

« Je suis allergique aux pénicillines »: Algorithme diagnostique et alternatives thérapeutiques devant une réaction « ancienne »

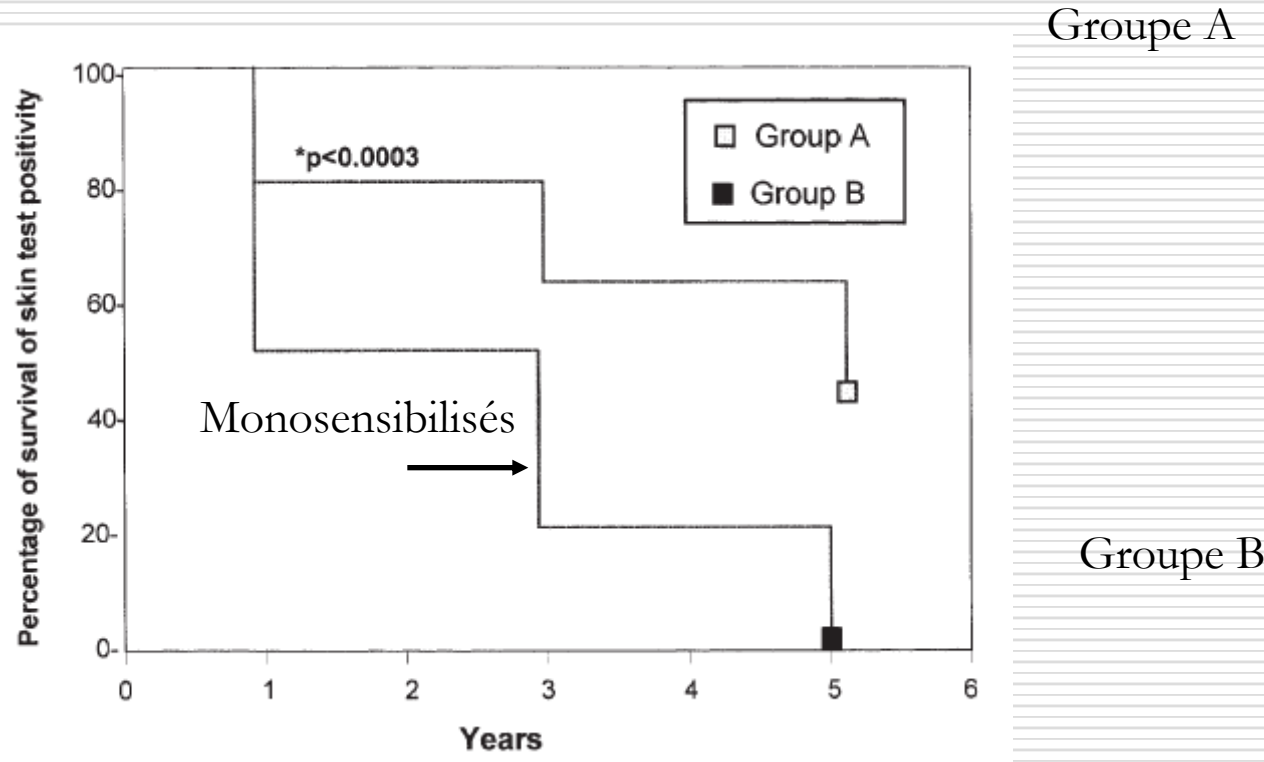
JOËLLE BIRNBAUM

CENTRE HOSPITALIER DU PAYS D'AIX

17^{ème} RFA, Nouméa, 8-11 Octobre 2018

Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics.

M Blanca et al. JACI 1999; 103: 918-924



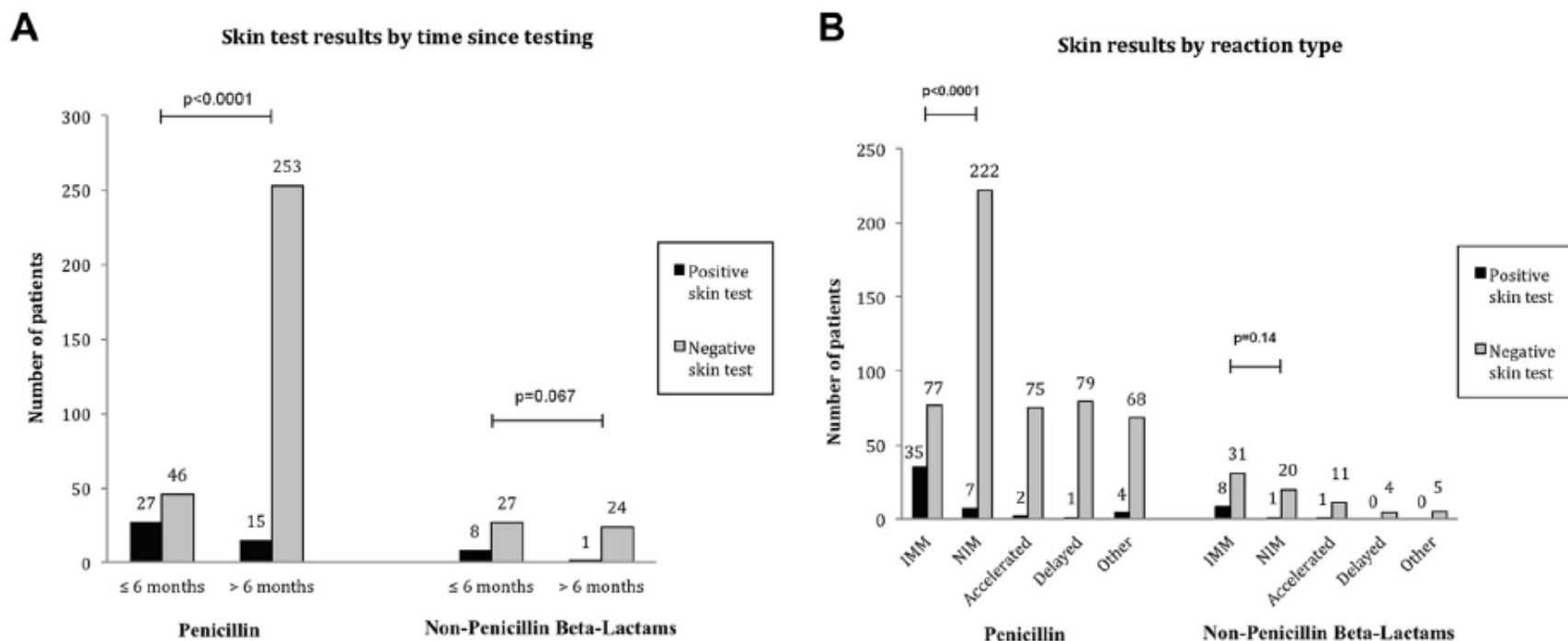
Patient	Skin tests			
	BPO	MDM	AX	AMP
1-A	+	-	-	-
2-A	-	+	+	+
3-A	-	+	+	+
4-A	+	-	+	+
5-A	+	-	-	-
6-A	-	+	+	+
7-A	-	+	+	+
8-A	+	+	+	+
9-A	+	+	+	-
10-A	-	+	-	-
11-A	+	-	-	-
12-A	+	+	-	-
13-A	+	-	-	-
14-A	+	-	-	-
15-A	-	+	+	+
16-A	+	-	+	+
17-A	+	+	+	+
18-A	+	-	-	-
19-A	+	-	-	-
20-A	-	+	+	+
21-A	-	+	+	+
22-A	+	+	+	-
23-A	-	+	+	+
24-A	-	+	+	-
25-A	-	+	-	-
26-A	+	-	-	-
27-A	+	+	-	-
28-A	+	-	-	-
29-A	+	-	-	-
30-A	+	-	-	-
31-A	+	+	-	-

Patient	Skin tests			
	BPO	MDM	AX	AMP
1-B	-	-	+	-
2-B	-	-	+	+
3-B	-	-	+	+
4-B	-	-	+	+
5-B	-	-	+	+
6-B	-	-	+	-
7-B	-	-	+	+
8-B	-	-	+	-
9-B	-	-	+	+
10-B	-	-	+	+
11-B	-	-	+	+
12-B	-	-	+	-
13-B	-	-	+	-
14-B	-	-	+	-
15-B	-	-	+	+
16-B	-	-	+	-
17-B	-	-	+	+
18-B	-	-	+	-
19-B	-	-	+	+
20-B	-	-	+	+
21-B	-	-	+	+
22-B	-	-	+	-
23-B	-	-	+	-
24-B	-	-	+	-

Les patients monosensibilisés à AMOX, perdent plus rapidement leur sensibilité que les patients sensibilisés à plusieurs déterminants.

