

Atelier interactif RICAI 27-28 novembre 2014

Accidents graves aux antibiotiques

Pr. T. Ferry, Service de Maladies Infectieuses et Tropicales Dr. B. Ben Said, Service d'Immunologie clinique

Hospices Civils de Lyon





Cas clinique n°1

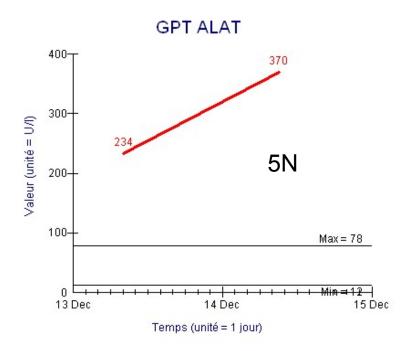
- Monsieur D. 66 ans
- Antécédents :
 - Obésité morbide (135 Kg pour 1m72), BMI 46
 - Dyslipidémie, diabète de type 2 sous ADO
 - Pas d'insuffisance rénale, bilan hépatique normal à l'état basal
 - HTA, insuffisance veineuse
- PTG gauche posée en 1998, changée il y a 2 ans. Diagnostic d'infection de PTG gauche, fistule et descellement

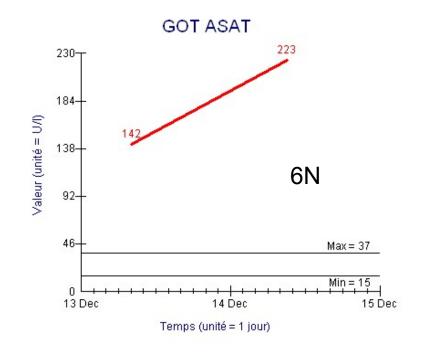


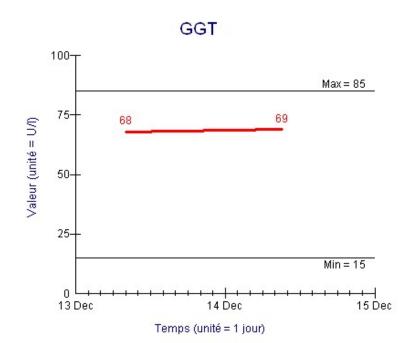


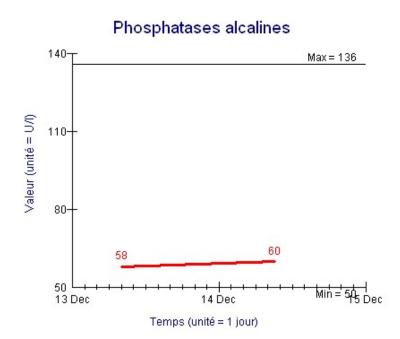
Dépose de prothèse

- Prothèse descellée
- Mise en place d'un PICCLINE monolumière pour administrer en probabiliste :
 - Vancomycine 1g500 en 1h30/12h
 - Piperacilline/tazobactam 4g/6h (16 g/j)
- A J+6, tous les prélèvements poussent à Staphylococcus epidermidis multirésistant
- <u>Rajout</u> de rifampicine à la dose de 1500 mg/12h par voie IV (3000 mg/j soit 22 mg/kg/j)
- 48h plus tard, cytolyse hépatique sans surdosage en vanco









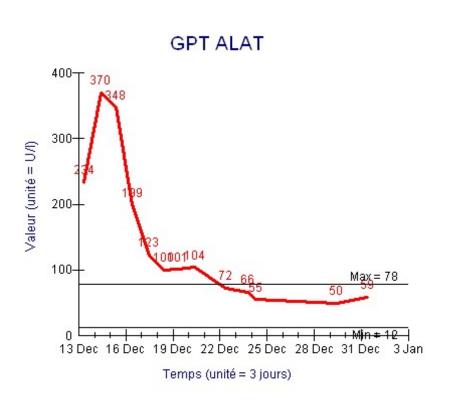
Q1. quel est pour vous l'origine la plus probable de cette cytolyse hépatique ?

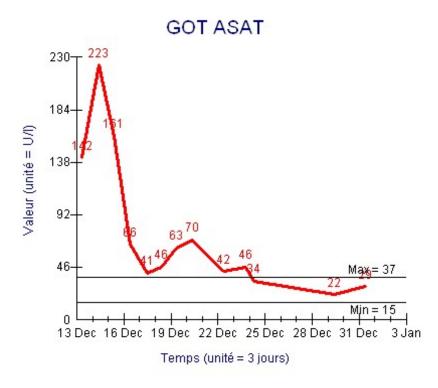
- 1. Hépatite à la vancomycine
- 2. Hépatite à la rifampicine
- 3. Hépatite à la tazocilline
- 4. Hépatite virale
- 5. Stéato-hépatite dans le cadre du surpoids

R1. quel est pour vous l'origine la plus probable de cette cytolyse hépatique ?

- 1. Hépatite à la vancomycine
- 2. Hépatite à la rifampicine
- 3. Hépatite à la tazocilline
- 4. Hépatite virale
- 5. Stéato-hépatite dans le cadre du surpoids

Arrêt de la rifampicine





Résumé des caractéristiques du produit (rifampicine)

- 1. TUBERCULOSE
- 2. Autres infections à mycobactéries sensibles
- 3. LEPRE dans le cadre de la polythérapie
- 4. BRUCELLOSE
- 5. INFECTIONS GRAVES, traitées en milieu hospitalier à germes Gram + (staphylocoques, entérocoques) ou à germes Gram sensibles
- 6. PROPHYLAXIE DES MENINGITES A MENINGOCOQUE:

Résumé des caractéristiques du produit (rifampicine)

Après élimination d'une éventuelle tuberculose, la rifampicine sera administrée, toujours en association à un autre antibiotique actif, en fonction des résultats de l'antibiogramme, à la posologie suivante:

Adulte: 20 à 30 mg/kg/jour répartis en 2 prises, à prendre en dehors des repas.



Recommandations de pratique clinique

2009

Infections ostéo-articulaires sur matériel (prothèse, implant, ostéosynthèse)

Tableau VII bis : Posologies et voies d'administration des antibiotiques utilisés au cours des infections ostéo-articulaires sur matériel d'ostéosynthèse

Antibiotiques (DCI)	Posologie/24h	Rythme et voie D'administration
ofloxacine	400-600 mg	2 à 3 prises orales 2 à 3 injections IVL
péfloxacine	800 mg	2 prises orales 2 injections IVL
lévofloxacine (hors AMM)	500 à 750 mg	1 prise orale 1 injection IVL
ciprofloxacine	1 500-2 000 mg 800 à 1 200mg	2 à 3 prises orales 2 à 3 injections IVL
clindamycine	1 800-2 400mg	3-4 injections IVL
rifampicine	20 mg/kg	2 administrations IV 30 minutes 2-3 prises orales
	1 500	2.2 injections IV/I
factomucino	150-200 mg/kg	2-3 injections IVL 3-4 administrations
fosfomycine	130-200 mg/kg	120 minutes
cotrimoxazole	3 200 mg/640 mg	
		120 minutes 2 prises orales



Recommandation de bonne pratique

Prothèse de hanche ou de genou : diagnostic et prise en charge de l'infection dans le mois suivant l'implantation

Tableau 2. Proposition de traitement antibiotique selon le micro-organisme retrouvé

	Traitement initial	Relais oral exclusif ¹		
Staphylocoques multisensibles ²				
Poids ≤ 70 kg	Oxacilline ou cloxacilline³ IV 1,5 g/4 h OU Cefazoline⁴ 1 g/6 h IV	Ofloxacine ^{5,6,7} à la dose de 200 mg 2x/j E I rifampicine ^{8,9} 900 mg 1x/j		
Poids > 70 kg	Oxacilline ou cloxacilline3 IV 2 g/4 h OU Cefazoline ⁴ 2 g/8 h IV	Ofloxacine ^{5,6,7} à la dose de 200 mg 3x/j rifampicine ^{8,9} 600 mg 2x/j		



Antimicrob Agents Chemother 2014;58(2):746-55

Antimicrobial-Related Severe Adverse Events during Treatment of Bone and Joint Infection Due to Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus

Florent Valour, a,b Judith Karsenty, Anissa Bouaziz, Florence Ader, b Michel Tod, Sébastien Lustig, Frédéric Laurent, b,e,f René Ecochard, Christian Chidiac, Tristan Ferry, b on behalf of the Lyon BJI Study Group

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France^a; Université Claude Bernard Lyon 1, INSERM U1111, International Center for Research in Infectious Diseases, Lyon, France^b; Pharmacie Hospitalière et Pharmacovigilance, Groupement Hospitalier Nord, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France^c; Chirurgie Orthopédique, Groupement Hospitalier Nord, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France^d; Laboratoire de Bactériologie, Groupement Hospitalier Nord, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France^e; Centre National de Référence des Staphylocoques, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France^e; Service de Biostatistiques, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France^e

SPECIAL ARTICLE

Antimicrobial Dosing Considerations in Obese Adult Patients

Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists

Manjunath P. Pai, Pharm.D., and David T. Bearden, Pharm.D.

Pharmacotherapy 2007;27:1081–1091.

Cas clinique (suite)

- Poursuite de la vancomycine
 - 1g500 en 1h30 toutes les 12h
- Arrêt de la tazocilline
- Rajout de la fosfomycine 4g en 4h/8h

Q2. quels peuvent être les effets indésirables de la fosfomycine ?

- 1. Neutropénie
- 2. Hypokaliémie
- 3. Surcharge en sel pouvant favoriser la survenue d'un OAP
- 4. Rash
- 5. Allergie croisée avec d'autres antibiotiques

R2. quels peuvent être les effets indésirables de la fosfomycine ?

- 1. Neutropénie
- 2. Hypokaliémie
- 3. Surcharge en sel pouvant favoriser la survenue d'un OAP
- 4. Rash
- 5. Allergie croisée avec d'autres antibiotiques

RCP du produit (fosfocine)

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

-Lors des traitements prolongés par des doses élevées, il est recommandé de surveiller la **kaliémie** notamment chez les insuffisants cardiaques digitalisés (possibilité d'hypokaliémie).

4.8. Effets indésirables

Effets hématologiques:

· Des cas de **neutropénies** ou d'agranulocytoses transitoires ont été décrits.

Effets dermatologiques:

· Des réactions cutanées à type d'urticaire, **éruptions érythémateuses** et exceptionnellement bulleuses ont été signalées.

Troubles du métabolisme:

· La **teneur élevée en sodium** de la fosfomycine peut éventuellement entraîner des troubles hydroélectrolytiques qui se manifestent par des œdèmes ou des troubles de la vigilance.

Réactions d'hypersensibilité:

Il n'a pas été rapporté d'allergie croisée avec d'autres antibiotiques.

Rev Med Interne. 1987 Jan-Feb;8(1):109-14.

[Comparison of fosfomycin-penicillin M and penicillin M-gentamycin. Apropos of 35 severe infections caused by methicillin-sensitive Staphylococcus aureus].

[Article in French]

Baron D, Touze MD, Tasseau F, Reynaud A, Derriennic M, Courtieu AL.

