

Allergie à la pénicilline et antibioprophylaxie

Martin Labory



Cas Clinique

Interne en anesthésie, vous accueillez au bloc opératoire Mme G, 50 ans, 95Kg (IMC: 40), pour une chirurgie programmée d'arthrodèse lombaire.

La consultation d'anesthésie est sans particularités en dehors d'une allergie à la pénicilline.

Conscientieux, vous la réinterroger:

“J'avais fait de l'urticaire de tout le corps juste après une prise de je ne sais plus quel antibio il y a bien 10 ans de ça et mon beau-frère qui est médecin généraliste m'avait dit que c'était sûrement une allergie à la pénicilline”

Quelle antibioprophylaxie choisissez vous ?

- A) Céfazoline
- B) Clindamycine
- C) Vancomycine



Quelle antibioprophylaxie choisissez vous ?

- A) Céfazoline
- B) Clindamycine
- C) Vancomycine

Chirurgie du rachis avec mise en place de matériel prothétique	Céfazoline	2 g IV lente
	Allergie : vancomycine*	 30 mg/kg/60 min

* La prescription de vancomycine doit être argumentée :

- allergie aux bêta-lactamines,
- colonisation suspectée ou prouvée par du staphylocoque méticilline-résistant, ré-inter

A quelle moment ?

- A) Avant l'induction
- B) Après l'induction

A quelle posologie ?

- A) 2g
- B) 4g

R3. Il faut toujours que l'antibioprophylaxie (ABP) précède l'intervention dans un délai d'environ 30 minutes. Lors d'utilisation de vancomycine la perfusion doit être débutée suffisamment tôt pour être terminée 30 minutes avant l'intervention.

(Grade 1+) Accord fort

Argumentaire : Le moment de la prescription a fait l'objet d'un très important débat ces dernières années en particulier pour la chirurgie gynécologique (1-32). L'ABP doit toujours précéder l'intervention dans un délai d'environ 30 minutes (1,2,9,32). Ce point est fondamental. La séquence d'injection des produits d'induction doit être séparée de 5 à 10 min de celle de l'ABP, afin, en cas de réaction allergique, de faire la part de ce qui revient à chacune. L'opérateur doit

A quelle moment ?

A) Avant l'induction

B) Après l'induction

A quelle posologie ?

A) 2g

B) 4g

Chez l'obèse (patient de plus de 100kg et index de masse corporelle $> 35\text{kg/m}^2$), même en dehors de la chirurgie bariatrique, les doses de bêtalactamines doivent être le double de celles préconisées pour les patients non obèses. Pour la vancocymine et la gentamicine voir le tableau



Histoire clinique

Hypersensibilité

TABLE 1

Gell and Coombs classification of hypersensitivity reactions

Type of reaction	Hypersensitivity	Mediated by	Time of onset	Examples
IgE-mediated	Type I	IgE antibodies	Within 1 hour	Anaphylaxis
Non-IgE-mediated	Type II	Cytotoxic	Hours to days	Hemolytic anemia
Non-IgE-mediated	Type III	Immune complex	7–21 days	Serum sickness
Non-IgE-mediated	Type IV	Cell-mediated	Days to weeks	Maculopapular rash Stevens-Johnson syndrome Toxic epidermal necrolysis

IgE = immunoglobulin E

Effets indésirables non immunologiques

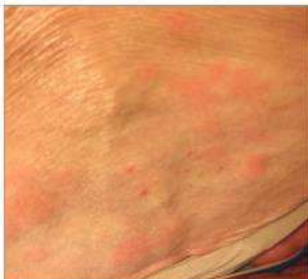
Typiquement pour l'Amoxicilline:

- Diarrhées, nausées, vomissements
- Étourdissements, céphalées, convulsions (surdosage)
- Candidose

Le rash cutané : réaction allergique ...

IgE-mediated reactions

Onset minutes to hours
into treatment course
Raised off of the skin
Pruritic
Each lesion lasts <24 h
Fades without scarring



Benign T-cell-mediated reactions

Onset days into treatment course
Typically less pruritic
than IgE-mediated reactions
Each lesion lasts >24 h
Fine desquamation with resolution
over days to weeks



Severe T-cell-mediated reactions or severe cutaneous adverse reactions

Onset days to weeks
into treatment course
Blistering and/or skin desquamation
Mucosal and/or organ involvement
Usually requires hospitalization



Ou pas ...

Rash cutané observé chez 30% des enfants avec une mononucléose traitée par Amoxicilline

Rash cutané secondaire à l'infection au Streptocoque du groupe A (Angine)

Dans ces cas plutôt maculopapulaire / morbiliforme

...