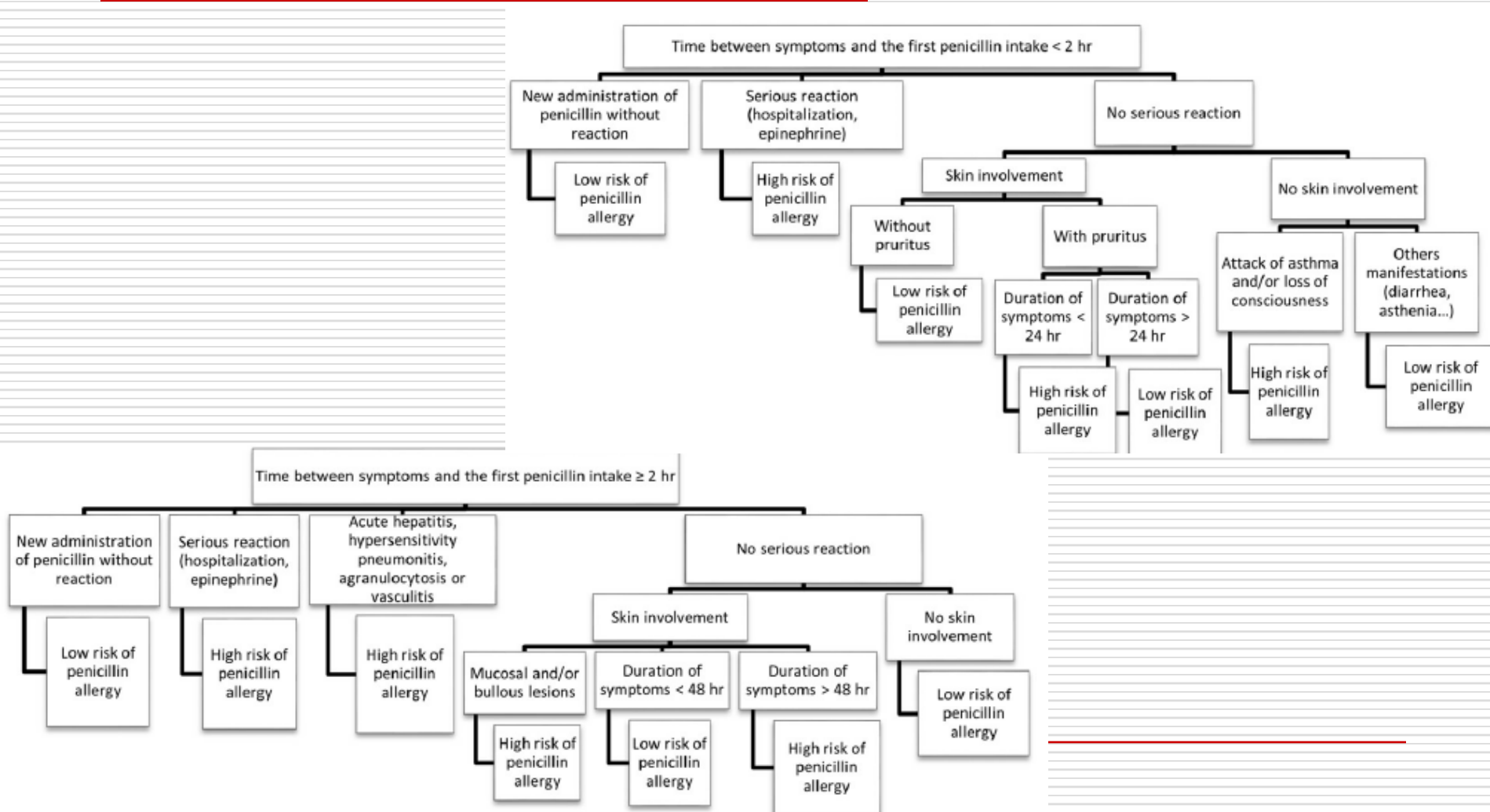
Improving the Effectiveness of Penicillin Allergy De-labeling.

J. Bourke et al JACI Pract 2015;3:365-374



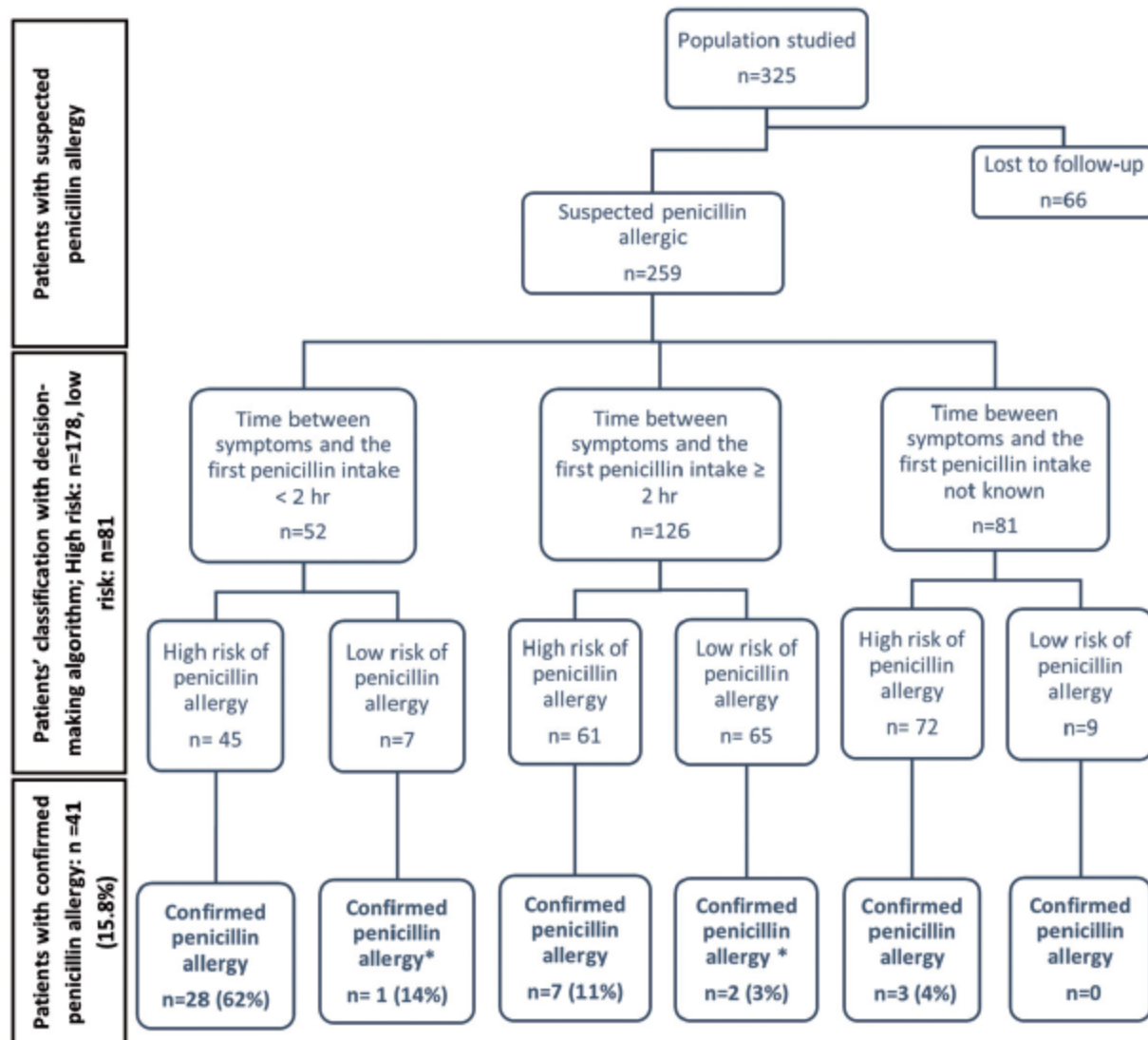
A clinical decision-making algorithm for penicillin allergy

A Soria et al. Annals of Medicine 2017; 49(8): 710-717



A clinical decision-making algorithm for penicillin allergy *A*

Soria et al. Annals of Medecine 2017; 49(8): 710-717



Sensibilité

92.7% [95% CI:80.1–98.5]

VPN:

96.3% [95% CI: 89.6–99.2,

Vraie allergie mal classée:

3.7% [95% CI: 0.8–10.4]

Designing Predictive Models for beta-lactam Allergy Using the Drug Allergy and Hypersensitivity database.