Abstract

Two combined antibiotic treatments were compared in 35 cases of methicillin-sensitive Staph, aureus infection. Eighteen patients (including 17 with septicaemia) received penicillin M (methicillin or oxacillin) and gentamicin daily for a mean period of 11 days. Clinical and bacteriological cure was obtained in 14 cases; 2 of these 14 patients developed superinfection with gentamicin-resistant enterobacteria, 1 relapsed and 2 had renal impairment. Seventeen patients (including 15 with septicaemia) were given fosfomycin and penicillin M for a mean period of 17 days. Clinical and bacteriological cure was obtained in 16 patients; the patient with clinical and bacteriological failure died. There was no superinfection or relapse; 3 patients had hypokalaemia and 1 had renal damage caused by methicillin. The clinical and bacteriological results, therefore, were in favour of the fosfomycin-methicillin combination, but the only statistically significant difference between the two groups concerned the complications.



Antimicrob Agents Chemother 2014;58(2):746-55

Antimicrobial-Related Severe Adverse Events during Treatment of Bone and Joint Infection Due to Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus

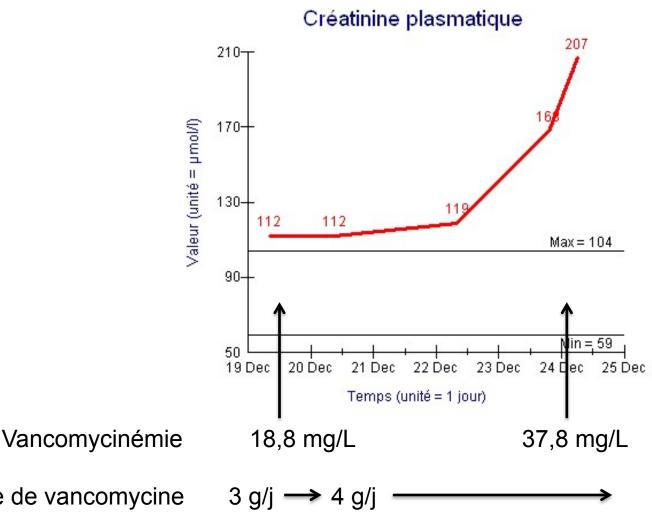
Florent Valour, a,b Judith Karsenty, Anissa Bouaziz, Florence Ader, Ab Michel Tod, Sébastien Lustig, Frédéric Laurent, b,e,f René Ecochard, Christian Chidiac, Ab Tristan Ferry, Ab on behalf of the Lyon BJI Study Group

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France^a; Université Claude Bernard Lyon 1, INSERM U1111, International Center for Research in Infectious Diseases, Lyon, France^b; Pharmacie Hospitalière et Pharmacovigilance, Groupement Hospitalier Nord, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France^c; Chirurgie Orthopédique, Groupement Hospitalier Nord, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France^d; Laboratoire de Bactériologie, Groupement Hospitalier Nord, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France^e; Centre National de Référence des Staphylocoques, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France^e; Service de Biostatistiques, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France^e

TABLE 2 Description of the 38 SAE^a occurring in 30 patients during antimicrobial course

Type of SAE (n)	Subtype of SAE (n)	CTCAE ^b grade	Antimicrobial(s) involved (n)	Time from treatment initiation to SAE (median [IQR]) (days)
Hematologic disorders (10)	Neutrophil count decrease (5), febrile neutropenia (3), anemia (1), pancytopenia (1)	Grade 3 (5), grade 4 (5)	β-Lactams (7), fluoroquinolones (1), glycopeptides (1), fosfomycin (1), linezolid (1)	26.0 (13.25–35.0)
Allergic reactions (9)	Maculopapular rash (5), Stevens-Johnson syndrome (3), anaphylactic shock (1)	Grade 3 (5), grade 4 (4)	Glycopeptides (5), fluoroquinolones (6), rifampin (4), β-lactams (3), macrolide group (1)	20.0 (11.0–22.0)
Renal disorders (6)	Acute kidney injury (6)	Grade 3 (4), grade 4 (1), grade 5 (1)	β-Lactams (4), aminoglycosides (4), fluoroquinolones (4), glycopeptides	2.0 (1.25–7.25)
Metabolic disorders (4)	Hypokalemia (4)	Grade 3 (4)	Fosfomycin (4)	21.0 (15.75–21.0)
, , ,	increase (1), hepatic failure (1)	. ,	fluoroquinolones (1), fusidic acid (1), cotrimoxazole (1)	
Gastrointestinal disorders (3)	Vomiting (2), duodenal ulcer (1)	Grade 3 (3)	Rifampin (2), macrolide group (1)	7.0 (4.0–86.0)
Nervous system disorders (2)	Cognitive disturbance (1), ototoxicity (1)	Grade 3 (2)	β-Lactams (1), fosfomycin (1)	7.0 (4.5-9.5)

Cas clinique (suite)



Dose de vancomycine (discontinue)

Q3. Quels éléments participent à l'insuffisance rénale?

- 1. Chirurgie récente
- 2. Infection profonde récente
- 3. Traitement par rifampicine
- 4. Traitement par vancomycine
- 5. Administration de vancomycine en discontinue

Q3. Quels éléments participent à l'insuffisance rénale?

- 1. Chirurgie récente
- 2. Infection profonde récente
- 3. Traitement par rifampicine
- 4. Traitement par vancomycine
- 5. Administration de vancomycine en discontinue

REVIEW OF THERAPEUTICS

Vancomycin-Associated Renal Dysfunction: Where Are We Now?

Joseph J. Carreno, ^{1,*} Rachel M. Kenney, ² and Ben Lomaestro ³

¹Department of Pharmacy Practice, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Albany College of Pharmacy and Health Sciences, Albany, New York; ²Department of Pharmacy, Henry Ford Hospital, Detroit, Michigan; ³Department of Pharmacy, Albany Medical Center Hospital, Albany, New York

Table 1. Risk Factors for Vancomycin-Associated Nephrotoxicity

Factor	Comment
Vancomycin exposure–related factors	Larger vancomycin exposures (i.e., higher troughs > 15 mg/L, larger AUCs, prolonged durations) are associated with increased risk of nephrotoxicity. One potential mechanism for nephrotoxicity in these patients is accumulation with prolonged duration.*
Host-related factors	Certain hosts (i.e., history of acute kidney injury, preexisting renal insufficiency, critically ill, septic) are at an intrinsically higher risk for acute kidney injury. Vancomycin should be used with caution in these patients. **
Concurrent nephrotoxins	Concurrent nephrotoxins (i.e., loop diuretics, acyclovir, amphotericin B, aminoglycosides) increase the risk of nephrotoxicity. These concurrent nephrotoxins should be avoided whenever possible with vancomycin. When unavoidable, aggressive monitoring is recommended.

AUC = area under the curve.

** Obesity

^{*} Receiving > 4g/day of vancomycin; discontinuated administration of vancomycin

Continuous versus intermittent infusion of vancomycin for the treatment of Gram-positive infections: systematic review and meta-analysis

Maria Adriana Cataldo1*, Evelina Tacconelli2, Elisabetta Grilli1, Federico Pea3 and Nicola Petrosillo1

¹2nd Infectious Diseases Division, National Institute for Infectious Diseases, Lazzaro Spallanzani, via Portunse 292, 00149 Rome, Italy;
²Department of Infectious Diseases, Università Cattolica Sacro Cuore, L.go F. Vito 1, 00168 Rome, Italy;
³Institute of Clinical Pharmacology & Toxicology, Azienda Ospedaliero-Universitaria Santa Maria della Misericordia, Department of Experimental and Clinical Medicine, Medical School, University of Udine, Piazzale S. Maria della Misericordia 3, Udine, Italy

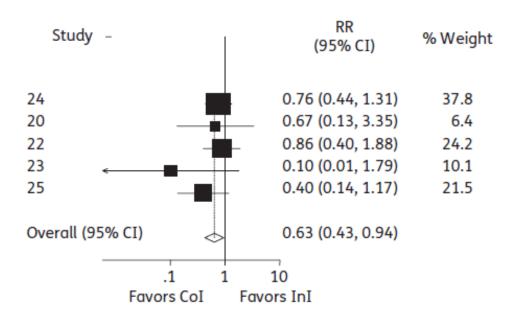


Figure 2. Forest plot summary (fixed effect) of the unadjusted RR of the studies included in the meta-analysis comparing nephrotoxicity rates in patients treated with CoI versus InI of vancomycin.

Cas clinique (suite)

- Arrêt de la vancomycine
- Récupération de la fonction rénale
- Poursuite de la rifampicine
- Introduction de daptomycine
 - 850 mg/j en 1 injection (6 mg/kg/j)

- **Q4.** Quels sont les effets indésirables potentiellement attendus avec la daptomycine ?
 - 1. Elévation asymptomatique des CPK
 - 2. Rhabdomyolyse
 - 3. Thombose sur cathéter
 - 4. Pneumopathie d'hypersensibilité
 - 5. Pancréatite aiguë

R4. Quels sont les effets indésirables potentiellement attendus avec la daptomycine ?

- 1. Elévation asymptomatique des CPK
- 2. Rhabdomyolyse
- 3. Thombose sur cathéter
- 4. Pneumopathie d'hypersensibilité
- 5. Pancréatite aiguë



Musculoskeletal Safety Outcomes of Patients Receiving Daptomycin with HMG-CoA Reductase Inhibitors

Christopher M. Bland, ^{a,b} P. Brandon Bookstaver, ^b Z. Kevin Lu, ^b Brianne L. Dunn, ^b Kathey Fulton Rumley^{c,d}, the Southeastern Research Group Endeavor (SERGE-45)

Department of Clinical Pharmacy, Dwight D. Eisenhower Army Medical Center, Fort Gordon, Georgia, USA^a; Department of Clinical Pharmacy & Outcomes Sciences, South Carolina College of Pharmacy at the University of South Carolina, Columbia, South Carolina, USA^b; Department of Internal Medicine, Vidant Medical Center, Greenville, North Carolina, USA^c; Campbell University School of Pharmacy, Buies Creek, North Carolina, USA^d

TABLE 2 Summary of safety endpoints

Side effect(s)	Daptomyon and statin $(n = 49)$ $(no. [\%])$	Daptomycin only $(n = 171)$ $(no. [\%])$	P
CPK > 1,000 U/liter			0.3152
Yes	5 (10.20)	9 (5.26)	
No	44 (89.80)	162 (94.74)	
Presence of myalgias/muscle pains			0.3809
Yes	3 (6.12)	5 (2.92)	
No	46 (93.88)	166 (97.08)	
Patients requiring discontinuation of therapy due to musculoskeletal toxicity			0.4205
Yes	3 (6.12)	6 (3.51)	
No	46 (93.88)	165 (96.49)	

TABLE 4 Logistic regression of predictors of significant adverse events

V ariable	OR	95% CI
Statin user	1.35	0.35-5.18
Age ≥ 65 yr	1.48	0.44-5.01
Male	1.17	0.34-4.05
African American	3.95	1.12-13.91
$BMI \ge 30 \text{ kg/m}^2$	3.80	0.89-16.28
High dose (>6 mg/kg) of daptomycin	3.53	0.98-12.71
Creatinine clearance < 40 ml/min	0.85	0.25-2.90



