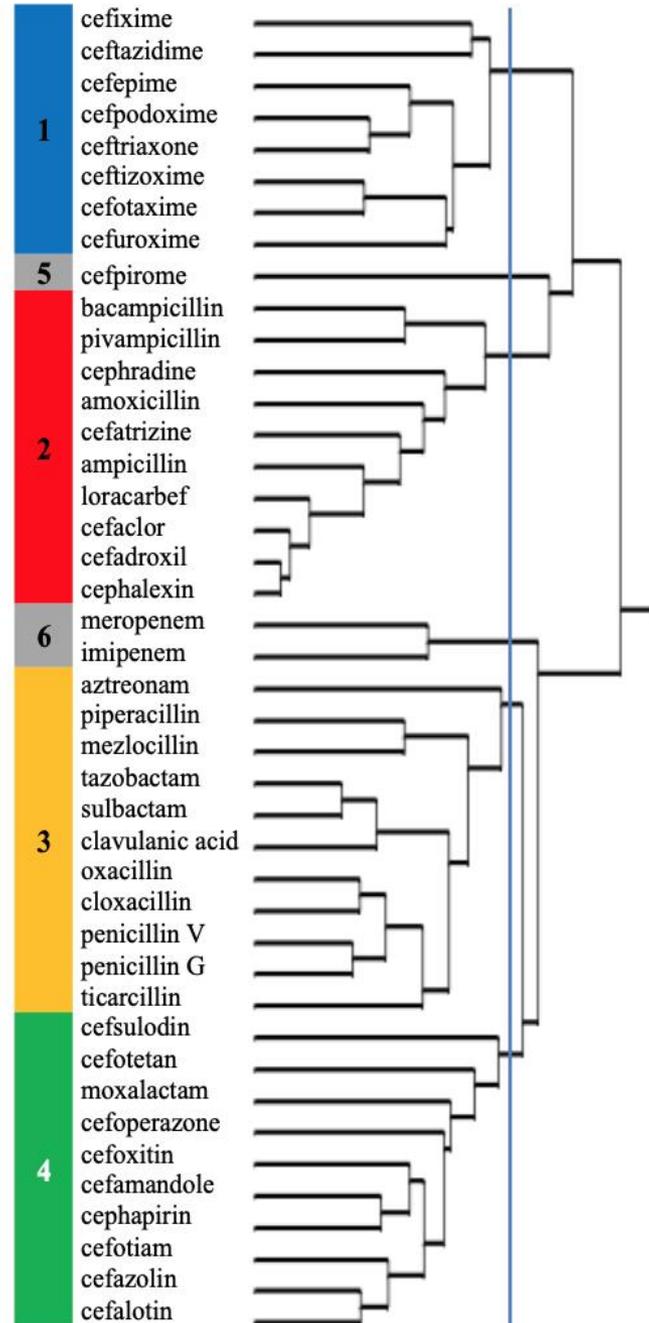
Dendrogramme

- Institut de biologie et de chimie des protéines, Lyon
- Nouvelle classification BL : Dendrogramme
- 42 BL
- Modélisation moléculaire en 3 dimensions
- Alignement sur le noyau Béta-lactame





Cluster BL



Le dendrogramme prédit il les RC?

- Objectifs
 - Principal : Evaluer la pertinence clinique de la nouvelle classification chimique des BL
 - Secondaire : Evaluer si le nombre de médicaments à tester pouvait être réduit
- Type et lieu d'étude
 - Rétrospective, monocentrique, service d'immunologie et allergologie, Lyon Sud
- Critères d'inclusion
 - 2008-2016
 - HSIA à une BL
 - Batterie de tests aux BL
- Tests cutanés
 - Prick-tests (PT) +/- Intradermoréactions (IDR)
 - BL en cause
 - Batterie des BL : 15 à 19 BL parmi les 42 BL utilisées pour définir le dendrogramme