Comparative Study > [Pediatrics](#). 2013 May;131(5):e1424-7. doi: 10.1542/peds.2012-1575.

Epub 2013 Apr 15.

Incidence of rash after amoxicillin treatment in children with infectious mononucleosis

[Aluma Chovel-Sella](#)¹, [Amir Ben Tov](#), [Einat Lahav](#), [Orna Mor](#), [Hagit Rudich](#), [Gideon Paret](#), [Shimon Reif](#)

En pratique sur une histoire floue de rash cutané après Pénicilline, difficile de trancher ...

Penicillin Allergy Is Not Necessarily Forever

Jason A. Trubiano, MBBS; N. Franklin Adkinson, MD; Elizabeth Jane Phillips, MD

“The time elapsed since the penicillin reaction should also be ascertained, as approximately 50% of patients with IgE-mediated penicillin allergy lose their sensitivity after 5 years, further increasing to approximately 80% by 10 years”

Et il n'y a pas de risque de “resensibilisation”

- patients + personnel CHU à Dallas
- histoires compatibles avec réaction IgE médiée
- 58 patients
- 53 tests cutanés négatifs
- 46 tests de réintroduction réussis et 7 abandons

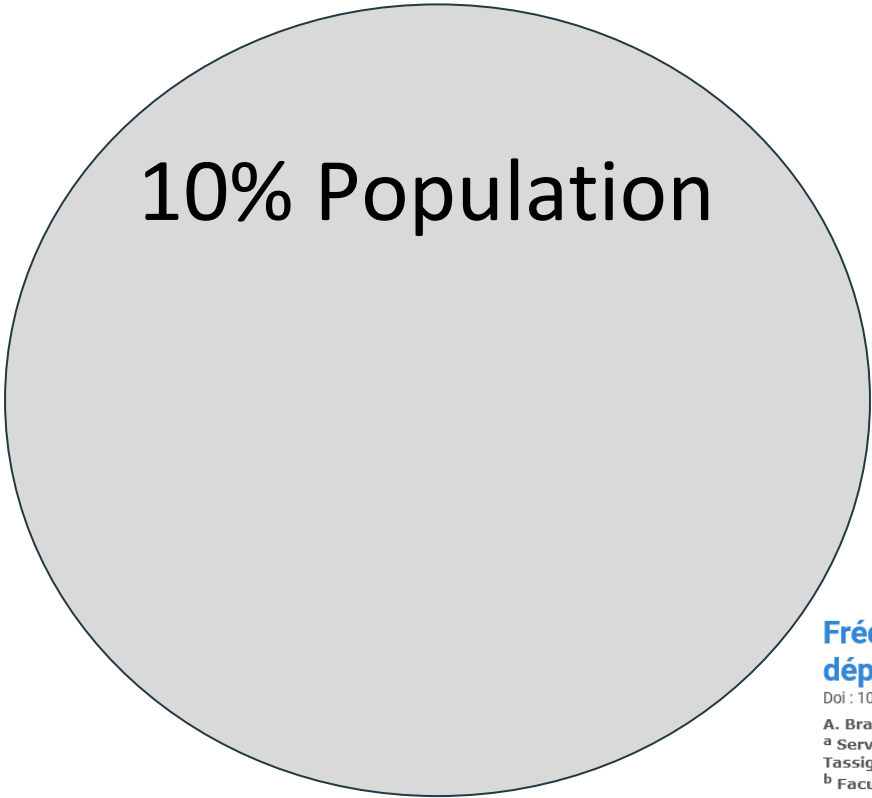
➤ [Arch Intern Med.](#) 2002 Apr 8;162(7):822-6. doi: 10.1001/archinte.162.7.822.

Lack of penicillin resensitization in patients with a history of penicillin allergy after receiving repeated penicillin courses