Daptomycin > 6 mg/kg/day in Patients with Complex Bone and Joint Infection: Prospective Cohort Study in a Regional Reference Center

S. Roux,^{1, 2} F. Valour,^{1, 2, 3} J. Karsenty,^{1, 2, 3} MC Gagnieu,¹ T. Perpoint,¹ S. Lustig,^{1, 2} B. Martha,⁴ F. Laurent,^{1, 2, 3} C. Chidiac,^{1, 2, 3} T. Ferry,^{1, 2, 3} on behalf of the Lyon BJI Study group

¹ Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

² Université Claude Bernard Lyon 1

³ Centre International de Recherche en Infectiologie, CIRI, Inserm U1111, CNRS UMR5308, ENS de Lyon, UCBL1, Lyon, France

⁴ Centre Hospitalier de Chalon-sur-Saône









Patient characteristics



43 patients (61±17 years) received daptomycin

- Mean dose of 8 ± 0.9 mg/kg/d (½ received > 8 mg/kg/d)
- Mean duration of 81 ± 59 days



Patient characteristics



43 patients (61±17 years) received daptomycin

- Mean dose of 8 ± 0.9 mg/kg/d ($\frac{1}{3}$ received > 8 mg/kg/d)
- Mean duration of 81 ± 59 days
- Most patients had <u>chronic implant-associated BJI</u>
- Criteria for **complexity**:
 - Intolerance to a first line antimicrobial therapy in 42 patients (98%)
 - Relapsing BJI for 27 (62%) patients



Patient characteristics



43 patients (61±17 years) received daptomycin

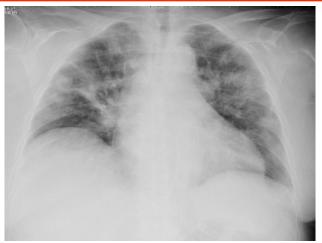
- Mean dose of 8 ± 0.9 mg/kg/d (½ received > 8 mg/kg/d)
- Mean duration of 81 ± 59 days
- Most patients had chronic implant-associated BJI
- Criteria for <u>complexity</u>:
 - Intolerance to a first line antimicrobial therapy in 42 patients (98%)
 - Relapsing BJI for 27 (62%) patients

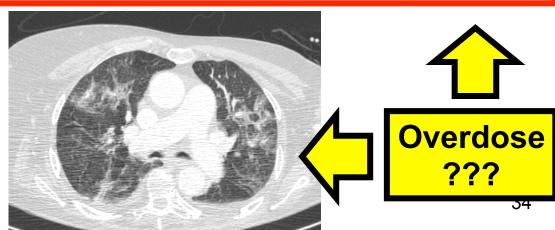
– Microbiology:

- Coagulase-negative staphylococci in 32 patients (74%)
- S. aureus in 11 patients (26%)
- P. acnes in 8 patients (19%)
- Daptomycin was mainly <u>used in combination</u> for targeting the Gram-positive isolate
 - Fosfomycin in 15 patients [35%]
 - Rifampin in 9 patients [21%]
 - Clindamycin in 5 patients [12%])

Serious adverse events leading to daptomycin discontinuation

Patient	Dose (mg/ kg/d)	Associated antibiotic	Serious adverse event	SAE onset (days)	C _{min} at SAE onset (mg/L)
1	9	Rifampin	Neutropenia	73	-
2	7	Rifampin	Pneumonia Hypereosinophilia	92	-
3	8	Rifampin	Eosinophilic pneumonia, Hypereosinophilia, Rhabdomyolysis	6	134
4	9	None	Eosinophilic pneumonia, Hypereosinophilia	23	38
5	8	Linezolid	Acute renal failure	8	-





Cas clinique n°2

- Madame P. 48 ans; 65 Kg
- Antécédents :
 - Traumatisme de la cheville gauche ostéosynthésée
 - Infection post-opératoire plurimicrobienne chronique reprise chirurgicalement (*S. epidermidis* multirésistant et *E. coli* résistant aux molécules utilisables par voie orale
- Traitée sur un Piccline bras Gche (M+2) par
 - Ceftriaxone 2g/j
 - Vancomycine en continu à la dose de 2g/j

Cas clinique n°2

- Hospitalisée pour fièvre, frissons, cervicalgie, tachycardie
- Comblement du creux sus-claviculaire gauche
- Orifice du cathéter et cicatrice sans particularité
- Réalisation d'un scanner



Figure 1 A thoracic CT scan revealing catheter-related (vertical arrow) partial superior vena cava thrombosis and complete innominate vein thrombosis, associated with gas bubbles (horizontal arrow).

Q5. Quels diagnostics vous paraissent possibles?

- 1. Thrombose superficielle sur cathéter
- 2. Thrombophlébite suppurée à pyogènes
- 3. Thrombophlébite suppurée à E. Coli
- 4. Thrombophlébite suppurée sur cathéter à anaérobie
- 5. Thrombose aseptique liée à la vancomycine

Q5. Quels diagnostics vous paraissent possibles?

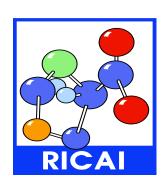
- 1. Thrombose superficielle sur cathéter
- 2. Thrombophlébite suppurée à pyogènes
- 3. Thrombophlébite suppurée à E. Coli
- 4. Thrombophlébite suppurée sur cathéter à anaérobie
- 5. Thrombose aseptique liée à la vancomycine

Q5. Quelle association est souvent responsable de thrombose de cathéter central au domicile ?

- 1. Vancomycine + amoxicilline
- 2. Vancomycine + ceftriaxone
- 3. Vancomycine + piperacilline-tazobactam
- 4. Vancomycine + clindamycine
- 5. Vancomycine + rifampicine

R5. Quelle association est souvent responsable de thrombose de cathéter central au domicile ?

- 1. Vancomycine + amoxicilline
- 2. Vancomycine + ceftriaxone
- 3. Vancomycine + piperacilline-tazobactam
- 4. Vancomycine + clindamycine
- 5. Vancomycine + rifampicine

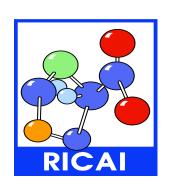


Cas clinique n°3

- Femme de 59 ans
- Atcd : Allergie au TOTAPEN®
- <u>23/08/13</u>: découverte lésion cérébelleuse sous tentoriel responsable HTIC nécessitant une ventriculocisternostomie
- Radiothérapie première
- <u>05/09/13</u>: exérèse de la lésion (médulloblastome multifocale desmoplastique)
- 11/09/13 : dérivation ventriculo-peritoneale







Cas clinique n°3

- 11/10/2013 désunion de la cicatrice nécéssitant une reprise chirurgicale avec prélèvement retrouvant E. cloacae et S. aureus
- La patiente est mise sous MERONEME VANCOMYCINE et OFLOCET
- Arrêt VANCOMYCINE et OFLOCET le 07/11/13 et relais par MERONEME/FOSFOMYCINE





Cas clinique n°3

- Le 11/11/2013 survenue d'un tableau comprenant
 - Eruption fébrile à 40°C





Q6. Quels sont les éléments cliniques et biologiques à visée diagnostic et pronostic faites vous?

- 1. NFSpq
- 2. Bilan hépatique
- 3. créatinine
- 4. PCR virales sanguines EBV, CMV, HHV6
- 5. Recherche de dysimmunité

R6. Quels sont les éléments cliniques et biologiques à visée diagnostic et pronostic faites vous?

- 1. NFSpq
- 2. Bilan hépatique
- 3. créatinine
- 4. PCR virales sanguines EBV, CMV, HHV6
- 5. Recherche de dysimmunité

Éléments nécessaires

- NFP+ frottis sanguin
- Bilan hépatique
- Bilan rénal
- Bilan thyroïdien
- PCR virales EBV CMV HHV6
- Marqueurs inflammations
- Sérologies VIH VHB VHC
- Sérologies Mycoplasmes
- Auto-immunité
- Autres en fonction des atteintes

Reponse 47

Clinique et Biologie à 15/11/13

Clinique

- Fièvre à 40°C
- Érythème prurigineux diffus avec oedeme facial
 - Muqueuses normales
 - Elements purpuriques
- ADP cervicales indolores bilatérales
- Dyspnée mais Auscultation cardiopulmonaire normale
- Persistance 1 mois avec desquamation finale

Biologie

NFP:

- Lymphocytes activés au frottis
- Lymphocytose à 5470/mm3
- •Eosinophilie à 1840/mm3
- •TSH à 0,21 (N>0,35)
- •Syndrome inflammatoire biologique (CRP 75, PCT 0.3)
- •Bilan hépatique normal sauf ALAT à 80
- •PCR EBV positive à 220000 copies/ml le 25/11 (normale le 15/11/2013)
- •Sérologies hépatites/VIH/mycoplasme et auto-immunité négatives
- •Histologie: toxidermie avec infiltrat lymphocytaire peri-vasculaire riche en éosinophiles et lymphocytes stimulés



· Quel est votre diagnostic final?

Question 2 49

Diagnostic du DRESS Score diagnostique

		.					
•	<u>Critères Cliniques</u>		INTERPRÉTATION Score				
	Eruption >50%	+1	<2 pas de DRESS				
	 Eruption évocatrice DRESS 	+1	2-3 DRESS possible				
	 Adénopathies 	+1	4-5 DRESS probable >5 DRESS définit				
	 Atteinte viscérale(foie, rein, poumons, cœur of commons) 	ou autres)	23 DRESS delilill				
	1 atteinte	0					
	 2 atteintes ou plus 	+2					
•	Critères Biologiques sanguins						
	 Lymphocytes atypiques ou activés 	+1	Score=7				
	 Eo >700/mm3 ou 10-19,9% si leuco<4g 	+					
	• Eo>1500/mm3	+2					
	 ACAN/séro Mycoplasme ou chlamydia/Hémocultures/séro hépatites 						
	 Si au moins trois négatif 	+1					
•	<u>Critères Négatifs</u>						
	 Si fièvre <38,5 	-1					
	 Si résolution <15j 	-1					
	 Biopsie non compatible 	-1					
	 Eruption non compatible 	-1	Reponse 2				

DRESS

Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms Sd d'Hypersensibilité Médicamenteuse







- Incidence inconnue
- <u>Délai survenue</u>: 3s à 3 mois après début de la prise
 Clinique:
 - •AEG, T°
 - Œdème visage (périorbitaire) et cou, pharyngite précessive
 - polyADP, HPSMG
 - Evolution persistante>15 jours

•Bio:

- Hyperéosinophilie (>1500, parfois absentes), lymphocytes hyperbasophiles, SAM
- •Réactivation virale Herpes virus (EBV, CMV, HHV6-7)
- •<u>Atteinte viscérale</u>: **foie**, rein, SNC cardiaque, poumon, thyroïde, oculaire, digestive
- •<u>Physiopathologie</u>: hypersensibilité retardée médiée par les LT aux médicaments associée à des réactivation de virus latent type herpes virus
- •<u>Médicaments responsables</u> : allopurinol, sulfamides antiépileptique, antibiotiques
- •Pronostic: 10% †

Q7. Quelle prise en charge proposez vous?