Tableau 2. : Données cliniques

Sexe ratio (M/F)	0,68 (68/99)
Age moyen (année) [min-max]	46 [10-77]

BL en cause

Amoxicilline	130 (77,8%)
Céfazoline	16 (9,6%)
Ceftriaxone	7 (4,2%)
Céfuroxime	7 (4,2%)
Tazocilline (pipéracilline/tazobactam)	1 (0,6%)
Ceftazidime	1 (0,6%)
Oxacilline	1 (0,6%)
Céfatrizine	2 (1,2%)
Bacampicilline	2 (1,2%)

Déai entre la prise de la BL et la réaction (minutes)

<30	93 (55,7%)
30 - 60	17 (10,2%)
>60	7 (4,2%)
Inconnu	50 (29,9%)

Sévérité de la réaction*

Grade I	22 (13,2%)
Grade II	38 (22,8%)
Grade III	64 (38,3%)
Grade IV	1 (0,6%)
Inconnue	42 (25,1%)

N = 167 patients inclus

- **Famille 1**

Céfuroxime (C2G), Céfépime, Céfixim, Céfotaxime, Cefpodoxime, Ceftazidime, Ceftriaxone (C3G)

37 patients (19%)

- **Famille 2-3 → Fusion**

Amoxicilline, Ampicilline, Bacampicilline, Pipéracilline, Ticarcilline, Pénicillines V et G (Pénicillines), Céfaclor, Céfalexine, Céfatrizine (C1G), Aztréonam (Monobactam)

147 patients (88%)

- **Famille 4**

Céfazoline, Céfoxitine (C1G)

34 patients (20%)