A-M Chiriac et al. JACI Pract 2017

TABLE II. Risk factors associated with BL allergy (training set)

Risk factors	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95% CI	P	Adjusted OR	95% CI	P
Delay	0.997	0.997-0.998	<.001	0.99	0.99-1	.14
Age at reaction	1.02	1.01-1.02	<.001	1.01	1.01-1.02	<.001
Sex						
Female	1					
Male	0.95	0.76-1.19	.69			
Asthma						
Asthmatic	1.05	0.77-1.43	.75			
Nonasthmatic	1					
Atopy						
Nonatopics	1					
Atopics	0.99	0.80-1.22	.93			
Antibiotic*						
All other BLs	1					
Penicillins	0.84	0.66-1.06	.15	1.53	1.15-2.04	.005
Chronology*						
≥1 h	1					
<1 h	3.85	3.04-4.87	<.001	2.08	1.57-2.76	<.001
Semiology*						
Other reactions	1					
Anaphylactic shock	8.32	8.81-11.91	<.001	4.15	2.72-6.33	<.001
Anaphylaxis w/o shock	2.87	2.16-3.79	<.001	2.23	1.63-3.04	<.001
Age at reaction (classes)						
Adult (≥18 y)	1					
Child (<18 y)	0.33	0.26-0.43	<.001	0.49	0.37-0.65	<.001
Number of reactions/patient						
1 episode	1					
Multiple episodes	2.02	1.58-2.58	<.001	2.22	1.69-2.93	<.001

Sensibilité: 29,5%

Spécificité: 96,4%

VPP: 71,6%

VPN: 81,6%

Erreur: 21%

La clinique ne permet pas de prédire une allergie aux bêta-lactamines et ne peut remplacer le bilan devant une suspicion d'HS allergique aux bêta-lactamines

TESTS CUTANES: International Consensus on Drug Allergy.

P. Demoly et al. Allergy 2014; 69:420-437

DRUG	SPT	IDT
Penicilloyl-poly-L-lysine	5×10^{-5} mM	5×10^{-5} mM
Minor determinant mixture	2×10^{-2} mM	2×10^{-2} mM
Benzympenicillin	10.000 UI	10.000 UI
Amoxicillin	20 mg/ml	20 mg/ml
Ampicillin	20 mg/ml	20 mg/ml
Cephalosporins	2 mg/ml	2 mg/ml
Piperacilline	20mg/ml	20mg/ml
Ticarcilline	20mg/ml	20mg/ml
Imipénème/Cilastatine	2mg/ml	2mg/ml
Aztréoname	2mg/ml	2mg/ml

RS: 1,3 % des patients testés et 8,8% des patients avec des TC positifs.

Facteurs de risque: Anaphylaxie/ Réaction de survenue rapide/ Dose faible.

IgEs: ImmunoCap: *In Vitro* Tests for Drug Allergy.

Allergy 2016; 71: 1103-1134

- ☐ Amoxicilline, Ampicilline, Céfaclor, Pénic G et Pénic V
 - ☐ Faible sensibilité: 0-50%, mais corrélée avec la sévérité de la réaction.
 - ☐ Spécificité: 83-100%
 - ☐ Le passage de la positivité de 0,35 à 0,1kU/l augmente la sensibilité mais diminue la spécificité, particulièrement quand les IgE totales sont >500kU/l
 - ☐ ImmunoCap pénicilline V peut donner des résultats faussement positifs (26%).
 - ☐ ImmunoCap recommandé dans le diagnostic des HSI récente aux bêtalactamines.
-

TEST DE PROVOCATION

- ❑ **PAS DE CONSENSUS** pour les protocoles.
- ❑ **US Practice Parameter:** Solensky R. et al. Drug Allergy as Updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:259-273
 - Tests cutanés négatifs , suivis d'un test de provocation à la dose thérapeutique
- ❑ **EAACI/ ENDA Guidelines.** Blanca M. et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams *Allergy* 2009; 64:183-193
 - Dose initiale entre 1/10 000 et 1/10 de la dose thérapeutique en fonction de la sévérité de la réaction
 - 4-5 paliers croissants toutes les 30 à 60 minutes

M. Iammatteo et al. Identifying Allergic Drug Reactions Through **Placebo-Controlled** Graded Challenges. *JACI Pract.* 2017;5:711-717

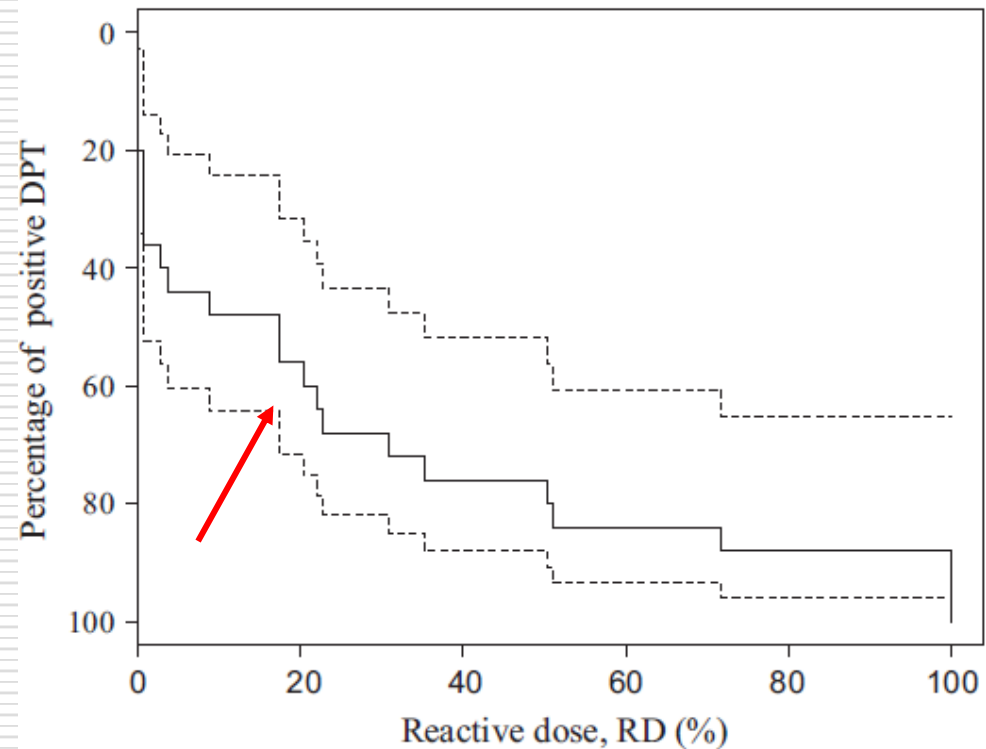
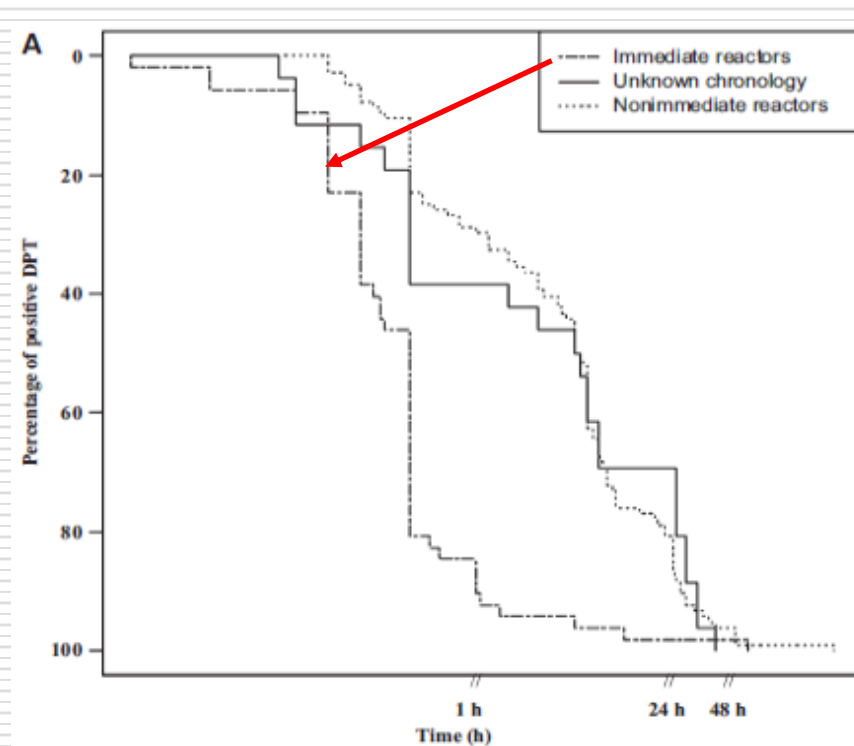
8,2% réactions au placebo/170pts testés avec 16 TPO positifs.