Roland Solensky ¹, Harry S Earl, Rebecca S Gruchalla



Épidémiologie de l'allergie à la pénicilline



10% Population

A une notion d'allergie à
la pénicilline dans son
dossier médical

9.4% dans une étude française en Seine Saint-Denis

**Fréquence de l'allergie à la pénicilline autodéclarée dans le
département de Seine-Saint-Denis** - 15/04/08

Doi : 10.1016/j.revmed.2007.08.011

A. Branellec ^{a, *}, M. Thomas ^b, O. Fain ^c, A. Kettaneh ^d, J. Stirnemann ^c, E. Letellier ^c

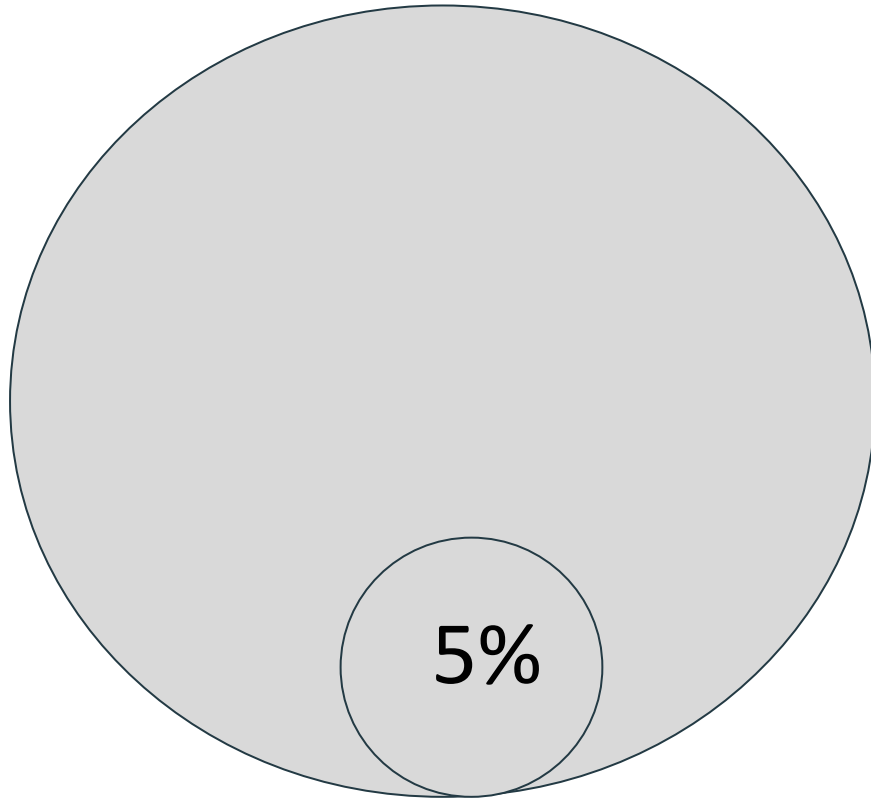
^a Service de médecine interne, immunologie clinique et allergologie, hôpital Central, avenue Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 54000 Nancy, France

^b Faculté de médecine de Bobigny, UFR SMBH, avenue Marcel-Cachin, 93000 Bobigny, France

^c Service de médecine interne, hôpital Jean-Verdier, avenue du 14-Juillet, 93100 Bondy, France

^d Service de médecine interne, hôpital Saint-Antoine, rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris, France

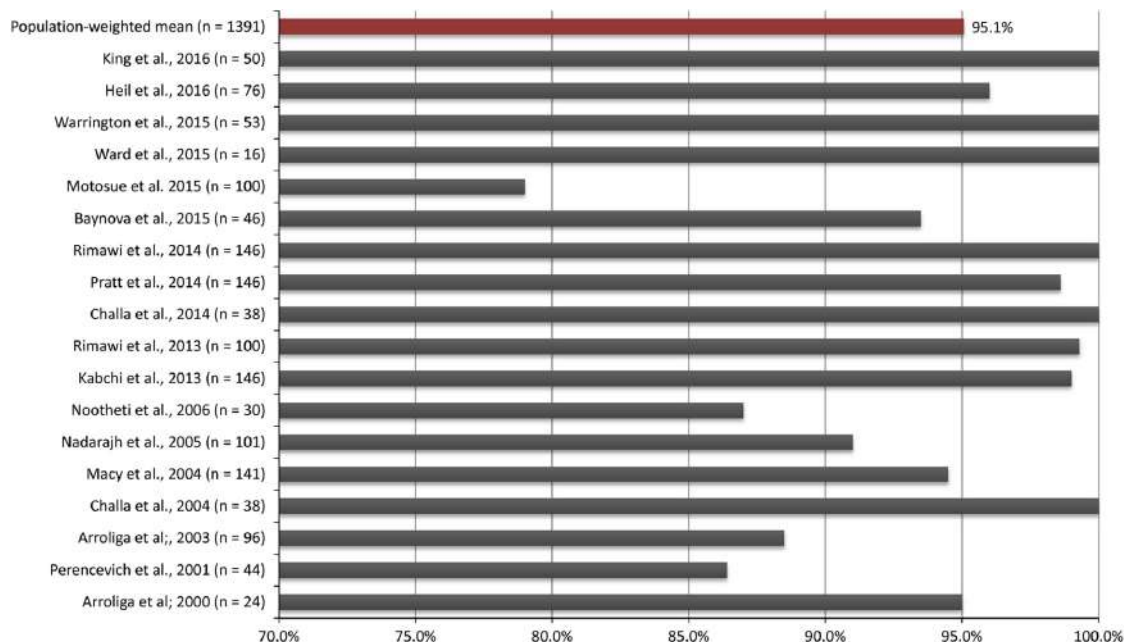
L'allergie à la pénicilline



Allergie objectivées aux
tests cutanés

Clinical outcomes following inpatient penicillin allergy testing: A systematic review and meta-analysis