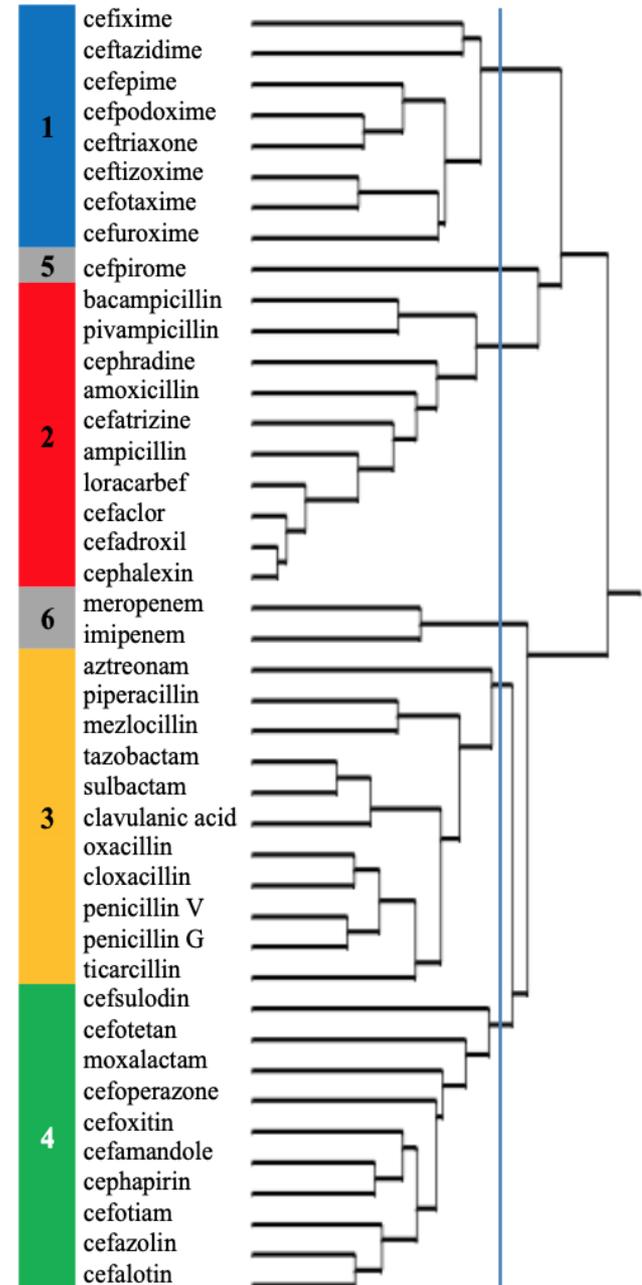
- *Famille 5*

Non testée

- **Famille 6**