Optimal step doses for drug provocation tests to prove beta-lactam hypersensitivity.

A-M Chiriac et al. Allergy 2017; 72: 552-561

94,2% de concordance entre HC de RI et
délai de réaction du TP

60% de TP positifs à 20% de la dose
thérapeutique



Optimal step doses for drug provocation tests to prove beta-lactam hypersensitivity.

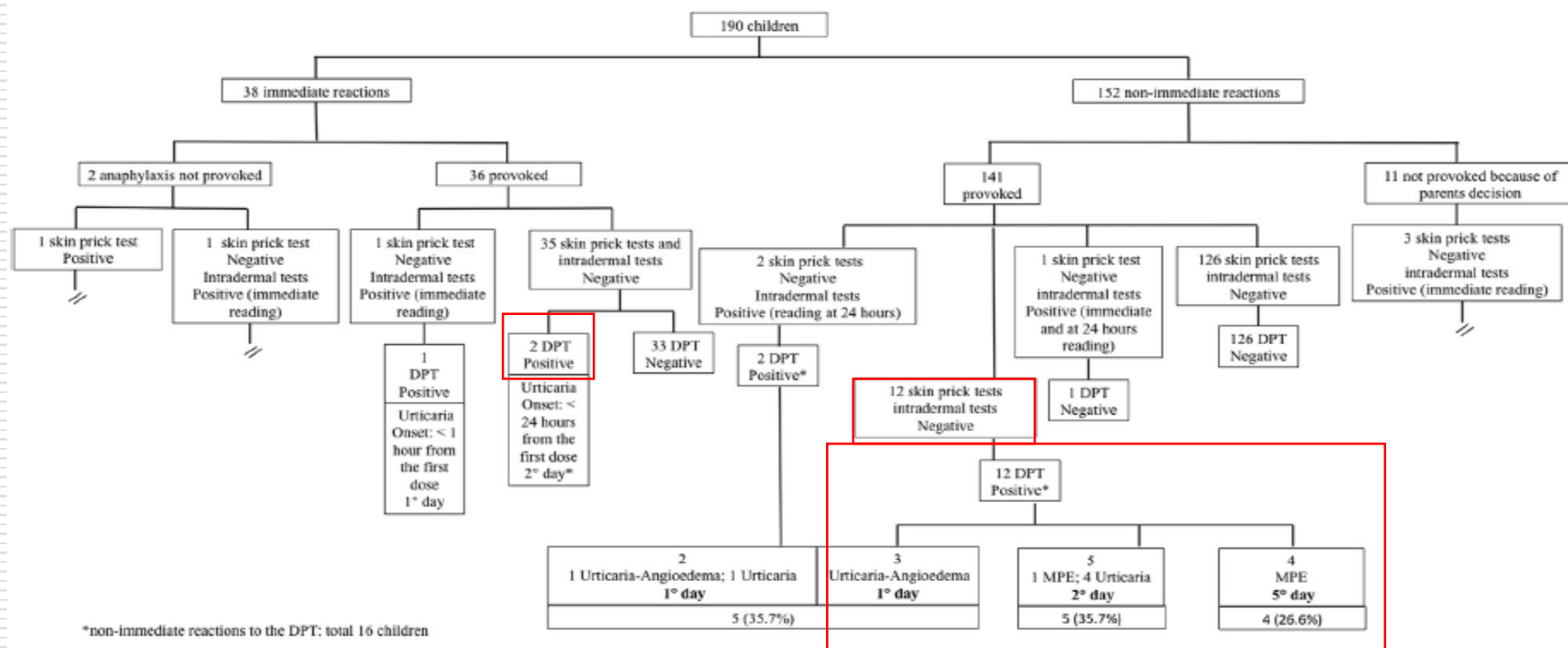
A-M Chiriac et al. Allergy 2017; 72: 552-561

Proposition pour les Tests de provocation aux bêta-lactamines:

- ☐ 5- 15- 30 et 50% de la dose journalière. Possibilité de commencer à une dose plus faible si réaction sévère.
 - ☐ Protocole sur 1 jour pour les réactions immédiates et retardées non sévères.
 - ☐ Même protocole pour les adultes et les enfants.
 - ☐ Surveillance hospitalière de 2h après la prise de la dernière dose.
 - ☐ Poursuite de la surveillance 48h au domicile.
-

Amoxicillin Allergy in Children: Five-day Drug Provocation Test in the Diagnosis of Nonimmediate Reactions.

F. Mori et al. JACI Pract 2015;3:375-380



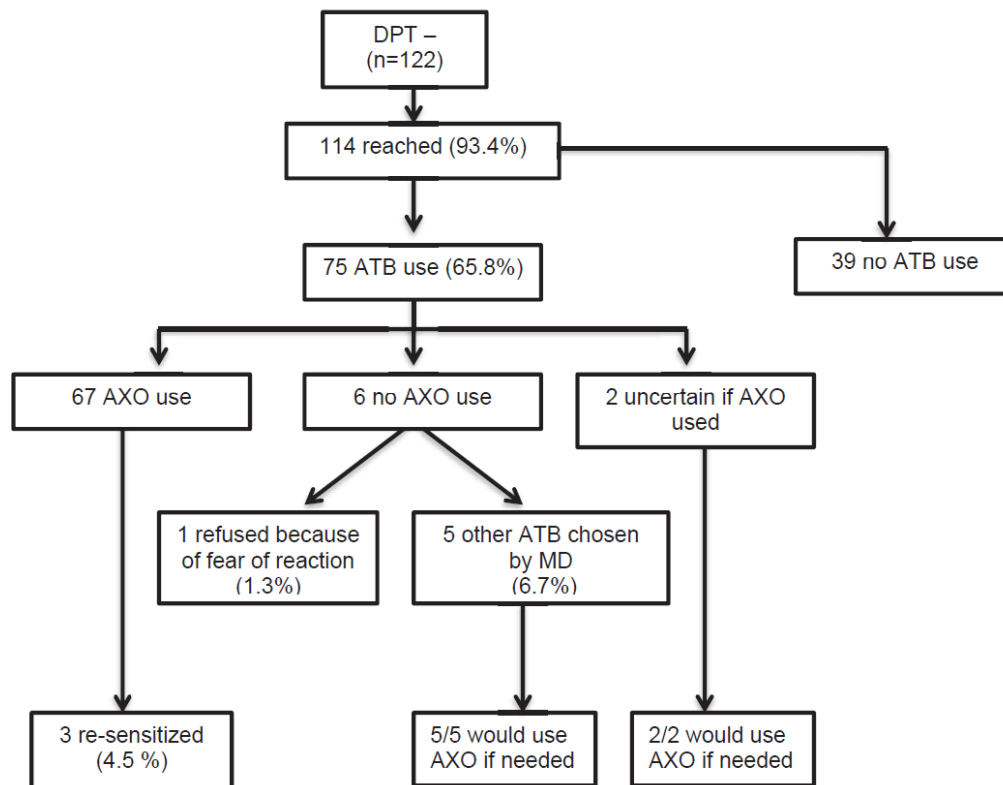
EMP, « éruption limitée »...