K A Sacco¹, A Bates¹, T J Brigham², J S Imam¹, M C Burton¹





Conséquences pour le patient étiqueté allergique à la pénicilline

➤ [J Allergy Clin Immunol](#). 2014 Mar;133(3):790-6. doi: 10.1016/j.jaci.2013.09.021. Epub 2013 Nov 1.

Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin "allergy" in hospitalized patients: A cohort study

Eric Macy ¹, Richard Contreras ²

- Tout motif d'hospitalisation
- 11% d'allergie à la pénicilline
- Cohorte sur 51 000 cas de 40 hôpitaux en Californie
- Cas contrôle = même diagnostic d'admission

Antibiothérapie reçue :

Cas: 1° Vancomycine (21%) 2° Ciprofloxacin (20%)

Contrôle: 1° Céfazoline (31%) 2° Ceftriaxone (21%)

4 Résultats significatifs :

Durée de séjour +0.59j

OR pour VRE 1.30

OR pour C.Difficile 1.23

The Impact of a Reported Penicillin Allergy on Surgical Site Infection Risk FREE

Kimberly G Blumenthal , Erin E Ryan, Yu Li, Hang Lee, James L Kuhlen, Erica S Shenoy

Clinical Infectious Diseases, Volume 66, Issue 3, 1 February 2018, Pages 329–336,

- Cohorte rétrospective US de 8300 patients chir (ortho et dig)
- 11% allergie à la péniciline
- 1° Outcome :

Table 3.

Impact of a Reported Penicillin Allergy on Surgical Site Infection

Adjustment	Odds ratio (95% confidence interval)	P value
None (univariable)	1.36 (.94–1.97)	.10
Surgery type	1.45 (1.00–2.12)	.051
Surgery type, age, sex, and race	1.49 (1.02–2.18)	.04
Surgery type, age, sex, race, American Society of Anesthesiologists class, procedure duration, and wound class	1.51 (1.02–2.22)	.04

2° Outcome: Choix ATB et respect des conditions d'administration de l'ATB

- Patients with a reported penicillin allergy were significantly less likely to receive cefazolin (12.2% vs 92.4%; $P < .001$) and more likely to receive clindamycin (48.8% vs 3.1%; $P < .001$), vancomycin (34.7% vs 3.3%)
- 97.5% did not receive vancomycin in the guideline-recommended time frame for administration (ie, 60–120 minutes before incision), whereas only 1.7% of patients did not receive cefazolin in the recommended time-frame ($P < .001$)



Vancomycine

- + d'ERV
- + d'effets secondaires
- + cher
- + lent à administrer



Cefazoline



L'allergie croisée aux
céphalosporines ?



“L’incidence de l’allergie croisée entre pénicilline et céphalosporine est de 10-15%”

FAKE
NEWS

> J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Nov;9(11):3929-3933. doi: 10.1016/j.jaip.2021.06.059.
Epub 2021 Jul 22.

Why Was There Ever a Warning Not to Use Cephalosporins in the Setting of a Penicillin "Allergy"?

Eric Macy¹

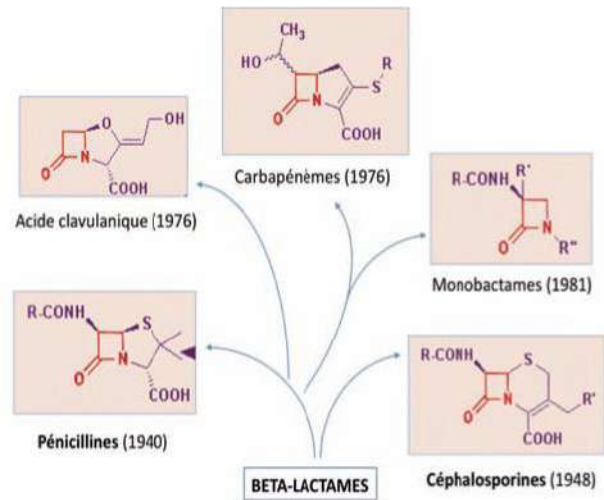
Etudes des années 1960's réalisées avec des produits non purifiés