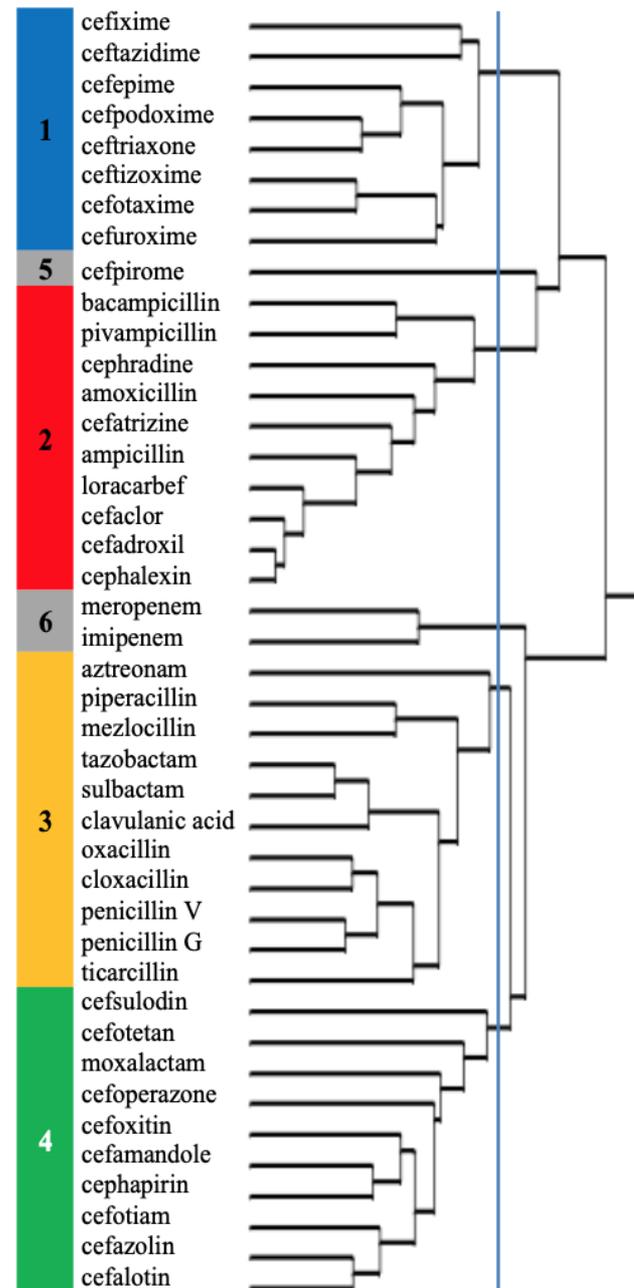
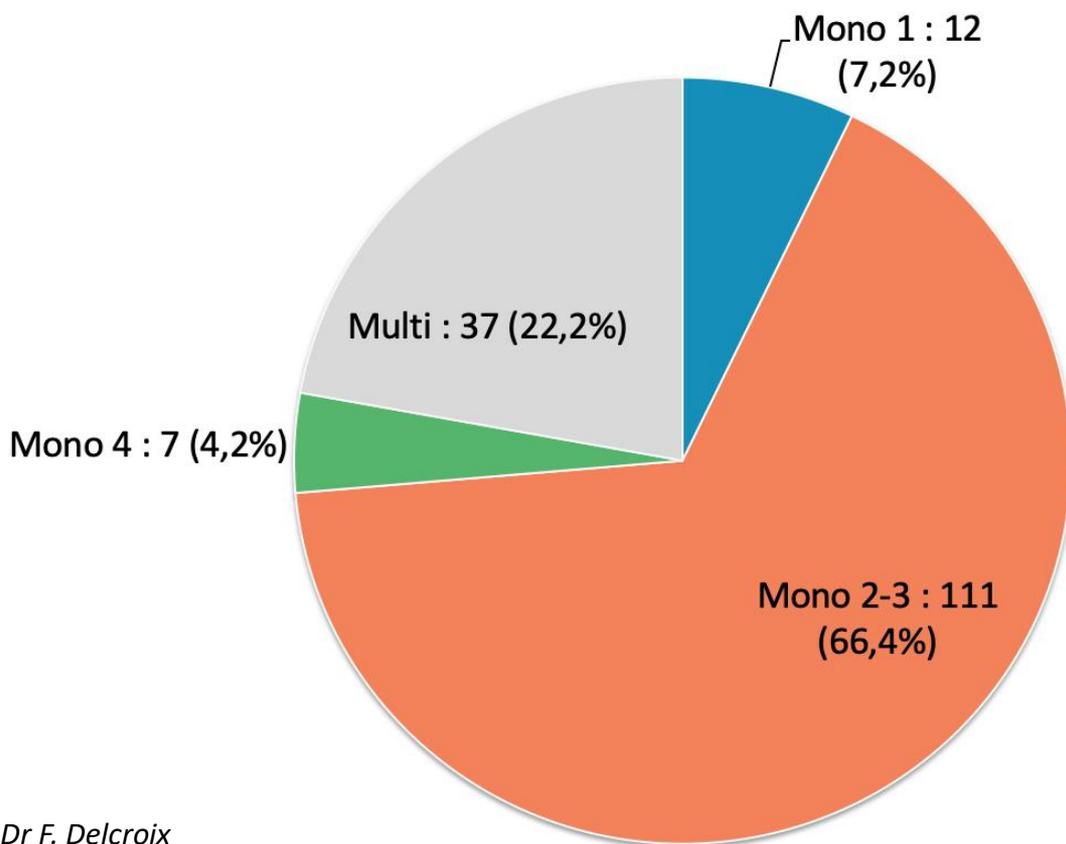
Imipénem