J1: 1/10; 2/10; 7/10 de 50mg/kg/j. **J2 à J6:** Dose thérapeutique unique/Jour

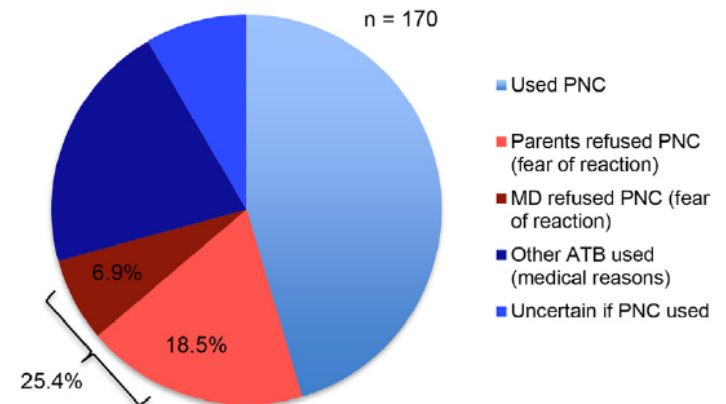
Efficacy and Safety of 5-day Challenge for evaluation of non severe Amoxicillin Allergy in children

Labrosse R et al. JACI Pract 2018; 6: 1673-80

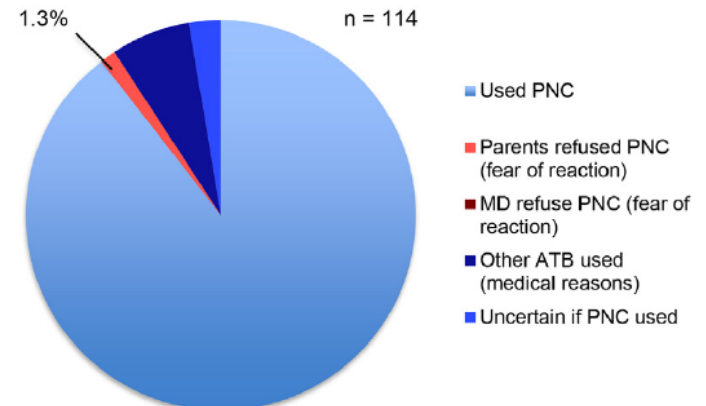
45mg/kg/dose: 1/100-1/10 et dose totale toutes les 30'



Single-dose graded challenge (data from Picard *et al*, Allergy Asthma Proc 2012)



Five-day challenge



Poursuite du traitement pendant 4 jours à domicile

Drug allergy for betalactam hypersensitivity

Al Ahmad M. et al. APJAI 2015

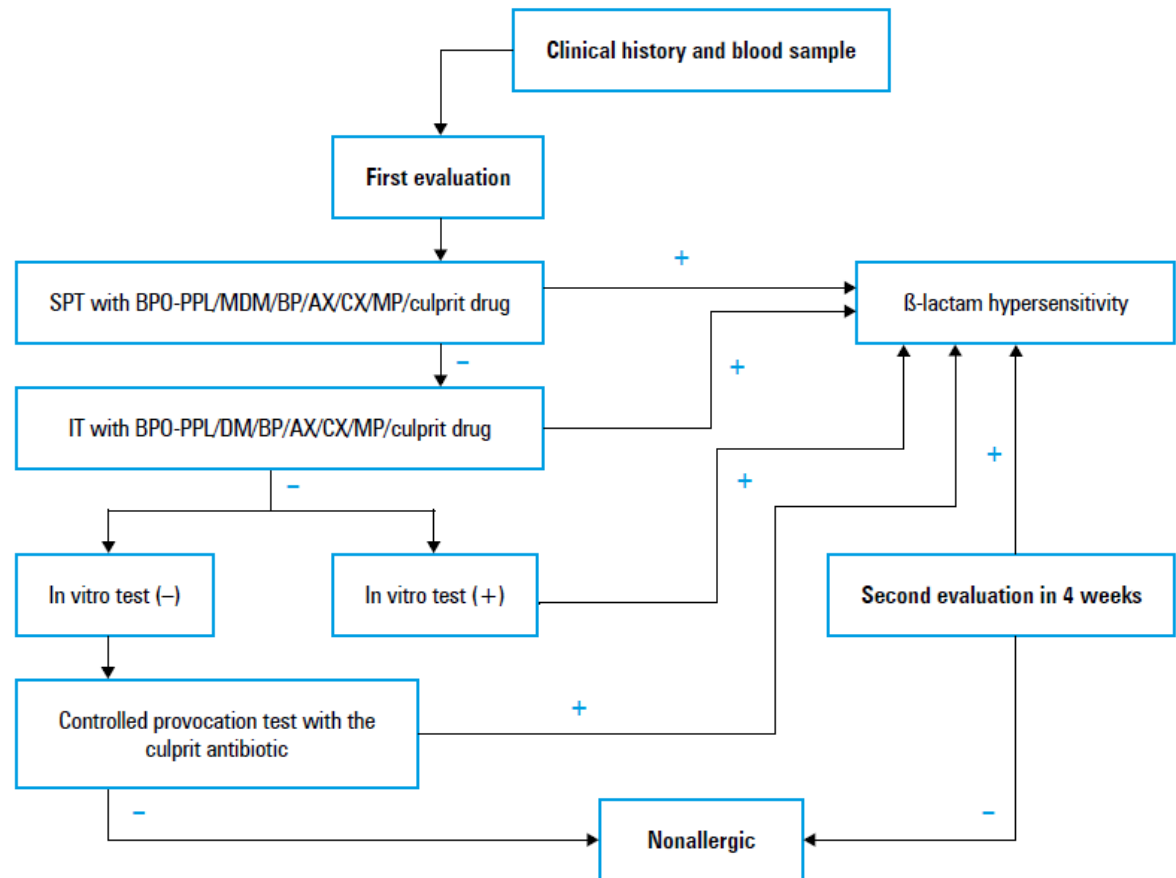
Table 3. A comparison between studies evaluating penicillin NPV.

	Total	No reaction	Reaction			NPV
			Positive retest	Negative retest	Lost follow-up or rejected testing	
Al-Rashed	17	15	-	-	2	88.2-100%
Celik(33)	14	13	-	-	1	92.9-100%
Ponvert(34)	93	65	1	6	1	97.8-98.9%
Demoly(32)	118	109	2	4	3	96.6-98.3%

ALGORITHME DIAGNOSTIQUE

M. Blanca et al. Allergy 2009;64:183-193

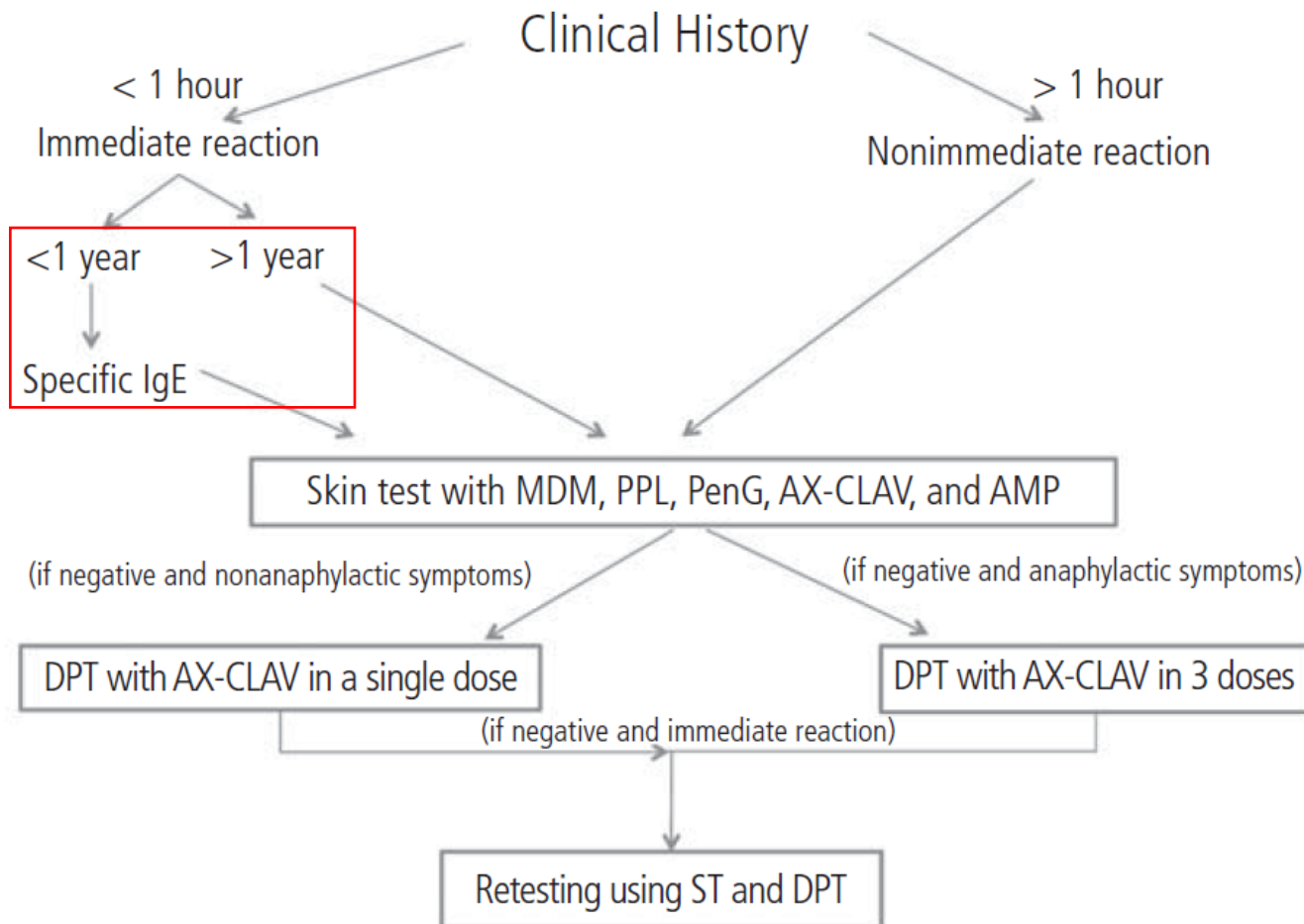
European guidelines:
Refaire les TC après un
TP négatif, si réaction
immédiate et délai de
survenue supérieur à
6-12 mois.