> Editoriaux de mise en garde

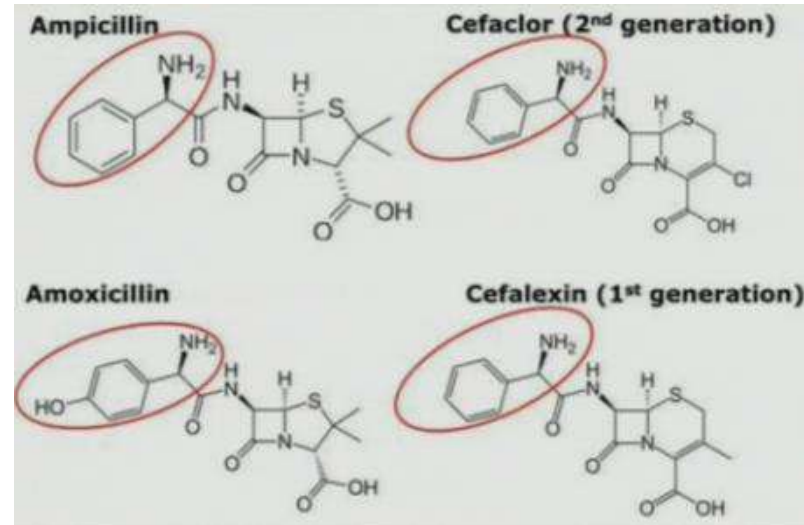
> Ont marqué toute une génération de médecins

...

L'allergie croisée aux
pénicillines n'est pas médiée
par le noyau B-Lactame
commun aux B-Lactamines



Mais par des similarités dans
les chaînes latérales R1 entre
Pénicillines et certaines C1G



Cross-reactivity in β -Lactam Allergy

Robert J Zagursky¹, Michael E Pichichero²

CLINICAL RECOMMENDATIONS

There is ample evidence to allow the safe use of all but a few early generation cephalosporins in patients with penicillin or amoxicillin allergy.^{40,41,48,73} Patients with a history of penicillin allergy do have a general elevated risk of allergic reaction and may develop an allergic response to cephalosporins by coincidence⁵¹ but the risk is comparable to that of receiving a sulfonamide antibiotic.⁷⁴ Thus, the attributable risk of an allergic



Allergies croisées et bêta- lactamines

UNIVERSITÉ
BORGOGNE
FACULTÉ DE MÉDECINE
DÉPARTEMENT DE CARDIOLOGIE
ET PNEUMOLOGIE

Allergies croisées et bêta-lactamines

		Pénicilline						1 ^{ère}		2e				3e				4e		Carbapéném					
		Pénicilline G/V	Pipéracilline (Pipracil [®] , Tazocin [®])	Ticarcilline (Timentin [®])	Cloxacilline (Orbenin [®])	Ampicilline	Amoxycilline (Amoxil [®] , Clavulin [®])	Céfazoline (Ancef [®])	Céfadroxil (Duricef [®])	Céphalexine (Keflex [®])	Céfuroxime (Zinacef [®])	Céfclor (Cefclor [®])	Céfotétane (Cefotan [®])	Céfoxitine (Mefoxin [®])	Cefprozil (Cefzil [®])	Ceftriaxone (Rocephin [®])	Ceftazidime (Fortaz [®])	Céfotaxime (Claforan [®])	Céftioxime (Suprax [®])	Ceftizoxime (Cefrox [®])	Céfépime (Maxipime [®])	Aztréonam (Azactam [®])	Imipénem (Primaxin [®])	Méropénem (Merrem [®])	Ertapénem (Invanz [®])
Pénicilline	Pénicilline G/V		NR	NR	NR	NR	NR	7			\$	*	7	7	*	\$	7	†	7	†		‡	T	T	
	Pipéracilline (Pipracil [®] , Tazocin [®])	NR		NR	NR	NR	NR	7			\$	*	7	*	*	\$	7	†	7	†		‡	T	T	
	Ticarcilline (Timentin [®])	NR	NR		NR	NR	NR	7			\$	*	7	*	*	\$	7	†	7	†		‡	T	T	
	Cloxacilline (Orbenin [®])	NR	NR	NR		NR	NR	7			\$	*	7	*	*	\$	7	†	7	†		‡	T	T	
	Ampicilline	NR	NR	NR	NR		7	7	7	7	\$	7	7	*	7	\$	7	†	7	†		‡	T	T	
	Amoxycilline (Amoxil [®] , Clavulin [®])	NR	NR	NR	NR	7		7	7	7	\$	7	7	*	7	\$	7	†	7	†		‡	T	T	
Céphalosporine	1 ^{ère}	Céfazoline (Ancef [®])	7	7	7	7	7	7				7	3	7		3	3	3			3	‡			
		Céfadroxil (Duricef [®])						7	7			3,7			7							‡			
		Céphalexine (Keflex [®])						7	7			3,7			7							‡			
	2e	Céfuroxime (Zinacef [®])	\$	\$	\$	\$	\$	\$	7					7	3				7			‡			
		Céfclor (Cefclor [®])	*	*	*	*	7	7	3	7	7					7	3	3				3	‡		
		Céfotétane (Cefotan [®])	7	7	7	7	7	7	7			7										‡			
		Céfoxitine (Mefoxin [®])	7	*	*	*	*	*				3				7		7		7			‡		
		Cefprozil (Cefzil [®])	*	*	*	*	7	7	3	7	7		7			3	3,7	7		7		3	‡		
	3e	Ceftriaxone (Rocephin [®])	\$	\$	\$	\$	\$	\$	3				3			3		7	7	7	7	7	‡		
		Ceftazidime (Fortaz [®])	7	7	7	7	7	7	3				3		7	3,7	7		7		7	7	NR		
		Céfotaxime (Claforan [®])	†	†	†	†	†	†				7					7	7			7	7	‡		
		Céftioxime (Suprax [®])	7	7	7	7	7	7					7	7		7						‡			
		Ceftizoxime (Cefrox [®])	†	†	†	†	†	†								7		7			7	‡			
	4	Céfépime (Maxipime [®])							3				3			3	7	7	7		7		‡		
Mono bactam	Aztréonam (Azactam [®])	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	NR	‡	‡	‡	‡				
	Imipénem (Primaxin [®])	T	T	T	T	T	T																	NR	
	Méropénem (Merrem [®])	T	T	T	T	T	T																NR		
	Ertapénem (Invanz [®])																								
Carbapéném																									