12 patients (7,2%)



130 patients (77,8%) → Une ou plusieurs molécules, **une seule famille** (1, 2-3, 4)
 MONOSENSIBILISATION “MONO”

37 patients (22,2%) → Plusieurs molécules, **au moins 2 familles**
 MULTISENSIBILISES “MULTI”



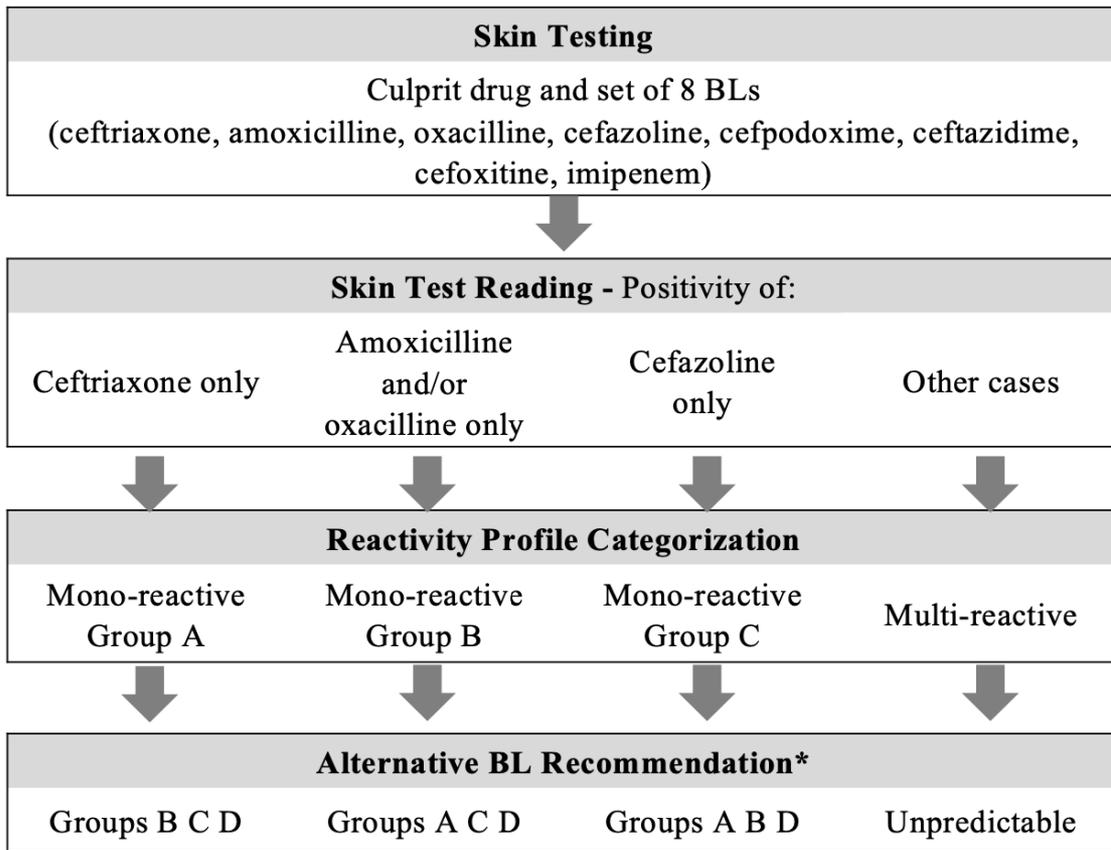
OBJECTIF SECONDAIRE

- Réduction de la BBL : 8 BL discriminantes
- Profil de 100% de nos patients parmi : les 3 profils MONO et le profil MULTI
- Molécules : Ceftriaxone (1), Amoxicilline (2-3), Oxacilline (2-3), Céfazoline (4), Cefpodoxime (1), Ceftazidime (1), Céfoxitine (4), Imipénem (6)

Si seulement positif pour Ceftriaxone	Si seulement positif pour Amoxicilline Et/ou Oxacilline	Si seulement positif pour Céfazoline	Si positif Cefpodoxime (1) Et/ou Ceftazidime(1) Et/ou Cefoxitine (4) Et/ou Imipénem (6)
MONO groupe 1	MONO groupe 2-3	MONO groupe 4	MULTI
Réintroduire groupe 2-3,4,6*	Réintroduire groupe 1,4,6*	Réintroduire groupe 1,2-3,6*	ELARGIR LES TESTS

*Dont les tests cutanés sont négatifs





Group	Cluster	Classic BL classification	INN			
A	1	2GC	Cefuroxime*			
		3GC (cephems)	Cefepime* Cefixime* Cefotaxime* Cefpodoxime* Ceftazidime* Ceftriaxone*			
		3GC	Ceftizoxime			
		B	2	Penicillins A	Amoxicillin* Ampicillin* Bacampicillin* Pivampicillin	
				1GC	Cefaclor* Cephadrine Cefadroxil Cefalexin* Cefatrizine*	
				2GC (carbacephem)	Loracarbef	
				3	Monobactam	Aztreonam*
					Ureidopenicillins	Mezlocillin Piperacillin*
					Carboxypenicillin	Ticarcillin*
					Beta-lactamases inhibitors	Clavulanic acid Sulbactam Tazobactam
Penicillins M	Cloxacillin Oxacillin*					
Phenoxyphenicillin benzylpenicillin	Penicillin V* Penicillin G*					
C	4	1GC	Cefalotin Cephapirin Cefazolin*			
		2GC	Cefamandole Cefotetan Cefoxitin*			
		3GC (Cephems)	Cefoperazone Cefotiam Cefsulodin			
		3GC (Oxacephems)	Moxalactam			
		5	3GC	Cefpirome		
		D	6	Carbapenems	Imipenem* Meropenem Ertapenem	