US Practice parameters: Pas de nouveau TC car re-sensibilisation rare par voie orale. Mais si voie injectable utilisée, refaire les TC car risque plus élevé de sensibilisation.

Diagnosis of Patients With Immediate Hypersensitivity to Beta-lactams Using Retest.

I Garcia Nunez et al. J Investig Allergol Clin Immunol 2012; 22(1): 41-47



Improving the Effectiveness of Penicillin Allergy De-labeling

J.Bourke et al. JACI Pract 2015; 3: 365-374

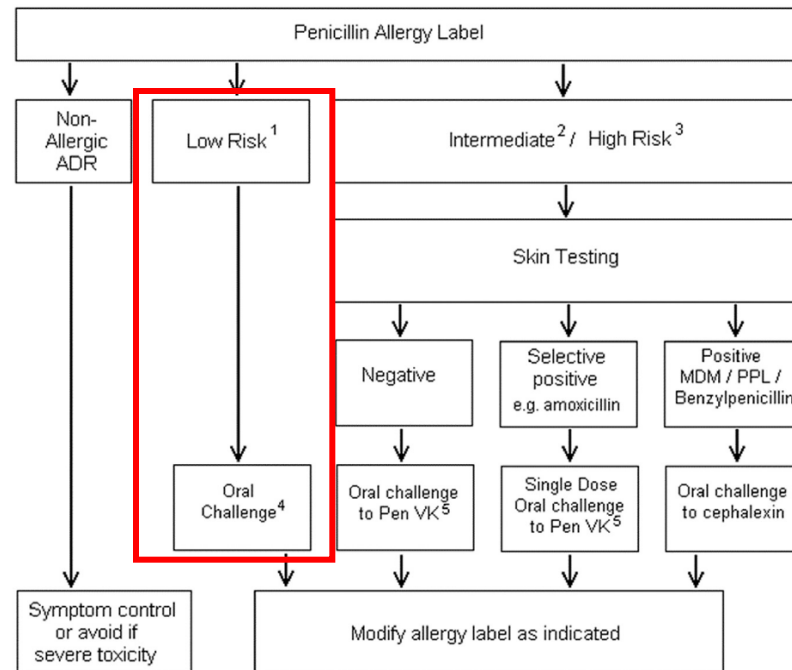


FIGURE 3. Proposed modified testing protocol. If applied to our cohort, 252 (62.2%) of patients would have proceeded to oral challenge (OC) without skin prick testing and intradermal testing (SPT/IDT) with up to 8 additional positive OC. 1—Nonimmediate history (onset >1 hour after dosing, reaction localized to skin), 2—Immediate history, reaction >6 months before testing, 3—Immediate history, reaction <6 months before testing, 4—Initially to penicillin VK, followed by other beta-lactams if indicated. Single vs multiple dose depending on history, 5—Plus further beta-lactam challenges as indicated. *ADR*, adverse drug reaction; *MDM*, minor determinants mixture; *PPL*, penicilloyl poly-L-lysine.

TP sans TC

Amoxicillin challenge without penicillin skin testing in evaluation of penicillin allergy in a cohort of Marine recruits.

MH Tucker et al. JACI Pract 2017; 5(3): 813-815

TABLE I. Characteristics of the recruits who underwent PCN allergy evaluation

Characteristic	N (%)
Inciting medication	
PCN	295 (73.5)
Amoxicillin	77 (19.2)
Cephalosporin	27 (6.7)
Azithromycin	1 (0.2)
Unknown	2 (0.4)
Reaction type	
Cutaneous	306 (76.1)
Respiratory	4 (0.9)
Gastrointestinal	6 (1.5)
Multisystem	7 (1.7)
Unknown	79 (19.8)
Age at reaction (y)	
<1	117 (29.1)
1-6	164 (40.8)
7-12	55 (13.7)
>12	21 (5.2)
Unknown	45 (11.2)
Exposure to PCN since initial reaction	
No	366 (91.0)
Yes	36 (9.0)
Reacted	9 (25.0)
Did not react	12 (33.3)
Unknown	15 (41.7)

74 recruits: TC PPL-Péni G: Neg; TPO Amox 250mg: Neg; Peni G benzathine IM: RAS

328 recruits: TP Amox 250mg: 5 réactions cutanées(1,5%); Peni G benzathine IM: RAS (0/397)

1,2% d'HS aux pénicillines confirmée

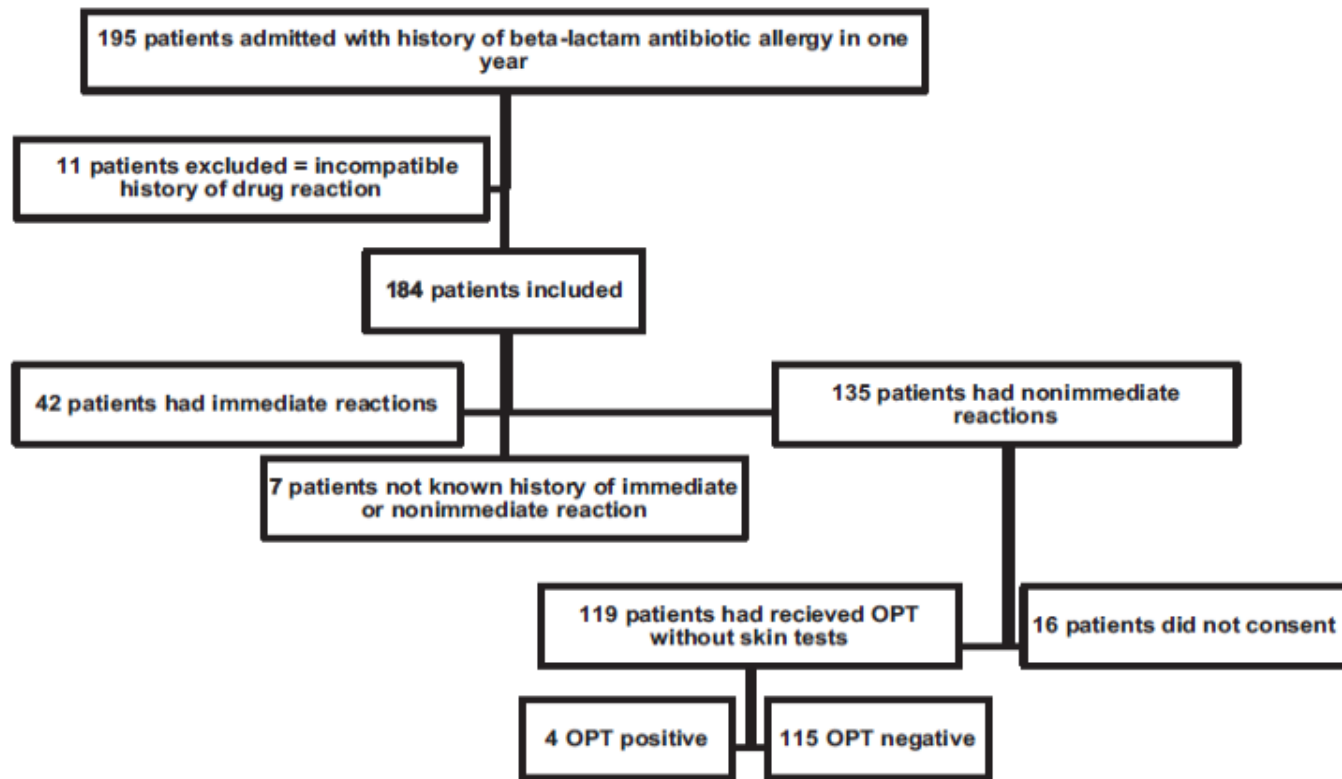
Assessing the Diagnostic Properties of Graded Oral Provocation Challenge for the Diagnosis of Immediate and Nonimmediate Reactions to Amoxicillin in Children.