Ces deux molécules partagent la même chaîne latérale (chaîne 3 et/ou 7) : non recommandé.^{2,3}



Ces deux molécules peuvent entraîner une réaction croisée tel que documenté dans une publication ou un rapport de cas⁴

* : Le risque d'allergie croisée entre une pénicilline et une céphalo. de 2^e génération est considéré faible (OR 1,13⁵ ou estimé autour de 1,9⁶).

† : Le risque d'allergie croisée entre une pénicilline et une céphalo. de 3^e génération est considéré faible (OR 0,75⁵ ou estimé à 0,8⁶).



Céphalosporines avec chaînes latérales différentes (elles ne présentent pas de risque supplémentaire de réaction allergique croisée chez un patient allergique à la pénicilline ou l'amoxicilline qu'un patient n'y étant pas allergique).^{2,3}



Réaction allergique croisée hautement improbable : cet antibiotique peut être recommandé sans anticiper un risque augmenté.



Risque « quasi-nul » de réaction croisée entre cette céphalosporine et une pénicilline.^{2,3}



Risque négligeable de réaction croisée avec un bêta-lactame. Toutefois, cette information ne peut être appliquée à la population fibro-kystique qui est fréquemment exposée à des bêta-lactames et qui peut être hypersensibilisée.

\$: La ceftriaxone et la céfuroxime sont recommandées comme antibiotique alternatif chez les patients allergiques à la pénicilline par l'*American Academy of Pediatrics*.³



Le risque d'allergie croisée varierait de 0,9 à 47,4%, mais il n'y a pas de consensus. Idéalement, il faudrait un test cutané avec imipénem ou méropénem. Certains suggèrent une dose test croissante (« drug challenge ») du carbapénem en cas de doute : 1% de la dose, une heure plus tard 10% de la dose puis 1 heure plus tard, administration de 100% de la dose si absence de réaction.¹



Non recommandé

L'allergie croisée pénicilline-céphalosporine est très rare

<2% pour les C2G

<1% pour les C3G

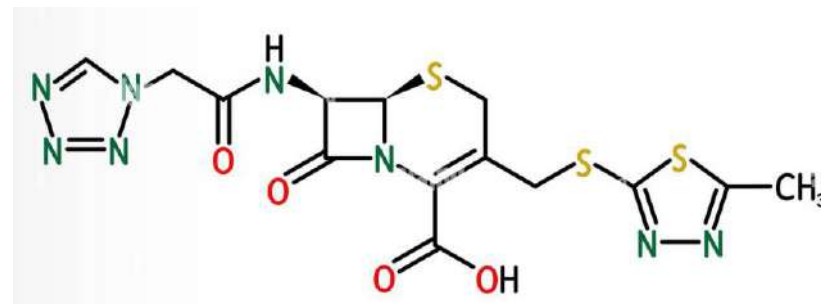
(quasi) nulle pour la Céfotaxime

! Exception : pour les réactions allergiques retardées sévères médiées par les Lymphocytes T (type IV): Lyell, Stevens-Johnson. L'allergie croisée reste possible par le noyau B-Lactame.