- 1. Arrêt des antibiotiques
- 2. Dermocorticoïdes
- 3. Corticoïdes Systémiques
- 4. Immunoglobulines polyvalentes IV
- 5. Contre-indication à la réutilisation de ces classes médicamenteuses

Q7. Quelle prise en charge proposez vous?

- 1. Arrêt des antibiotiques
- 2. Dermocorticoïdes
- 3. Corticoïdes Systémiques
- 4. Immunoglobulines polyvalentes IV
- 5. Contre-indication à la réutilisation de ces classes médicamenteuses

Table 3 Culprit drugs and time relation of drugs taken within 1 month before the reaction

Exposure	Cases	Median	Interquartile range
*		an commit	- Lange
At least one drug	115 (98%)		
Total number of drugs used	634	4	2-7
Causality	Cases	Drugs	
Very probable	39 (33%)	39	
Probable	54 (46%)	57°	
Possible	10 (9%)		
Undetermined	5 (4%)		
Unlikely	7 (6%)		
No drug use	2 (2%)		
Associated very		Median	Interquartile
prohable drugs		latency	range
AED	41 (35%)b		
Carbamazepine	23	29	20-36
Phenytoin	8	29	27-37
Lamotrigine	8	27	20-34
Oxcarbazepine	2	n.a.	n.a.
Phenobarbital	2	n.a.	n.a.
Allopurinol	21 (18%)	20	17-30
Sulfonamides	14 (12%)		
Sulfasalazine	8	20	18-25
Dapsone	3	n.a.	n.a
Sulfamethoxazole-	2	n.a.	n.a
trimethoprim			
Sulfadiazine	1	n.a.	n.a.
Antibiotics	13 (11%)		
Vancomycin	7	17	13-21
Minocyclin	4	20	17-26
Amoxicillin	1	n.a.	n.a.
Ampicill in/sulbactam	1	n.a.	n.a.
Other drugs ^c	5 (4%)	26	25-28

n.a., not applicable, AED, aromatic antiepileptic drugs. *Equally suspected highly notorious drugs in the same case: allopurinol/fluindione, oxcarbazepine/phenobarbital, and carbamazepine/phenytoin. *Two equally suspected aromatic antiepileptic drugs in two cases. *Flavoxate, fluindione, nevirapine, phenylephedrine-acetaminophen, strontium ranelate.

Antibiotiques et DRESS

Sur la cohorte REGISCAR 115 DRESS

Seul 11% antibiotiques hormis sulfamides

Dont 1 cas amoxicilline et ampicilline seulement



Kardaun et al, BJD, 2013

DRESS

Médicaments imputables-CCR2A

Allopurinol	16	
Fluindione	5	Mádicamenta la plua couvent
Amoxicilline	13	Médicaments le plus souvent
Vancomycine	20	<u>imputable</u>
Pristinamycine	2	1. Amoxicilline/Betalactamines
Antiepileptiques	18	
Deferasirox	1	37/116- 31%
Ran strontium	1	2. Vancomycine
Trimetroprime	4	z. vancomycine
Verapamil	2	3. Antiépileptique
Imipeneme/Meroneme	8	A Allementin al
Trimebutine	1	4. Allopurinol
mequitazine	1	5. Clindamycine
Lanzoprazole	2	3. Similarity cirile
Tazocilline	16	
Targocid	1	
Spiramycine	2	N N 447
Clindamycine	6	N=117
salazopyrine	1	
Fucidine	1	
Oflocet	1	Nam et al, Allergol Immunopathol, 2013
Antituberculeux	4	

Quelle prise en charge proposez vous?

<u>Indications des traitements dans le DRESS</u>

- Arrêt du ou des médicaments imputables
- Absence de signes de gravité : dermocorticoïdes (classe II ou classe I), émollients.
- <u>Présence de signes de gravité</u> (transaminase > 5 fois la normale, insuffisance rénale organique, pneumopathie, hémophagocytose ...)
 - Corticothérapie générale à 1 mg/kg/j.
- Présence de signes avec menace vitale (hémophagocytose avec insuffisance médullaire, encéphalite, hépatite sévère, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire
 - Corticothérapie générale associée à des immunoglobulines intraveineuses
 - Les IGIV ne doivent pas être proposées sans corticothérapie générale associée.
- Présence de signes de gravité avec confirmation d'une réactivation virale majeure :
 - DISCUTER antiviraux (GANCYCLOVIR) en cas d'échec

Q8. Quelle est votre attitude vis à vis de la réactivation virale EBV ?

- 1. Abstention
- 2. Je traite
- 3. Je surveille 1x/semaine
- 4. Je fais une PCR EBV sur les tissus atteints biopsiés (foie, moelle osseuse, etc.)

R8. Quelle est votre attitude vis à vis de la réactivation virale EBV ?

- 1. Abstention
- 2. Je traite
- 3. Je surveille 1x/semaine
- 4. Je fais une PCR EBV sur les tissus atteints biopsiés (foie, moelle osseuse, etc.)

DRESS Réactivations virales

- Etude prospective 2002-2005 sur 40 DRESS
- Sérologies, PCR quantitatives sur sérum et cellules mononuclées sanguines
- réactivation virale= PCR sérum + et/ou charge virale importante dans les PBMCs (>1500 copies /μg d'ADN)

	EBV	HHV-6	HHV-7	CMV
S [*] rologie	EBNA: 38/38	IgG: 38/38 IgM: 16/38	-	IgG: 27/38 IgM: 0/38
R*activation virale	16/38	17/38	12/38	0/38

13 patients (34%) =multiples réactivations virales

- > 12 réactivent EBV et HHV-6 ou HHV-7
- > Présence d'EBV intracellulaire dans les cellules mononuclées chez tous les patients

76% des patients réactivation virale



DRESS Réactivations virales



Table 3 Demographic, Clinical, and Treatment Characteristics Associated with DRESS

Characteristics rissociated With Siless				
	n	%		
Age (years)				
Mean ± SD (range)	40.7 ± 20.9 (0.1-84)	_		
Sex				
Male	87/165	53		
Female	78/165	47		
Onset (weeks)*				
Mean ± SD (range)	3.9 ± 2.3 (0.5-16)	_		
Skin rash	167/172	97		
Maculopapular rash	101/167	60		
Generalized erythematous rash	90/167	54		
Facial edema	65/167	39		
Internal organ involvement	151/172	88		
Liver	142/151	94		
Elevation of liver function	84/142	59		
tests				
Hepatomegaly	17/142	12		
Kidney	12/151	8		
Lung	7/151	5		
Central nervous system	3/151	2		
Heart	3/151	2		
Hypereosinophilia ($>0.7 \times 10^9 L^{-1}$)	114/172	66		
Eosinophils (10° L ⁻¹)				
Mean ± SD (range)	3.5 ± 4.1 (0.4-30)	_		
Fever >38.5°C	111/172	64		
Lymphadenopathy	96/172	56		
Atypical lymphocytes	47/172	27		
HHV-6 infection				
Detection	70/172	41		
Positive	56/70	80		
Treatment				
Corticosteroids	134/172	78		
Intravenous immunoglobulin	16/172	9		

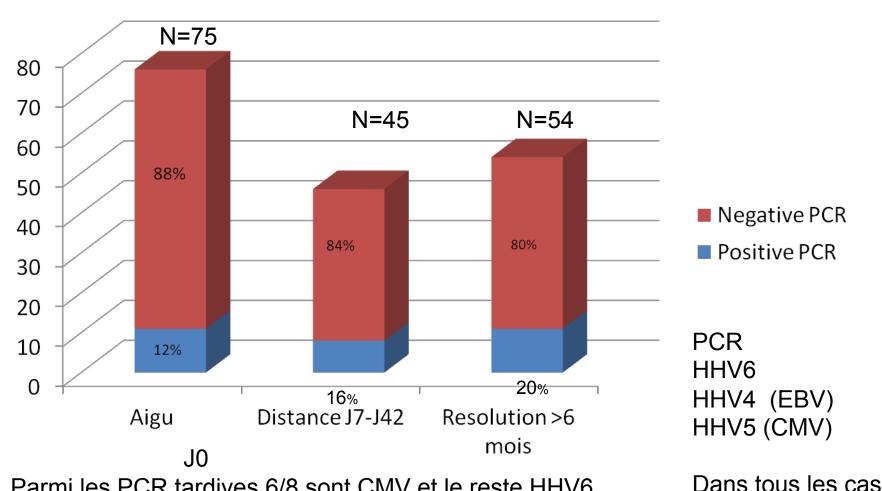
 ${\sf DRESS} = {\sf Drug}$ Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptom; HHV-6 = human herpesvirus 6. Métanalyse 2012

172 DRESS

80% de positivité HHV6(basé sur élévation titre IgG dans majorités des cas)

^{*}Time between the initiation of drug therapy and the occurrence of symptoms.

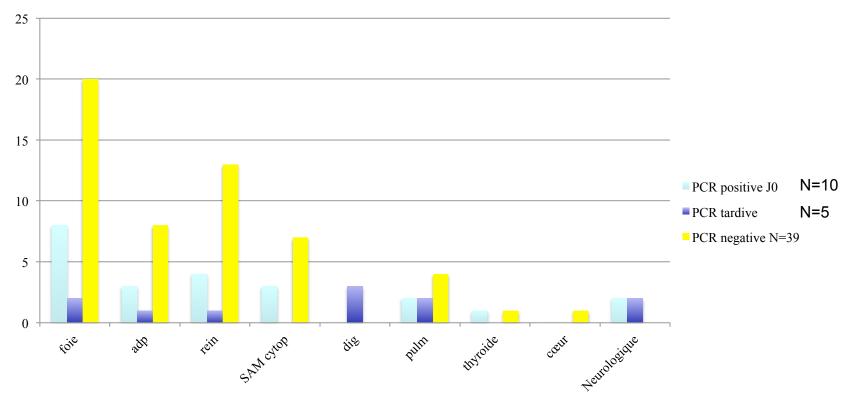
DRESS Réactivations virales-CCR2A



Parmi les PCR tardives 6/8 sont CMV et le reste HHV6
Parmi les 28% avec PCR positive >500 tous ont gardé une PCR
positive au moins 6 mois apres

61

DRESS Réactivations virales-CCR2A



Certaines atteintes viscérales sont plus fréquentes en cas de réactivation virale

88% vs 51% (foie), SAM (33% vs 17%), Digestif (20 % vs 0), Neurologique (13 % vs 0) ADP(33% vs 20%) ,Pulm (2 vs 0 10%)

Rein , thyroide et cœur plus fréquente en cas de PCR négative

CAT si réactivations virales

- Pas de consensus
- Mais si
 - Importante avec résistance aux corticoïdes
 - Gravite et PCR positive
 - PCR positive dans les tissus
 - CMV (péjorative)
 - Traitement antiviral (GANCYCLOVIR)
 - Essai prochain avec nouvel antiviral

Evolution

- L'évolution clinique chez cette patiente sous SOLUMEDROL 0,5 mg/kg par voie IV puis Per os (CORTANCYL)
 - Disparition rapide en 24-48h des signes généraux et de l'éosinophilie sanguine
 - Amélioration lente cutanée avec desquamation finale en 1 mois
- Mise sous ZYVOXID® TYGACIL®
 - Pancytopenie toxique sans argument pour Récidive du DRESS le 15/01/14
 - Pas d'auto-immunité
 - Fenêtre thérapeutique

Q9. Quelle prise en charge prévoyez vous à distance ?