C Mill et al. JAMA Pediatr 2016;170(6): 1-8

- ❑ Mars 2012-Avril 2015
 - ❑ 818 enfants , Montreal Children's Hospital: « allergie possible à l'amoxicilline », 1,7 ans(1,0-3,9 ans)
 - ❑ Test de provocation: 10% de la dose, puis 20 min. après 90% de la dose thérapeutique (50mg/kg/dose). Surveillance 1h.
 - ❑ 17 réaction immédiate avec secondairement TPO Cefixime bien toléré. 1/17 TCpositif fait 2-3 mois après .
 - ❑ 346/770 ont été inclus dans un suivi annuel. 250 ont répondu.
 - ❑ 49/55 traités par Amoxicilline: RAS. 6/55: RNI.
 - ❑ **VPN: 89,1%** (95%CI: 77,1-100%)
-

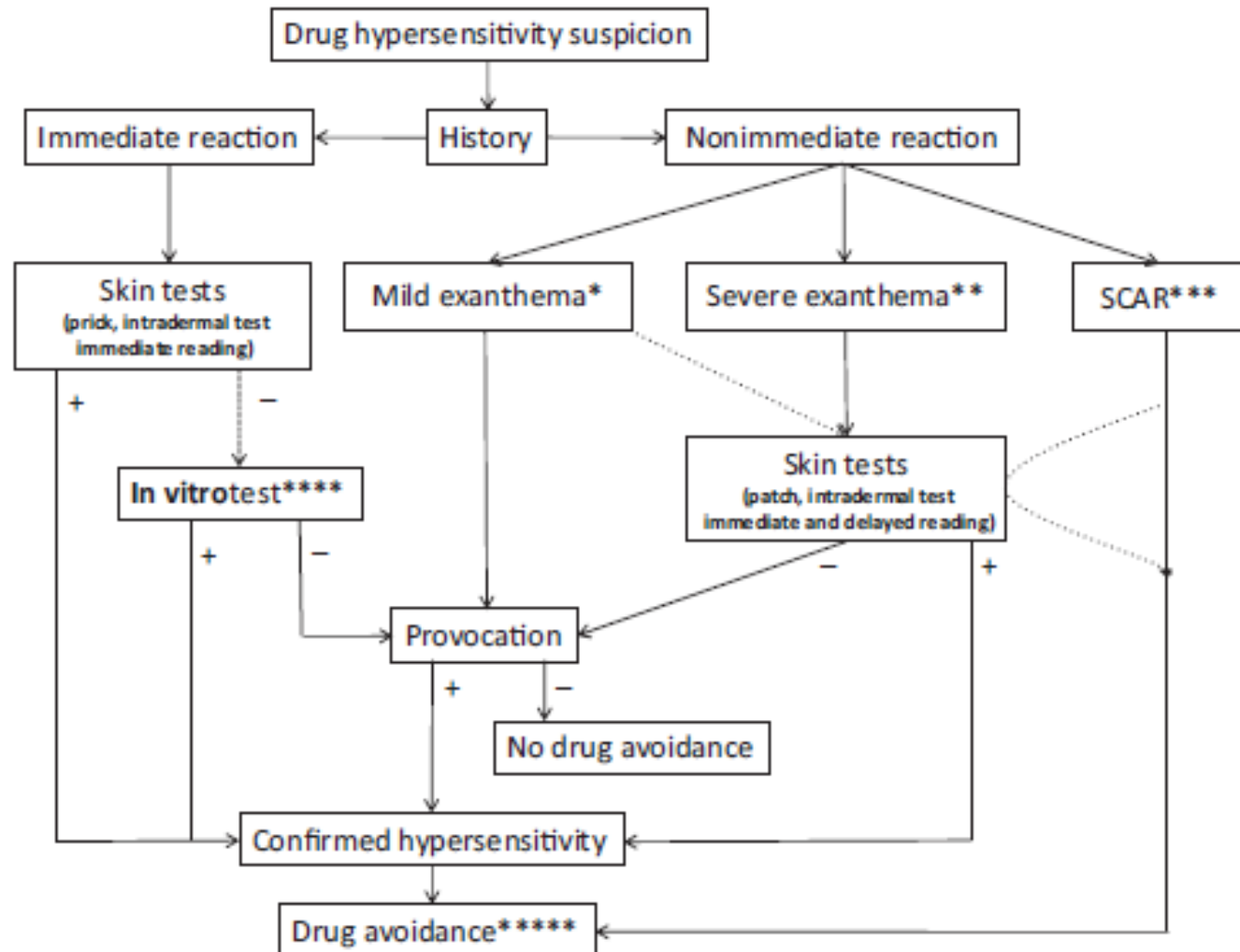
Direct oral provocation tests in non-immediate mild cutaneous reactions related to beta-lactam antibiotics.

E Vezir and al. PAI 2016; 27:50-54



Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug ALLERGY Interest Group.

ER Gomes et al. Allergy 2016; 71:149-161



Oral challenge without skin tests in children with non-severe beta-lactam hypersensitivity: Time to change the paradigm?

L.Moral et al. Pediatr Allergy Immunol. 2017;1–4.

Recent works open the possibility for pediatric allergy units to perform OPT to the index beta-lactam with **no need of skin tests in children with a history of non-severe skin reaction** after the oral intake of a beta-lactam antibiotic, **including immediate reactions** when no other symptoms of anaphylaxis have occurred.

Undoubtedly, these challenges should go on being performed in a medical setting with personnel and equipment able to recognize and treat the unusual but life-threatening anaphylactic reactions possibly to come, in a similar way as pediatric allergists are used to do with food provocation challenges.

Children with history of an anaphylactic reaction should be approached with the classical sequential algorithm, including skin tests, and an OPT may be performed if skin test results (and in vitro tests if convenient) are negative.

Non-immediate-reading skin tests and prolonged challenges in non-immediate hypersensitivity to beta-lactam in children.

G. Lezmi and al. Pediatr Allergy.Immunol. 2018;29: 84-89

Type of the reactions reported (n)	Confirmed allergy: n (%)	Positive ST: n (%/diagnosed)	Positive DPT: n (%/diagnosed)	Clinical history: n (%/diagnosed)
Urticaria/edema (491)	41 (8.35)	7/41 (17.08)	34/41 (82.92)	0/41
MPR and unidentified rashes (110)	8 (7.27)	4/8 (50)	4/8 (50)	0/8
SSLRs (28)	5 (17.86)	2/5 (40)	2/5 (40)	1/5 (20)
Anaphylaxis (24)	3 (12.5)	1/3 (33.33)	1/3 (33.33)	1/3 (33.33)
EMM (6)	1 (16.67)	0/6	1/1 (100)	0/6
SJS (5)	0 (0)	0/5	0/5	0/5
TEN (4)	2 (50)	0/4	ND	2/4 (50)
AGEP (3)	3 (100)	1/3 (33.33)	ND	2/3 (66.66)
DRESS (2)	2 (100)	2/2 (100)	ND	0/2
NPFDE (1)	1 (100)	0/1 (0)	1/1 (100)	0/1 (0)
Total (674)	66/66 (100)	17/66 (25.75)	43/66 (65.15)	6/66 (9.09)

- TC et TPO prolongés + à lecture très retardées:
Amélioration du diagnostic de 35%
- Sécurité des TPO prolongés au domicile

Peu d'intérêt des TC dans les réactions retardées non sévères: TPO d'emblée ?