Profil « MULTI »

- Reflet des RC entre différentes familles du dendrogramme
- Deux hypothèses :
 - Soit authentique RC avec motif communs à plusieurs familles : noyau bêta-lactame
 - Soit co-sensibilisation

- Validation de l'intérêt clinique du dendrogramme
- Identification de 4 profils de RC
 - MONO (MONO 1, MONO 2-3, MONO 4)
 - MULTI
- Réduction du panel de BL à tester à 8 molécules



Que faire en cas de nécessité d'une réintroduction urgente sans tests



Scores PEN-FAST et PEN-FAST+

Figure. PEN-FAST Penicillin Allergy Clinical Decision Rule

PEN	Penicillin allergy reported by patient	<input type="checkbox"/> If yes, proceed with assessment
F	Five years or less since reaction ^a	<input type="checkbox"/> 2 points
A	Anaphylaxis or angioedema	<input type="checkbox"/> 2 points
S	Severe cutaneous adverse reaction ^b	
T	Treatment required for reaction ^c	<input type="checkbox"/> 1 point
		<input type="checkbox"/> Total points
Interpretation		
Points	Score PEN-FAST <3/5 : faible risque d'allergie à la pénicilline	
0	Very low risk of positive penicillin allergy test <1% (<1 in 100 patients reporting penicillin allergy)	
1-2	Low risk of positive penicillin allergy test 5% (1 in 20 patients)	
3	Moderate risk of positive penicillin allergy test 20% (1 in 5 patients)	
4-5	High risk of positive penicillin allergy test 50% (1 in 2 patients)	

Trubiano JA, et al. JAMA Intern Med. 2020;180:745–752

Score PEN-FAST+ sur 6 points

Critères	Points
Réaction de moins de 5 ans	1
Anaphylaxie ou angioedème ou réaction cutanée sévère retardée (NET-SSJ/ PEAG/DRESS)	1
Exanthème maculo-papuleux >7 j	2
Réaction cutanée survenant <1 h	2

Score PEN-FAST+ < 2/6 : faible risque d'allergie à la pénicilline

Sens: 84,38/ Spé: 76,36 / VPP: 34,18 / VPN: 97,11

Castagna J, Chasset F, Autegarden JE, Le Thai C, Amsler E, Barbaud A, Soria A. Front Allergy. 2023 13;4:1302567

Que faire en cas de nécessité d'une réintroduction urgente sans tests

TABLE 3 Algorithmic approach to patients with histories of hypersensitivity reactions to specified penicillins and/or cephalosporins and an immediate need for antibiotic therapy, when referral to an allergist is not feasible

Nonimmediate reactions to penicillins and/or cephalosporins High-risk subjects	Immediate reactions to penicillins and/or cephalosporins High-risk subjects	Nonimmediate or immediate reactions to penicillins and/or cephalosporins Low-risk subjects
<p>↓</p> <p>Avoid using penicillins and cephalosporins; use non-BL antibiotics by microbial coverage OR</p> <p>Use carbapenems or aztreonam^a by graded challenge^b, after careful risk benefit analysis in SJS/TEN</p> <p>OR</p> <p>Use by graded challenge third-/fourth-/fifth-generation cephalosporins in subjects who reacted to penicillins^b or penicillins with side chains different from those of the responsible cephalosporins in subjects who reacted to cephalosporins^b, very carefully in SJS/TEN</p>	<p>↓</p> <p>Avoid using the entire class of the responsible BL;</p> <p>OR</p> <p>Use by graded challenge third-/fourth-/fifth-generation cephalosporins in subjects who reacted to penicillins^c or penicillins with side chains different from those of the responsible cephalosporins in subjects who reacted to cephalosporins^c</p> <p>OR</p> <p>Use carbapenems or aztreonam^a by graded challenge^c</p> <p>OR</p> <p>Use non-BL antibiotics by microbial coverage</p>	<p>↓</p> <p>Use full-dose third-/fourth-/fifth-generation cephalosporins in subjects who reacted to penicillins or full dose penicillins with side chains different from those of the responsible cephalosporins in subjects who reacted to cephalosporins</p> <p>OR</p> <p>Use full-dose carbapenems or aztreonam^a</p> <p>OR</p> <p>Use non-BL antibiotics by microbial coverage</p>