- 1. Bilan allergologique
- 2. Rien
- 3. Bilan biologique à la recherche de séquelles
- 4. Vous ne le reverrez pas car il est guéri

R9. Quelle prise en charge prévoyez vous à distance ?

- 1. Bilan allergologique
- 2. Rien
- 3. Bilan biologique à la recherche de séquelles
- 4. Vous ne le reverrez pas car il est guéri

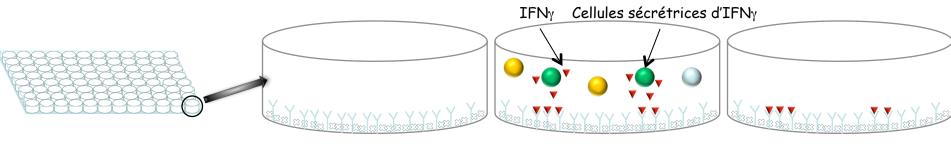
Le bilan allergo montre

- Patch tests et IDR 10-2 positif à 72 h avec MERONEME
 - ++ selon les critères IGCDR
 - Reste négatif y compris AMOXICILLINE



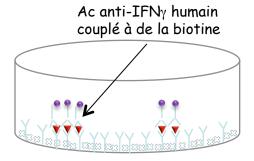
- Réintroduction AMOXICILLINE sans incident
- DRESS au MERONEME avec CI des bétalactamines sauf AMOXICILLINE
- Les autres molécules sont autorisées (réintroduction sans incident)

Mettre en évidence l'existence de lymphocytes T spécifiques de Pyostacine dans le sang du patients par tests immunobiologiques : Tests de transformation lymphoblastique, ELISPOT

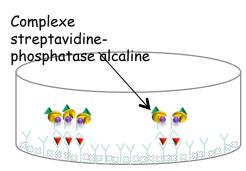


a/ plaque ELISpot 96 puits avec membrane de nitrocellulose

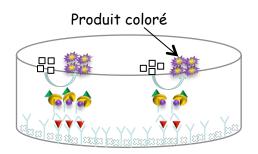
b/ coating de la plaque avec des Ac anti-IFNy humain c/ culture PBMCs/puits en présence du médicament./ Sérum phy/Medict contrôle d/ lavage de la plaque



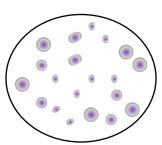
e/ fixation de l'Ac de détection sur les cytokines captées.



f/ liaison du complexe streptatvidine-phosphatase alcaline à la biotine



g/ révélation des spots par l'action de la phosphatase alcaline sur un substrat.



h/ numération des spots (1 spot = 1 cellule sécrétrice d'IFNy).

En conclusion, le bilan confirme une allergie retardée au MERONEM

- ELISPOT IFN gamma positif pour MERONEM
- Confirme définitivement allergie aux MERONEM



DRESS Séquelles-CCR2A

Organe Atteint	N =50	Peau	Poumons N=4	Nerfs N=2	Coeur N=3	Fole N=26	Auto- Immunité	Rein N=17
Séquelles	20/50	20/50	4/50	2/50	2/50	5/50	7/50	6/50

Les Séquelles sont possibles après un DRESS

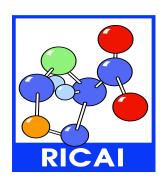
Une surveillance accrue et stricte associée un traitement optimal sont nécessaires

Conclusion

DRESS

- Pathologie rare mais potentiellement sévère
- Indication de traitement systémique à connaître

- Bilan allergologique a une bonne valeur notamment pour le MERONEME®
 - Inductrice de DRESS (pas de cas dans la littérature)
 - Utilité des ELISPOTS et du bilan allergologique
 - Permet eviter les CI de classes d'antibiotiques



Cas 4





Cas 4

 Hospitalisé pour Post op de chirurgie jambe(fracture)

• Infection ostéoarticulaire à *S. aureus*

Mis sous VANCOMYCINE (monothérapie)

10 jours après début du traitement











Cas 4 (suite)

- Pas de fièvre
- Bilan biologique normal

• Diagnostic?

Q10. Quel est votre diagnostic?

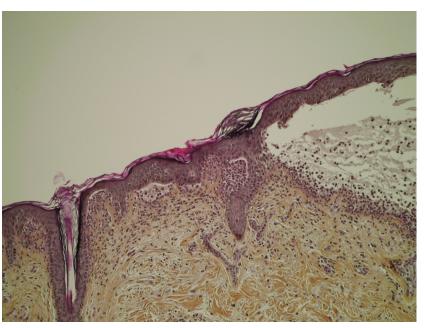
- 1. Syndrome de LYELL
- 2. Dermatose à IgA linéaire
- 3. Herpes
- 4. Dermatose bulleuses type pemphigoide
- 5. Impetigo

R10. Quel est votre diagnostic?

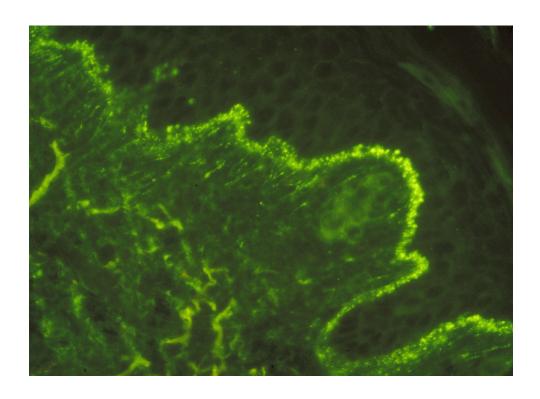
- 1. Syndrome de LYELL
- 2. Dermatose à IgA linéaire
- 3. Herpes
- 4. Dermatose bulleuses type pemphigoide
- 5. Impetigo



Biopsie DBAI



Diagnostic



- IFD IgA et C3 linéaire au niv MB
- Donc dermatose IgA linéaire

Q11. Quelle est votre conduite à tenir?

- 1. Rien
- 2. Arrêt de la VANCOMYCINE
- 3. Poursuite du traitement avec des antihistaminiques
- 4. CI définitive de classe
- 5. Corticoïdes généraux

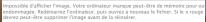
R11. Quelle est votre conduite à tenir?

- 1. Rien
- 2. Arrêt de la VANCOMYCINE
- 3. Poursuite du traitement avec des antihistaminiques
- 4. CI définitive de classe
- 5. Corticoïdes généraux

DIgA médicamenteuse

- Délai 24h-29j
- Attention si reprise risque aggravation dramatique
- Clinique pas différent de DIgA auto-immune
 - En rosette
 - Bulles tendues
 - Atteinte muqueuse buccale et oculaire possible mais peu fréquente
 - Autres muqueuses aussi
 - Paumes et plantes
 - Plis+++











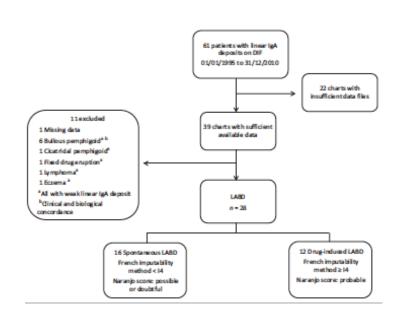




Différence DigA médicamenteuse/ Auto-immune

Table 2 Clinical and histological characteristics of patients with spontaneous and drug-Induced linear IgA bullous dermatosis

	Linear IgA bullous dermatosis			
Characteristic	Spontaneous (n = 16)	Drug-induced (n = 12)	P-value	
Clinical				
Erythematous plaques	8 (50)	9 (75)	0.34	
Target or target-like lesions	2 (12·5)	6 (50)	0.08	
String of pearls	7 (44)	4 (33)	0-86	
Mucosal involvement	12 (75)	8 (67)	0.37	
Nikolsky's sign	1 (6)	8 (67)	0.003	
Erosions	3 (19)	8 (67)	0.03	
Histological				
Necrotic keratinocytes	2 (12·5)	5 (38·4)	0.23	
Eosinophilic infiltration	5 (31·3)	2 (15·3)	0.58	





Dermatose à IgA linéaire (DIgA)



- Formation Auto-Anticorps IgA1
- Part génétique HLA prédisposant ?
- Déjà prouvé dans les formes auto-Immunes avec HLA cW7 et B8 enfant/ HLA Cw7 adultes
- Formation anticorps dirige contre la mb basale proche de la forme autoimmune

Physiopathologie



Immunité cellulaire



- Activation des LT CD4+ (HLA DR, ICAM+, VCAM +,CD25+)qui vont sécréter
 - Des cytokines Th 2:
 - * IL 4 favorisant l'activation, la différentiation et la production d'IL8 Par les mastocytes favorisant le recrutement des PNN
 - * IL 5 facteur de différentiation des LB en LB producteur d'Anticorps et de DIGA(augmenté dans la DIGA)
 - Des cytokines Th1: IL 2 traduisant activation lymphocytaire
- Présence de Ly T auto-reactif dirige contre les Ag de la MB basale

Immunité humorale

 Développement de LB secrétant des Auto-Ac dirige contre le fragment NC16A de l'Ag BP180 de la mb basale

 Plusieurs Ag décrit qui sont des fragments de BP 180 (97,120 kd)



Formation de la bulle



- Mise a part les Anticorps comme dans la Pemphigoide bulleuse
- Rôle du plasminogène secrété par le foie et migrant dans la peau lors d'une agression cutanée
 - Activé par les keratinocytes (qui secrètent les deux activateurs de Plasminogene)
 - Formation de plasmine
 - Activation MMP 9*gelatinase responsable décollement cutané
 - Favorisant le recrutement des PNN
 - Inhibant Alpha1 protéinase inhibitor(=inhibiteur da la plasmine des PNN) qui chémo-attracte les neutrophiles
 - Capable de cliver le BP180 et formé l'Ag 97kd et être le premier événement responsable de la DigA
- Rôle conjoint de la neutrophile elastase pour la formation de la bulle.



Et les DIgA médicamenteuse



- Non connue
- Hypothèse
 - Modification de la structure de certains Ag de la membrane basale sous l'effet des médicaments responsable de la formation d'Ac
 - Rôle des LTCD8 spécifiques augmentés dans le sang
 - Qui favoriserait la formation des bulles dans ce contexte

Guide et al, Clinics in Dermatology, 2001

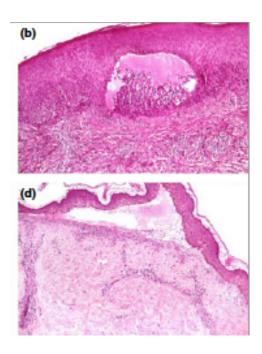
Histologie

BJD

**Market Principle

**The Control of the Contr

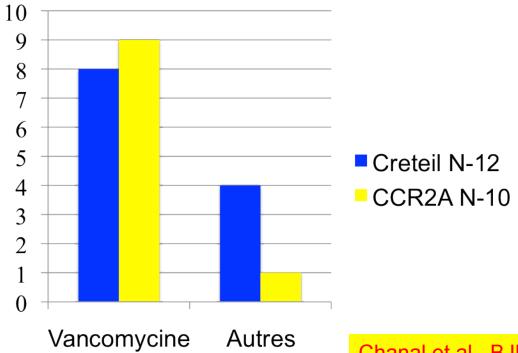
- Bulles contenant une prédominance de PNN
- Vacuolisation de la basale
- Micro-abcès à PNN dans le derme papillaire
- Infiltration en cellules mononucléaires et éosinophiles possible



Étiologies médicamenteuses



- Vancomycine+++
- ceftriaxone-metronidazole-Imipeneme
- Amiodarone, diclofenac, captopril,,naproxene piroxicam et phenytoine.Verapamil, gabapentine..