Cefazolin Hypersensitivity: Toward Optimized Diagnosis

Astrid P Uyttebroek¹, Ine I Decuyper², Chris H Bridts¹, Antonino Romano³,
Margo M Hagendorens⁴, Didier G Ebo⁵, Vito Sabato¹

- 66 patients adressés pour réaction allergique au bloc après administration de Céfazoline
- 19 Test cutanés positifs à la Cefazoline
- 0 Test positif à un autre ATB



Cephalosporin Allergy: Current Understanding and Future Challenges

David A Khan¹, Aleena Banerji², Jonathan A Bernstein³, Basar Bilgicer⁴, Kimberly Blumenthal², Mariana Castells⁵, Daniel Ein⁶, David M Lang⁷, Elizabeth Phillips⁸

Et si mon patient est “allergique aux céphalosporines” ?

- De même : très peu d'allergie croisée pour des ATB avec des chaînes latérales différentes
- Mais moins de preuve dans la littérature
- Probablement pas recommandé d'injecter de la Céfazoline en absence de consultation allerge



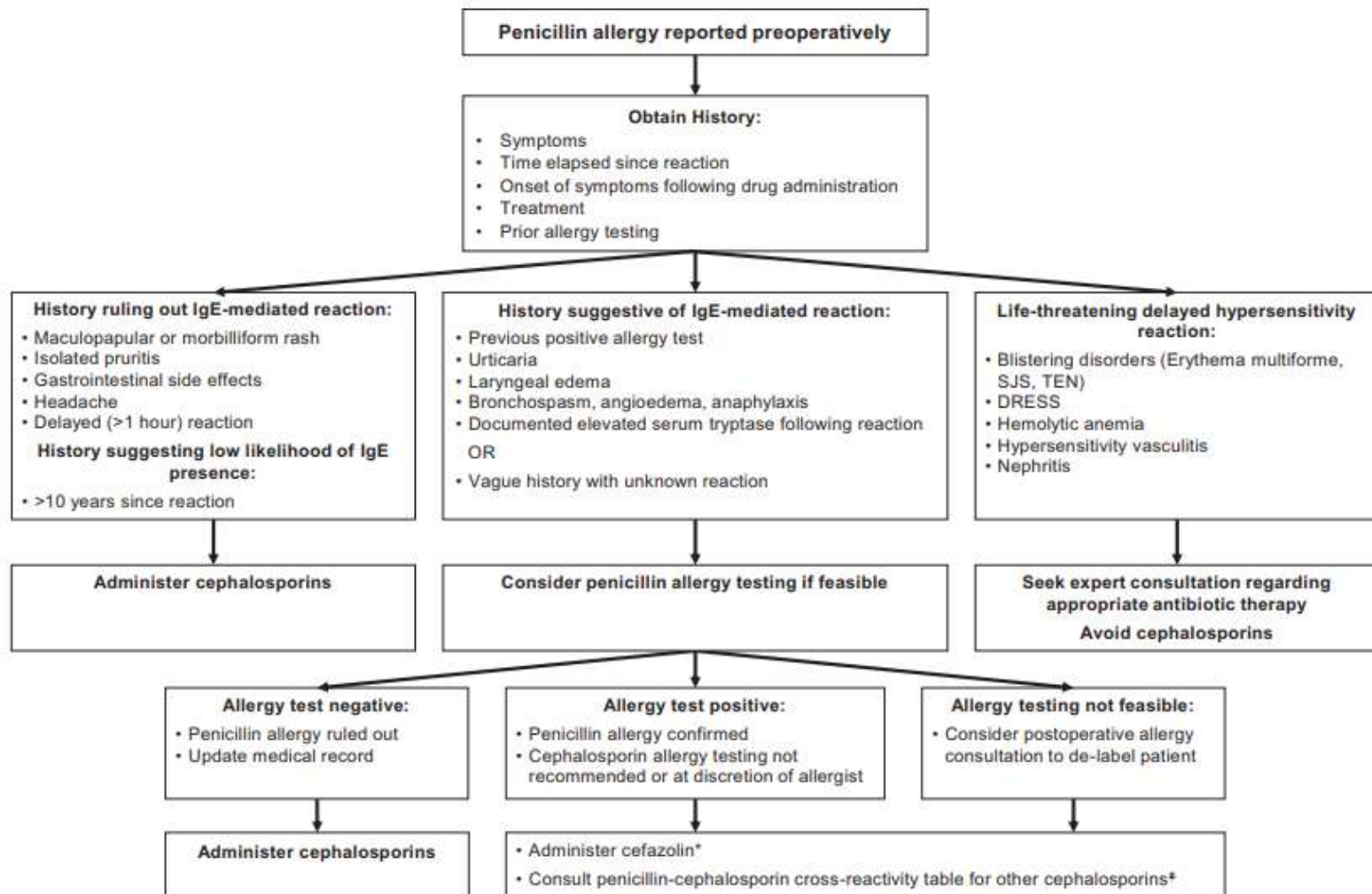
En Pratique

Review

> [Anesth Analg](#). 2018 Sep;127(3):642-649. doi: 10.1213/ANE.0000000000003419.

Misconceptions Surrounding Penicillin Allergy: Implications for Anesthesiologists

Leon Vorobeichik ¹, Elizabeth A Weber ² ³, Jordan Tarshis ¹ ⁴



Penicillin allergy reported preoperatively

Obtain History:

- Symptoms
- Time elapsed since reaction
- Onset of symptoms following drug administration
- Treatment
- Prior allergy testing

History ruling out IgE-mediated reaction:

- Maculopapular or morbilliform rash
- Isolated pruritis
- Gastrointestinal side effects
- Headache
- Delayed (>1 hour) reaction

History suggesting low likelihood of IgE presence:

- >10 years since reaction

Administer cephalosporins

History suggestive of IgE-mediated reaction:

- Previous positive allergy test
 - Urticaria
 - Laryngeal edema
 - Bronchospasm, angioedema, anaphylaxis
 - Documented elevated serum tryptase following reaction
- OR
- Vague history with unknown reaction

Consider penicillin allergy testing if feasible

Allergy test negative:

- Penicillin allergy ruled out
- Update medical record

Administer cephalosporins

Allergy test positive:

- Penicillin allergy confirmed
- Cephalosporin allergy testing not recommended or at discretion of allergist

- Administer cefazolin*
- Consult penicillin-cephalosporin cross-reactivity table for other cephalosporins*

Allergy testing not feasible:

- Consider postoperative allergy consultation to de-label patient