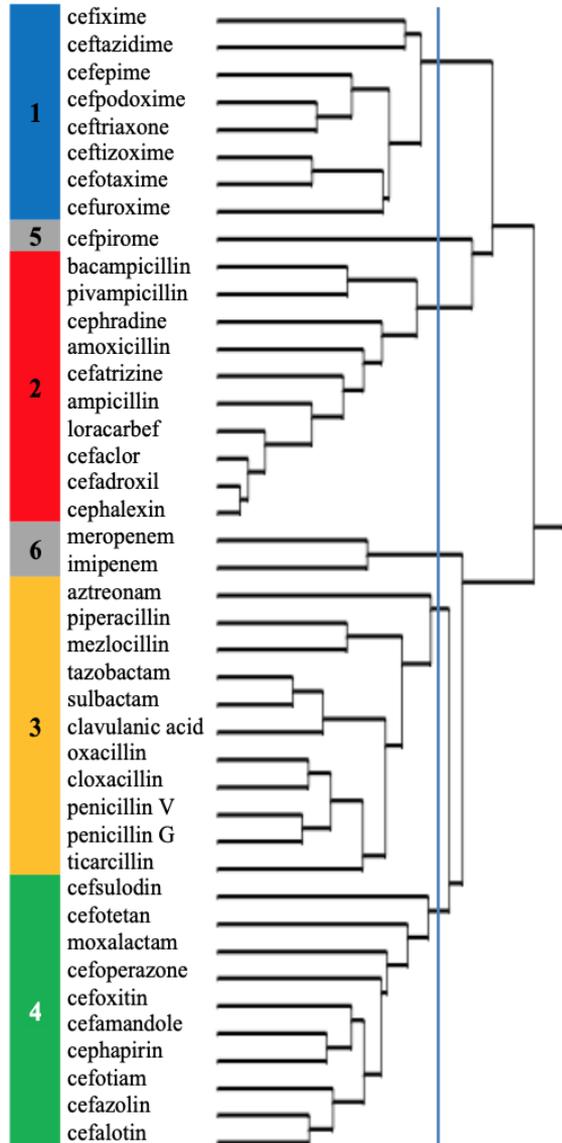
Abbreviations: SJS, Stevens-Johnson syndrome; TEN, toxic epidermal necrolysis.

^aExcept in subjects who experienced reactions to ceftazidime.

^bIn the case of non-BL-therapy clinical failure.

^cExcept in subjects who experienced severe anaphylaxis.

Que faire en cas de nécessité d'une réintroduction urgente



- Evaluer l'indication de réintroduction urgente
- Faire un millilitre test
- Programmer les tests en allergologie, ne pas autoriser d'autre molécule sans avis supplémentaire
- On rappelle 20% de sensibilisés à plusieurs familles !

Take home messages

- Tester systématiquement toute étiquette d'allergie aux BL
- Rester dans des concentrations non irritantes pour les tests
- Test de réintroduction systématique si tests négatifs
- Batterie BL si tests positifs : il faut trouver des alternatives
- Réactivités croisées : dendrogramme