Q12. Que faites vous à distance?

- 1. Rien car trop dangereux
- 2. Bilan allergologique
- 3. Je réintroduis les médicaments car je suis sur que il n'y a pas de risque
- 4. J'évite tous les médicaments à vie

R12. Que faites vous à distance ?

- 1. Rien car trop dangereux
- 2. Bilan allergologique
- 3. Je réintroduis les médicaments car je suis sur que il n'y a pas de risque
- 4. J'évite tous les médicaments à vie

DIgA et bilan allergologique

- Valeur inconnue
 - Cohorte Créteil
 - 4 cas testés (VANCOMYCINE) patch tests
 - Tous négatif
 - Cohorte Lyon: 4 testés: 1 positif
 (ROVAMYCINE)/3 négatifs (VANCOMYCINE)

- Donc valeur inconnue mais parfois positif donc utile pour éviter CI de classe
- Valeur des tests immunobiologiques

Diagnostic Différentiel





		noglobulin A disease, bullous pemphigo	
Diagnostic criteria	LAD	Bullous pemphigoid	Dermatitis hemetiformis
Clinical	Tense bullae or vesicles vary in size and frequently tend to form annular or polycyclic plaques due to the coalescence of lesions. In children the lower abdomen and the perineal (anogenital) area are mainly involved. Blisters commonly occur in a "cluster of jewels" pattern. In adults, lesions mainly affect extensor surfaces, trunk, buttocks, and face.	Tense blisters, erosions and crusts with itchy urticarial plaques and erythema develop on the entire body (mostly trunk, extremities). Mucosal surfaces can be also affected. The bullae usually heal without scarning or milia formation.	Flesh-colored to-erythematous excoriated papules or plaques with herpetiform (ie, small, clustered) vesicles are symmetrically distributed over extensor surfaces (elbows, knees buttocks, and shoulders), rarely on the oral mucosa. Palms and soles are spared.
Genetic	HLA Cw7.	Caucasian: HLA DQB1* 0301(DQ7.) Japanese: DQB1*0302(DQ8), and DRB1*1101(DR11).	HLA-Al, -B8, -DR3, and -DQw2
Histology	Subepithelial bulla with predominant neutrophils along the BMZ accompanied by vacuolar change. Neutrophilic microabscesses may be seen in dermal papillae. Mononuclear cells and eosinophils may be present.	Subepithelial bulla with polymorphic inflammatory infiltrate, with an eosinophil predominance. Mast cells and basophils may be prominent early in the disease course.	Subepithelial bulla with neutrophils in the dermal papillae, fibrin deposition, and edema. Eosinophils may be present. Usually, papillary microabscesses form and progress to subepidermal vacuolization and vesicle formation.
Direct immunofluorescence	Linear IgA deposition at the BMZ. Some patients may show both linear IgA and IgG. Rarely, IgM and linear deposition of C3 may also be seen.	IgG (70-90% of patients) and complement C ₃ deposition (90-100% of patients) in a linear deposition at the BMZ.	Granular IgA deposits in dermal papillae of perilesional skin.
Indirect immunofluorescence	Circulating antibody titers are typically low (1:2 to 1:64) and positive in less than 50%.	Circulating IgG titer has been found positive in most cases.	Negative.
Immunoelectron microscopy Immunoblotting	IgA detected at lamina lucida, lamina densa/sublamina densa. In most cases, 97- and 120-kDa antigens are the most involved in LAD pathogenesis.	IgG autoantibodies detected at the hemidesmosome/upper lamina lucida. A reaction occurs in 75% of patients with the 230-kDa antigen and in 50% with the 180-kDa antigen.	IgA autoantibodies detected at lamina lucida.

Autres associations

Cancer
Lymphome
MICI
LUPUS

Traitement



 Pas de thérapeutique car régression en 5 semaines classique et évocatrice de l'étiologie médicamenteuse mais si échec:

Urticosteroid Prednisone 0.05-2 mg/kg/d Prednisone 10-50 mg/kg/d Prever, joint pain, muscele aches, nausea, vomiting, diarrhea, cutaneous reuption, itching, swelling of the lips, or tongue, lethargy, confusion hematuria, proteinuria, hemolytic anemia, agranulocytosis, leukopen thrombocytopenia, agranulocytosis, hemolytic anemia, anorexis, pancreatitis, renal failure, headache, aseptic meningitis, convulsions, ataxis 10-50 mg/kg/d Prednisone 10-50 mg/kg/d Prever, joint pain, muscele aches, nausea, vomiting, diarrhea, lethargy, confusion hematuria, hemolytic anemia, agranulocytosis, hemolytic anemia, hemolytic anemia, hemolytic anemia, hemolytic anemia, agranulocytosis, hemolytosis, hemolytic anemia, onorxis, pancreatitis, renal failure, headache, agranulocytosis, hemolytic anemia, agranulocytosis, hemolytic anemia, hemolytic anemia, hemolytic anemia, hemolytic anemia, hemolytic anemia, hemolytic anemia, hemo	Category and drug	Child dosage	Adult dosage	Potential side effects	
agranulocytosis, distal motor neuropathy, nephritic syndrome, a monoucleosis-like hypersensitivity reaction, cholestatic hepatitis, hypoalbuminemia, pancreatitis, erythema multiformis, toxic epidermal necrolysis. Sulfamethoxypyridazine Sulfamethoxypyridazine Sulfamethoxypyridazine O.05-2 mg/kg/d O.05-2 m	Sulfones				
Sulfampyridine Sulfamethoxypyridazine Not reported Sulfamethoxypyridazine Sulfamethoxypyridazine Not reported Sulfamethoxypyridazine Sulfamethoxypyridazine, subquorina, planstic anemia, ledericinecy, apgraulocytosis, pethorepolysis, etherophysis, suppression, playerylycemia, spassic, eachs, nausea, vomiting, diarrhea, aptroniosis, leukopen Sulfamethoxypyridazine, suppression, hyperglycemia. Sulfamethoxypyridazine, suppression, hyperglycemia. Sulfamethoxypyridazine, proteinuria, agranulocytosis, leukopen Sulfamethoxypyridazine, proteinuria, agranulocytosis, leukopen Sulfamethoxypyridazine Sulfamethoxypyridazine Sulfamethoxypyridazine Sulfamethoxy		0.5-3 mg/kg/d	25-150 mg/d	agranulocytosis, distal motor neuropathy, nephritic syndrome, a mononucleosis-like hypersensitivity reaction, cholestatic hepatitis, hypoalbuminemia, pancreatitis, erythema multiformis, toxic	
Sulfamethoxypyridazine Not reported Sulfamethoxypyridazine Sulfamethoxypyridazine Prednisone 10-50 mg/kg/d Sulfamethoxypyridazine Sulfamethoxypyridazine Fluid and electrolyte disturbances, osteoporosis, aseptic necrosis, pe ulcer, acne, impaired wound healing, ecchymoses, glaucoma, cataran beadache, confusion, vertigo, cushingoid state, adrenal/growth sulpression), hyperglycemia. Fever, joint pain, musca, vomiting, diarrhea, ustranou symborome, agranulocytosis, hemolytic anemia, diarrhea, abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhea, womiting, diarrhea, abdominal pain, nausea, apranulocytosis, hemolytic anemia, diarrhea, abdominal pain, nausea, atual and sulfamethox and beat pain pain, nausea, sulfamethox and sulfam					
Sulfamethoxypyridazine Not reported 500-1500 mg/d Hemolysis (especially in G6PD deficiency), agranulocytosis, thrombocytopenia, analpastic anemia, leukopenia, thrombocytopenia urticaria, crythema multiforme, Steven-Johnson syndrome, allergic vasculitis, hepatitis with jaundice, fever. Fluid and electrolyte disturbances, osteoporosis, aseptic necrosis, pe ulcer, acne, impaired wound healing, ecchymoses, glaucoma, catara headache, confusion, retrigo, cushingoid state, adrenal/growth suppression, hyperglycemia. Antibiotics Dicloxacillin 50 mg/kg/d 500-4000 mg/d 500-4000 mg/d 500-4000 mg/d 500-1000 mg/bid Fever, joint pain, muscle aches, nausea, vomiting, diarrhea, eutanco cruption, itching, swelling of the lips, or tongue, lethargy, confusion hematuria, proteiuraia, hemolytic anemia, agranulocytosis, leukopen drombocytopenia. Trimethoprim + sulfamethoxazole 40 mg/kg/d 40 mg/kg/d 500-1000 mg/d Fluid and electrolyte disturbances, osteoporosis, aseptic necrosis, pe ulcer, acne, impaired wound healing, ecchymoses, glaucoma, catara headache, confusion, state, adrenal/growth suppression, hyperglycemia. Fever, joint pain, muscle aches, nausea, vomiting, diarrhea, lethargy, confusion hematuria, proteiuraia, hemolytic anemia, agranulocytosis, hemolytic anemia, agranulocytosis, hemolytic anemia, hemolytic proteiura, agranulocytosis, hemolytic anemia, hemolytic anemia, agranulocytosis, hemolytic anemia, anorexia, pancreatitis, renal failure, headache, aseptic meningitis, convulsions, ataxia Abdominal pain, ausea, vomiting, diarrhea, urticaria, cutaneous eruption, anausea, vomiting, diarrhea, dyspena, hematuria, hemolytic anemia. Abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhea, dyspena, hematuria, hypertension, tachyarrhinia, acne, arthralgia, back pain, colitis, dizziness, fever, gingival hyperplasia, insormnia, cutaneous eruption, parayngitis Nausea, vomiting, diarrhea, agranulocytosis, hemobrotytopenia, aplastic anemia, paringing and palma, cutaneous eruption, tachyarrhinia, acne, arthralgia, back pain, col	Sulfapyridine	15-60 mg/kg/d	1000-4000 mg/d		
Prednisone O.5-2 mg/kg/d O.5-2 mg/kg/d O.5-2 mg/kg/d Fluid and electrolyte disturbances, osteoporosis, aseptic necrosis, pe ulcer, acne, impaired wound healing, ecchymoses, glaucoma, catara headache, confusion, vertigo, cushingoid state, adrenal/growth suppression, hyperglycemia. Oxacillin Oxacillin Oxacillin So mg/kg/d Sou-4000 mg/d Fever, joint pain, muscle aches, nausea, vomiting, diarrhea, cutaneou eruption, liching, swelling of the lips, or tongue, lethargy, confusion hematuria, proteinuria, proteinuria, proteinuria, proteinuria, proteinuria, proteinuria, proteinuria, proteinuria, proteinuria, abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhea, lethargy, confusion, hematuria, proteinuria, agranulocytosis, hemolytic anemia, abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhea, lethargy, confusion, hematuria, proteinuria, agranulocytosis, hemolytic anemia, abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain, anorexia, pancreatitis, renal failure, headache, aseptic meningitis, convulsions, ataxia Micoamycin Flucloxacillin Diarrhea, lethargy, confusion, hematuria, proteinuria, agranulocytosis, hemolytic anemia, diarrhea, abdominal pain, anorexia, pancreatitis, renal failure, headache, aseptic meningitis, convulsions, ataxia Micoamycin Micoam		Not reported	500-1500 mg/d	Hemolysis (especially in G6PD deficiency), agranulocytosis, thrombocytopenia, anaplastic anemia, leukopenia, thrombocytopenia, urticaria, erythema multiforme, Steven-Johnson syndrome, allergic	
ulcer, acne, impaired wound healing, ecchymoses, glaucoma, cataraheadache, confusion, vertigo, cushingoid state, adrenal/growth suppression, hyperglycemia. 10-50 mg/kg/d 500-4000 mg/bid Fever, joint pain, muscle aches, nausea, vomiting, diarrhea, cutaneous retuption, liching, swelling of the lips, or tongue, lethargy, confusion hematuria, proteinuria, hemolytic anemia, agranulocytosis, leukopen thrombocytopenia. Urticaria, hitching, fever, laryngeal edema, asthenia, arthralgia, abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhea, lethargy, confusion, hematuria, proteinuria, agranulocytosis, hemolytic anemia, thrombocytopenia, aplastic anemia, diarrhea, abdominal pain, naorexia, panereatitis, renal failure, headache, aseptic meningitis, convulsions, ataxia Erythromycin Flucloxacillin 125-250 mg/bid 50 mg/kg/d 500-1000 mg bid Listeria pain, ausea, vomiting, diarrhea, urticaria, cutaneous eruption, arrhytmia, confusion, hallucination, vertigo, convulsions, ataxia Abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhea, urticaria, cutaneous eruption, arrhytmia, confusional state, hematuria, hemolytic anemia. Diarrhea, nausea, vomiting, diarrhea, urticaria, cutaneous eruption, arrhytmina, confusional pain, jaundice, hepati cutaneous rush, confusional state, hematuria, hemolytic anemia. Diarrhea, nausea, vomiting, diarrhea, urticaria, cutaneous eruption, itch munosuppressants Mycophenolic acid 50 mg/kg/d 300-600 mg/m² 1000-3000 mg/d Anemia, leukopenia, blurred vision, chest pain, abdominal pain, constipation, nausea, vomiting, diarrhea, agranulocytosis, thrombocytopenia, aplastic anemia, peripheral neuropathy. Leucopenia, nausea, vomiting, diarrhea, utricaria, cutaneous eruption, itch munosuppressants Anemia, leukopenia, blurred vision, chest pain, abdominal pain, constipation, nausea, vomiting, diarrhea, agranulocytosis, thrombocytopenia, aplastic anemia, peripheral neuropathy. Leucopenia, nausea, headache, hair loss, hemorrhagic colitis, hemorrhagic cystitis, bladder fibrosis, interstitial pulmonary fibrosis, amenor					
Dicloxacillin		0.05-2 mg/kg/d	0.5-2 mg/kg/d		
Oxacillin 50 mg/kg/d 500-1000 mg/bid Trimethoprim + sulfamethoxazole Erythromycin Flucloxacillin Miocamycin Immunosuppressants Mycophenolic acid Oxacillin 50 mg/kg/d 500-1000 mg/bid Tolical Tolical Tolical Topical Turitacina, proteinuria, proteinuria, permorhagic confusion, hematuria, proteinuria, agranulocytosis, hemolytic anemia, athrangia, abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain, hemolytosis, hemolytic anemia, diarrhea, abdominal pain, anorexia, pancreatitis, renal failure, beadache, aseptic meningitis, convulsions, ataxia Abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain, anorexia, pancreatitis, renal failure, headache, aseptic meningitis, convulsions, ataxia Abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhea, auticaria, cutaneous eruption, arrhyma, confusional state, hematuria, hemolytic anemia. Leythema multiforme, Steven-Johnson syndrome, agranulocytosis, hemolytic anemia, anorexia, pancreatitis, renal failure, headache, aseptic meningitis, convulsions, ataxia Abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhea, auticaria, cutaneous eruption, parhyma, confusional state, hematuria, hemolytic anemia. Abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhea, aphadominal pain, jaundice, hepati cutaneous rush, confusional state, hematuria, hemolytic anemia. Abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhea, aphadominal pain, cutaneous eruption, nausea, vomiting, diarrhea, apin, apin, cutaneous eruption, parhymatical diarrhea, dyspnea, hematuria, hypertension, nausea, vomiting, diarrhea, dyspnea, hematuria, hypertension, parkethesia, diarrhea, dyspnea, hematuria, proteinuria, proteinuria, agranulocytosis, hemolyticanemia. Topical Topical	Antibiotics				
Trimethoprim + sulfamethoxazole 40 mg/kg/d 800-1600 mg/d 500-1600 mg/d 500 mg bid 500 mg/kg/d 900-1800 mg/d 500	Dicloxacillin	10-50 mg/kg/d	500-4000 mg/d	eruption, itching, swelling of the lips, or tongue, lethargy, confusion, hematuria, proteinuria, hemolytic anemia, agranulocytosis, leukopenia	
sulfamethoxazole 40 mg/kg/d 800-1600 mg/d thrombocytopenia, aplastic anemia, diarrhea, abdominal pain, anorexia, pancreatitis, renal failure, headache, aseptic meningitis, convulsions, ataxia Abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhea, urticaria, cutaneous eruption, arrhythmia, confusion, hallucination, vertigo. Diarrhea, nausea, vomiting, colitis, abdominal pain, jaundice, hepaticutaneous rush, confusional state, hematuria, hemolytic anemia. Diarrhea, nausea, vomiting, diarrhea, dyspnea, hematuria, hypertension, tachyarrhythmia, acne, arthralgia, back pain, colitis, dizziness, fever, gingival hyperplasia, insomnia, cutaneous eruption, pharyngitis Colchicine O.5 mg/d O.5-1 mg/ bid-tid Cyclophosphamide 1-5 mg/kg/d 1-5 mg/kg/d 1-5 mg/kg/d Leucopenia, aplastic anemia, diarrhea, abdominal pain, anorexia, pancreatitis, renal failure, headache, aseptic meningitis, convulsions, ataxia Abdominal pain, nausea, vomiting, colitis, abdominal pain, jaundice, hepaticutaneous rush, confusional state, hematuria, hemolytic anemia. Diarrhea, nausea, vomiting, diarrhea, utraneous eruption, itch diarrhea, nausea, vomiting, diarrhea, diarrhea, diarrhea, diarrhea, diarrhea, diarrhea, utraneous eruption, pharyngitis Nausea, vomiting, diarrhea, agranulocytosis, thrombocytopenia, aplastic anemia, peripheral neuropathy. Leucopenia, palvatien, confusional pain, cutaneous eruption, anusea, vomiting, diarrhea, utraneous eruption, pharyngitis, confusional pain, autaneous eruption, paresthesia, hypertension, nausea, vomiting, diarrhea, utraneous eruption, pharyngitis, confusional pain, anusea, vomiting, diarrhea, utraneous eruption, paresthesia, cutaneous eruption, paresthesia, diarrhea, gingival hyperplasia, hepatic failure, hypertrichosis, muscular cramps, myalgia, renal failure, hypertrichosis, muscular cramps, myalgia, renal failure, hypertrichosis, muscular cramps, myalgia, renal failure, paresthesia, disesthesia, cisanthema, follicultits, acne. Biologic agents IVIG 400-2000 mg/ 400-2000 mg/ kg per cycle kg per cycl	Oxacillin	50 mg/kg/d	500-1000 mg/bid	Urticaria, hitching, fever, laryngeal edema, asthenia, arthralgia, abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhea, lethargy, confusion, hematuria, proteinuria, agranulocytosis, hemolytic anemia,	