Penicillin allergy reported preoperatively

Obtain History:

- Symptoms
- Time elapsed since reaction
- Onset of symptoms following drug administration
- Treatment
- Prior allergy testing

Life-threatening delayed hypersensitivity reaction:

- Blistering disorders (Erythema multiforme, SJS, TEN)
- DRESS
- Hemolytic anemia
- Hypersensitivity vasculitis
- Nephritis

Seek expert consultation regarding appropriate antibiotic therapy
Avoid cephalosporins



Penicillin allergy reported preoperatively

Obtain History:

- Symptoms
- Time elapsed since reaction
- Onset of symptoms following drug administration
- Treatment
- Prior allergy testing

History suggestive of IgE-mediated reaction:

- Previous positive allergy test
 - Urticaria
 - Laryngeal edema
 - Bronchospasm, angioedema, anaphylaxis
 - Documented elevated serum tryptase following reaction
- OR
- Vague history with unknown reaction

Consider penicillin allergy testing if feasible

Allergy test negative:

- Penicillin allergy ruled out
- Update medical record

Administer cephalosporins

Allergy test positive:

- Penicillin allergy confirmed
- Cephalosporin allergy testing not recommended or at discretion of allergist

- Administer cefazolin*
- Consult penicillin-cephalosporin cross-reactivity table for other cephalosporins*

Allergy testing not feasible:

- Consider postoperative allergy consultation to de-label patient



Penicillin allergies: referral and management practices of anesthesiologists

V Jain^{1*}, N Joshi², M Sidhu³, C Kalicinsky¹, T Pun¹

From Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology Annual Scientific Meeting 2014

- 89.5% of anesthesiologists have never referred patients for evaluation of drug allergy, although an equal number felt a referral would be helpful
- 47.3% said that they have verbally communicated to their patients that they should speak to their family doctor for further evaluation"

Penicillin allergies: referral and management practices of anesthesiologists

V Jain^{1*}, N Joshi², M Sidhu³, C Kalicinsky¹, T Pun¹

From Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology Annual Scientific Meeting 2014

- 89.5% of anesthesiologists have never referred patients for evaluation of drug allergy, although an equal number felt a referral would be helpful
- 47.3% said that they have verbally communicated to their patients that the family doctor for further evaluation"