Efficacy and Safety of 5-day Challenge for evaluation of non severe Amoxicillin Allergy in children

Labrosse R et al. JACI Pract 2018; 6: 1673-80

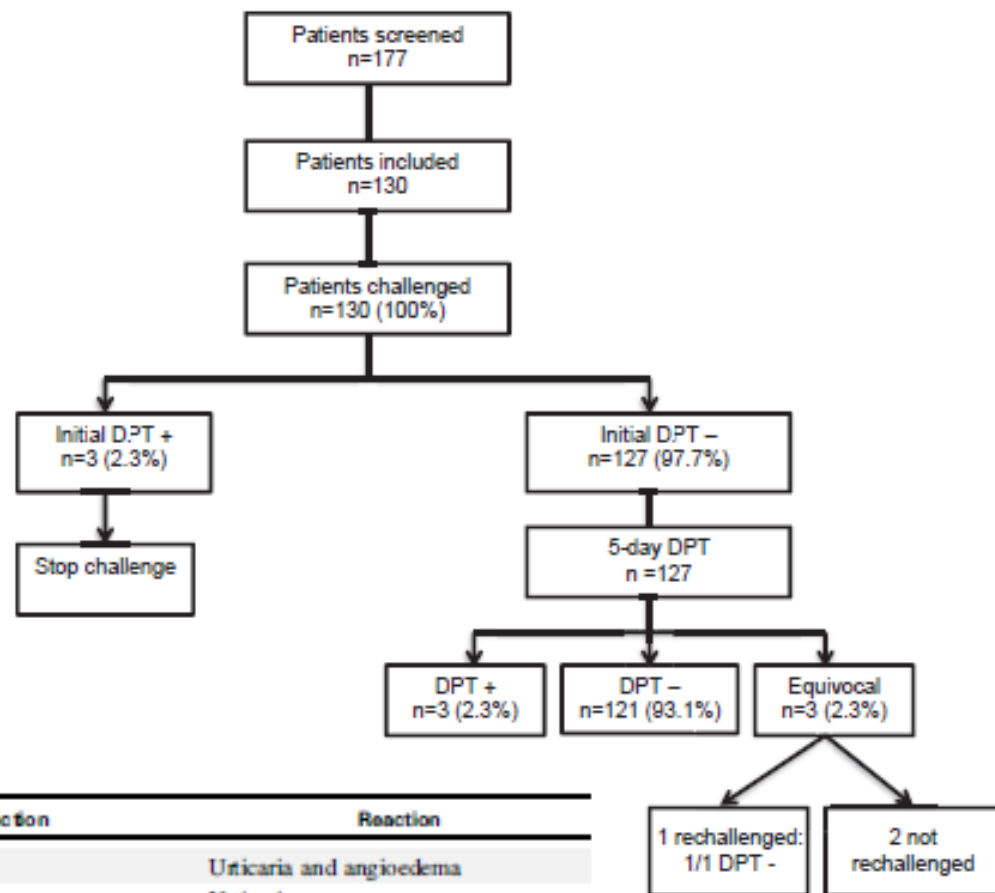


TABLE II. Description of positive challenges

Patient	Positive challenge	Time between first dose and reaction	Reaction
Patient 1	Immediate	30 min	Urticaria and angioedema
Patient 2	Immediate	55 min	Urticaria
Patient 3	Immediate	30 min	Urticaria
Patient 4	5-day challenge	72 h after end of challenge	Papular rash of whole body
Patient 5	5-day challenge	72 h	Maculopapular rash of whole body
Patient 6	5-day challenge	48 h	Maculopapular rash of torso and limbs

Controversies in Drug Allergy: betalactam Hypersensitivity Testing *MJ Torres et al. JACI in Practice. In press*

CE QUE L'ON SAIT

- ◆ Les BL sont l'antibiotique indiqué en 1^{re} intention le plus souvent
 - ◆ L'étiquette « allergie aux BL » est majoritairement fausse.
 - ◆ Beaucoup de réactions cliniques rapportées mais une minorité de RH.
 - ◆ Impact négatif pour un patient étiqueté « allergique aux BL »
 - ◆ Carbapénème et Monobactam sont des alternatives pour les patients avec HS prouvée aux pénicillines et céphalosporines.
 - ◆ Des HS sélectives à l'acide clavulanique existent.
 - ◆ Des TP peuvent être effectués en première intention chez les enfants avec une HC de RR cutanée bénigne.
 - ◆ Accoutumance/Désensibilisation possible dans les HS IgE médiée
 - ◆ Pas Accoutumance/désensibilisation possible dans les HSR
-

Controversies in Drug Allergy: betalactam Hypersensitivity Testing

MJ Torres et al. JACI in Practice. In press

LES ACCORDS

- ◆ Différence entre réaction adverse et RH essentielle à faire
 - ◆ Ne pas faire le diagnostic RH est une perte de chance pour le patient
 - ◆ Tout patient avec une HC de RH doit être exploré
 - ◆ Clinique: HSI <6h; HSR >6h après la première dose de BL
 - ◆ TPO en première intention chez les patients avec réactions cutanée retardée légère: « Safe and Effective ».
 - ◆ Devant une anaphylaxie, faire TC avant TPO
 - ◆ Une HC de SCAR exclue le TPO
 - ◆ L'intérêt des tests *in vitro* pour le diagnostic des HS aux BL n'a pas été établi
 - ◆ Faire les TC en se référant aux références et le TP à la dose thérapeutique.
 - ◆ Ne pas faire de TC avant une administration de BL si l'HC n'est pas compatible avec une HS aux BL.
-

Controversies in Drug Allergy: betalactam Hypersensitivity Testing *MJ Torres et al. JACI in Practice. In press*

DESACCORDS

Différentes approches pour enlever l'étiquette « allergie BL »:

- Patients hospitalisés: Histoire clinique
- Patients en externe:
 - * Bilan allergologique
 - * Utilisation d'une céphalosporine de 3 ou 4^{ème} génération

Quelles molécules tester?

PPL-MDM? PénicG? Amox? Céphalosporine? La molécule impliquée seule?

RR: IDR à lecture retardée préférée. Intérêt des patch tests dans les RR sévères?

Pas de consensus sur le protocole de TP

Nombre de doses? Dose optimale? Protocole différent ou non entre RI et RR?

Tendance: Dose thérapeutique- Surveillance 1h

DESACCORDS

Pas de consensus sur la nécessité ou l'utilité de refaire des tests dans les réactions IgE médiées.

- Aux USA: NON car risque très faible de « resensibilisation ».-
- Dans les autres pays: pas de résultats clairs sur une « resensibilisation » ou une nouvelle sensibilisation après un premier bilan négatif. Pas d'études sur l'utilité de réaliser un nouveau bilan.

Utilité des tests *in vitro*?

- Faible sensibilité des IgEs. Pas de TAB car non standardisé en routine
- Manque de sensibilité dans les RR

Réactions croisées? Pénicillines-Céphalosporines?

- Pour certains, « pas de risque ».
 - Pour d'autres: le risque existe.
-

Réactions croisées: Les Alternatives

Cross-reactivity in betalactam

Allergy RJ Zagursky et al. JACI Pract 2018;6:72-81

		Penicillins					1st					2nd					3rd					4th	5th	Mono
		Nafcillin	Oxacillin	Dicloxacillin	Penicillin G / V	Piperacillin	Ampicillin	Amoxicillin	Cefadroxil	Cefazolin	Cefepime	Cefepime	Cefepime	Cefepime	Cefepime	Cefepime	Cefepime	Cefepime	Cefepime	Cefepime	Cefepime	Cefepime	Cefepime	Cefepime
PCN	Nafcillin																							
	Oxacillin																							
	Dicloxacillin																							
	Penicillin G / V																							
	Piperacillin																							
	Ampicillin																							
1st	Amoxicillin																							
	Cefadroxil																							
	Cefazolin																							
	Cefepime																							
	Cefepime																							
	Cefepime																							
2nd	Cefepime																							
	Cefepime																							
	Cefepime																							
	Cefepime																							
	Cefepime																							
	Cefepime																							
3rd	Cefepime																							
	Cefepime																							
	Cefepime																							
	Cefepime																							
	Cefepime																							
	Cefepime																							
4th	Cefepime																							
	Cefepime																							
	Cefepime																							
	Cefepime																							
	Cefepime																							
	Cefepime																							
5th	Cefepime																							
	Cefepime																							
	Cefepime																							
	Cefepime																							
	Cefepime																							
	Cefepime																							
Mono	Cefepime																							
	Cefepime																							
	Cefepime																							
	Cefepime																							
	Cefepime																							
	Cefepime																							

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.