Erythromycin 50 mg/kg/d 500-1000 mg tid Abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhea, urticaria, cutaneous eruption, arrhythmia, confusion, hallucination, vertigo. Diarrhea, nausea, vomiting, colitis, abdominal pain, jaundice, hepaticutaneous ruption, arrhythmia, confusion, hallucination, vertigo. Diarrhea, nausea, vomiting, colitis, abdominal pain, jaundice, hepaticutaneous rush, confusional state, hematuria, hemolytic anemia. Diarrhea, nausea, vomiting, abdominal pain, cutaneous rush, confusional state, hematuria, hemolytic anemia. Diarrhea, nausea, vomiting, diarrhea, dyspnea, hematuria, hypertension, tachyarrhythmia, acne, arthralgia, back pain, colitis, dizziness, fever, gingival hyperplasia, insomnia, cutaneous eruption, pharyngitis Colchicine 0.5 mg/d 0.5-1 mg/ bid-tid Nausea, vomiting, diarrhea, dyspnea, hematuria, hypertension, tachyarrhythmia, acne, arthralgia, back pain, colitis, dizziness, fever, gingival hyperplasia, insomnia, cutaneous eruption, pharyngitis Nausea, vomiting, diarrhea, agranulocytosis, thrombocytopenia, aplastic anemia, peripheral neuropathy. Leucopenia, nausea, headache, hair loss, hemorrhagic colitis, hemorrhagic cysititis, bladder fibrosis, interstitial pulmonary fibrosis, amenorrhea. Cyclosporine 2.5-5 mg/kg/d 1-5 mg/kg/d Hyperlipidemia, tremor, headache, paresthesia, hypertension, nausea vomiting, diarrhea, gingival hyperplasia, hepatic failure, hypertrichosis, muscular cramps, myalgia, renal failure, fatigue. Burning and itching sensation, cutaneous erythema, pain, paresthesia, disesthesia, cisanthema, folliculitis, acne. Biologic agents IVIG 400-2000 mg/ kg per cycle kg per cycle keadache, back pain, chills, flushing, fever, myalgia, nausea,					
Flucloxacillin Flucloxacillin 125-250 mg/bid 500 mg bid 125-250 mg/bid 125-250 mg/bid 500 mg bid 125-250 mg/bid 125-250 mg	sulfamethoxazole	40 mg/kg/d	800-1600 mg/d	anorexia, pancreatitis, renal failure, headache, aseptic meningitis,	
Miocamycin Immunosuppressants Mycophenolic acid 50 mg/kg/d 300-600 mg/m² 1000-3000 mg/d Anemia, leukopenia, blurred vision, chest pain, abdominal pain, constipation, nausea, vomiting, diarrhea, dyspnea, hematuria, hypertension, tachyarrhythmia, acne, arthralgia, back pain, colitis, dizziness, fever, gingival hyperplasia, insomnia, cutaneous eruption, pharyngitis Colchicine 0.5 mg/d 0.5-1 mg/ bid-tid Cyclophosphamide 1-5 mg/kg/d 1-5 m		50 mg/kg/d	500-1000 mg tid	eruption, arrhythmia, confusion, hallucination, vertigo.	
Miocamycin Immunosuppressants Mycophenolic acid 300-600 mg/m² 1000-3000 mg/d Anemia, leukopenia, blurred vision, chest pain, abdominal pain, constipation, nausea, vomiting, diarrhea, dyspnea, hematuria, hypertension, tachyarrhythmia, acne, arthralgia, back pain, colitis, dizziness, fever, gingival hyperplasia, insomnia, cutaneous eruption, pharyngitis Colchicine 0.5 mg/d 0.5-1 mg/ bid-tid Nausea, vomiting, diarrhea, agranulocytosis, thrombocytopenia, aplastic anemia, peripheral neuropathy. Leucopenia, nausea, headache, hair loss, hemorrhagic colitis, hemorrhagic cystitis, bladder fibrosis, interstitial pulmonary fibrosis, amenorrhea. Cyclosporine 2.5-5 mg/kg/d 2.5-5 mg/kg/d 400-2000 mg/ kg per cycle kg per c	Flucloxacillin	125-250 mg/bid	500 mg bid		
Mycophenolic acid 300-600 mg/m² 1000-3000 mg/d Anemia, leukopenia, blurred vision, chest pain, abdominal pain, constipation, nausea, vomiting, diarrhea, dyspnea, hematuria, hypertension, tachyarrhythmia, acne, arthralgia, back pain, colitis, dizziness, fever, gingival hyperplasia, insomnia, cutaneous cruption, pharyngitis Colchicine 0.5 mg/d 1-5 mg/kg/d 1-5 mg/		50 mg/kg/d	900-1800 mg/d	Diarrhea, nausea, vomiting, abdominal pain, cutaneous eruption, itching	
constipation, nausea, vomiting, diarrhea, dyspnea, hematuria, hypertension, tachyarrhythmia, acne, arthralgia, back pain, colitis, dizziness, fever, gingival hyperplasia, insomnia, cutaneous eruption, pharyngitis Colchicine 0.5 mg/d 1-5 mg/kg/d 1-5 mg/kg/d 1-5 mg/kg/d 1-5 mg/kg/d 1-5 mg/kg/d 1-5 mg/kg/d 2.5-5 mg/kg/d 2.5-5 mg/kg/d Topical Topical Topical Topical Topical Topical Constipation, nausea, vomiting, diarrhea, dyspnea, hematuria, hypertension, technyarrhythmia, acne, arthralgia, back pain, colitis, diarrhea, veniting, diarrhea, agranulocytosis, thrombocytopenia, aplastic anemia, peripheral neuropathy. Leucopenia, nausea, headache, hair loss, hemorrhagic colitis, hemorrhagic cystitis, bladder fibrosis, interstitial pulmonary fibrosis, amenorrhea. Hyperlipidemia, tremor, headache, paresthesia, hypertension, nausea vomiting, diarrhea, gingival hyperplasia, hepatic failure, hypertrichosis, muscular cramps, myalgia, renal failure, fatigue. Burning and itching sensation, cutaneous erythema, pain, paresthesia, disesthesia, eisanthema, folliculitis, acne. 8 d00-2000 mg/ 400-2000 mg/ Anaphylactic reactions can occur individuals deficient in IgA, headache, back pain, chills, flushing, fever, myalgia, nausea,		300-600 mg/m ²	1000-3000 mg/d	Anemia, leukopenia, blurred vision, chest pain, abdominal pain	
hypertension, tachyarrhythmia, acne, arthralgia, back pain, colitis, dizziness, fever, gingival hyperplasia, insomnia, cutaneous eruption, pharyngitis Nausea, vomiting, diarrhea, agranulocytosis, thrombocytopenia, aplastic anemia, peripheral neuropathy. Cyclophosphamide 1-5 mg/kg/d 1-5 mg/kg/d Leucopenia, nausea, headache, hair loss, hemorrhagic colitis, hemorrhagic cystitis, bladder fibrosis, interstitial pulmonary fibrosis, amenorrhea. Cyclosporine 2.5-5 mg/kg/d Topical Topical Topical Topical Topical Topical Burning and itching sensation, cutaneous erythema, pain, paresthesia, disesthesia, disesthesia, disesthesia, disesthesia, disesthesia, folliculitis, acne. Biologic agents IVIG Auo-2000 mg/ kg per cycle kg per cycle kg per cycle Anaphylactic reactions can occur individuals deficient in IgA, headache, back pain, chills, flushing, fever, myalgia, nausea,	, priemone ment	ooo mg/m			
Colchicine 0.5 mg/d 0.5-1 mg/ bid-tid Nausea, vomiting, diarrhea, agranulocytosis, thrombocytopenia, aplastic anemia, peripheral neuropathy. Leucopenia, nausea, headache, hair loss, hemorrhagic colitis, hemorrhagic cystitis, bladder fibrosis, interstitial pulmonary fibrosis, amenorrhea. Cyclosporine 2.5-5 mg/kg/d 2.5-5 mg/kg/d Topical				hypertension, tachyarrhythmia, acne, arthralgia, back pain, colitis,	
Cyclophosphamide 1-5 mg/kg/d					
Cyclophosphamide 1-5 mg/kg/d 1-5 mg/kg/d 1-5 mg/kg/d Leucopenia, nausea, headache, hair loss, hemorrhagic colitis, hemorrhagic cystitis, bladder fibrosis, interstitial pulmonary fibrosis, amenorrhea. Hyperlipidemia, tremor, headache, paresthesia, hypertension, nausea vomiting, diarrhea, gingival hyperplasia, hepatic failure, hypertrichosis, muscular cramps, myalgia, renal failure, fatigue. Burning and itching sensation, cutaneous erythema, pain, paresthesia, disesthesia, eisanthema, folliculitis, acne. IVIG 400-2000 mg/ kg per cycle kg per cycle kg per cycle headache, back pain, chills, flushing, fever, myalgia, nausea,	Colobinion	0.5/-1	0.5.1 / 1-1-1-1		
Cyclophosphamide 1-5 mg/kg/d 1-5 mg/kg/d Leucopenia, nausea, headache, hair loss, hemorrhagic colitis, hemorrhagic cystitis, bladder fibrosis, interstitial pulmonary fibrosis, amenorrhea. Cyclosporine 2.5-5 mg/kg/d Topical Topical	Colenicine	0.5 mg/d	0.5-1 mg/ bid-tid		
hemorrhagic cystitis, bladder fibrosis, interstitial pulmonary fibrosis, amenorrhea. Cyclosporine 2.5-5 mg/kg/d 2.5-5 mg/kg/d Topical Topical Topical Topical Burning and itching sensation, cutaneous erythema, pain, paresthesia, disesthesia, eisanthema, folliculitis, acne. Biologic agents IVIG 400-2000 mg/ kg per cycle kg per cycle kg per cycle hemorrhagic cystitis, bladder fibrosis, interstitial pulmonary fibrosis, amenorrhea. Hyperlipidemia, tremor, headache, paresthesia, hypertension, nausea vomiting, diarrhea, gingival hyperplasia, hepatic failure, hypertrichosis, muscular cramps, myalgia, renal failure, fatigue. Burning and itching sensation, cutaneous erythema, pain, paresthesia, disesthesia, eisanthema, folliculitis, acne. Anaphylactic reactions can occur individuals deficient in IgA, headache, back pain, chills, flushing, fever, myalgia, nausea,	Cyclophosphamide	1-5 mg/kg/d	1-5 mg/kg/d		
Cyclosporine 2.5-5 mg/kg/d 2.5-5 mg/kg/d Hyperlipidemia, tremor, headache, paresthesia, hypertension, nausea vomiting, diarrhea, gingival hyperplasia, hepatic failure, hypertrichosis, muscular cramps, myalgia, renal failure, fatigue. Tacrolimus 0.03% Topical Topical Burning and itching sensation, cutaneous erythema, pain, paresthesia, disesthesia, eisanthema, folliculitis, acne. VIG 400-2000 mg/ kg per cycle kg per cycle kg per cycle headache, back pain, chills, flushing, fever, myalgia, nausea,					
vomiting, diarrhea, gingival hyperplasia, hepatic failure, hypertrichosis, muscular cramps, myalgia, renal failure, fatigue. Tacrolimus 0.03% Topical Topical Burning and itching sensation, cutaneous erythema, pain, paresthesia, disesthesia, eisanthema, folliculitis, acne. Biologic agents IVIG 400-2000 mg/ 400-2000 mg/ kg per cycle kg per cycle kg per cycle Anaphylactic reactions can occur individuals deficient in IgA, headache, back pain, chills, flushing, fever, myalgia, nausea,					
hypertrichosis, muscular cramps, myalgia, renal failure, fatigue. Burning and itching sensation, cutaneous erythema, pain, paresthesia, disesthesia, eisanthema, folliculitis, acne. Biologic agents IVIG 400-2000 mg/ 400-2000 mg/ kg per cycle kg per cycle kg per cycle headache, back pain, chills, flushing, fever, myalgia, nausea,	Cyclosporine	2.5-5 mg/kg/d	2.5-5 mg/kg/d	Hyperlipidemia, tremor, headache, paresthesia, hypertension, nausea,	
Tacrolimus 0.03% Topical Topical Burning and itching sensation, cutaneous erythema, pain, paresthesia, disesthesia, eisanthema, folliculitis, acne. Biologic agents IVIG 400-2000 mg/ kg per cycle Anaphylactic reactions can occur individuals deficient in IgA, headache, back pain, chills, flushing, fever, myalgia, nausea,					
Biologic agents IVIG 400-2000 mg/ 400-2000 mg/ Anaphylactic reactions can occur individuals deficient in IgA, kg per cycle kg per cycle headache, back pain, chills, flushing, fever, myalgia, nausea,	Tacrolimus 0.03%	Topical	Topical		
IVIG 400-2000 mg/ 400-2000 mg/ Anaphylactic reactions can occur individuals deficient in IgA, kg per cycle kg per cycle headache, back pain, chills, flushing, fever, myalgia, nausea,					
kg per cycle kg per cycle headache, back pain, chills, flushing, fever, myalgia, nausea,		400 2000	100 2000		
	IVIG				
vomiting, pain, phlebitis, eczematous dermatitis, aseptic meningitis, hypertension, congestive heart failure, acute renal failure.		kg per cycle	kg per cycle	vomiting, pain, phlebitis, eczematous dermatitis, aseptic meningitis,	



Évolution



- Favorable en 5 semaines (différence avec les formes auto-immune 18 mois)
- Mais risque de séquelles rapportée
 - Oculaires
 - Pharyngée
 - Obstruction des voies aériennes
 - Gynécologiques
 - Autres muqueuses

Les dermatoses à IgA linéaires

Y penser

Surtout si vancomycine+++

Physiopathologie complexe

 Évolution favorable mais attention séquelles

Conclusion

- Les effets indésirables de l'antibiothérapie sont nombreux et polymorphes
 - Toxicité
 - Hypersensibilité
- Importance de la collection prospective des données d'intolérance (pharmacovigilance ++)
- Savoir limiter la toxicité (indications / doses / durée) et former les praticiens « à risque »
- Savoir détecter les allergies graves
- Identifier les patients à risque (pharmacogénomique ?)