



Réaction d'hypersensibilité à un antibiotique : que faire en pratique ?

Marie-Noëlle OSMONT, pharmacienne

Centre Régional de Pharmacovigilance et CRAtb, Rennes

Greta GOURIER, dermatologue-allergologue

Centre Régional de Pharmacovigilance, Brest

Données épidémiologiques sur les réactions d'hypersensibilité aux antibiotiques

≈ **10 % de la population serait étiquetée « allergique aux pénicillines »**

mais **l'allergie « vraie » est rare** (10 à 15 % de ces patients)

- Population pédiatrique

- 7 à 15 % des enfants rapportant des réactions susceptibles d'évoquer une HS médicamenteuse

- Médicaments les plus fréquemment incriminés :

- bêta-lactamines > antalgiques > antipyrétiques > AINS > ATB autres que les bêta-lactamines

- Prévalence des réactions présumées liées à une HS :

- bêta-lactamines : 1-10 %

- sulfamides 0,2–8,5 %

- macrolides : 0,07–0,7 %

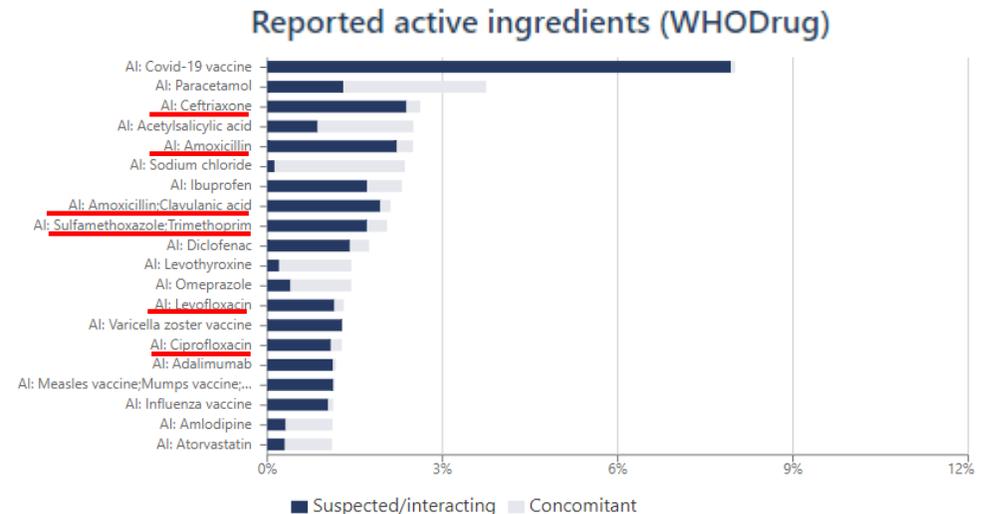
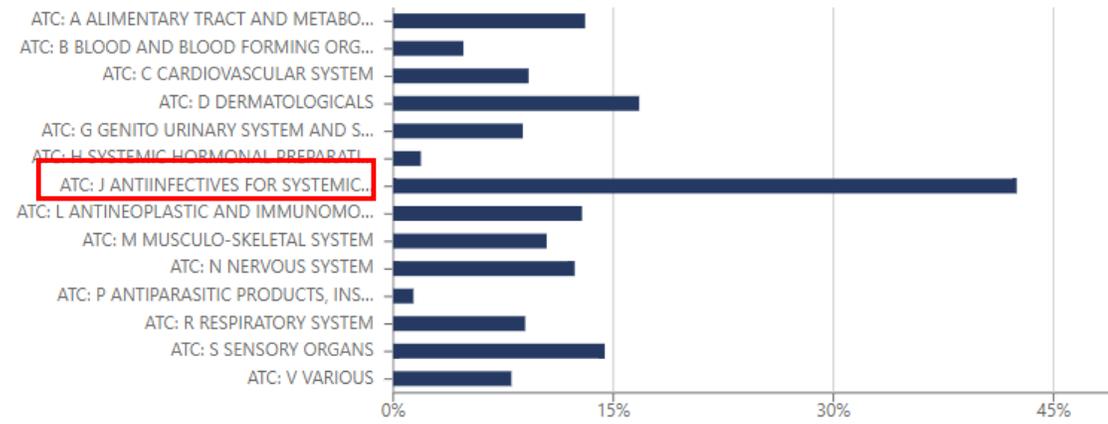
- quinolones, vancomycine, aminosides, tétracyclines : très rares

Données de la base mondiale de Pharmacovigilance



- Immune system disorders (SOC)
- Allergic conditions (HLGT)
 - Allergic conditions NEC (HLT)
 - Allergies to foods, food additives, drugs and other chemicals (HLT)
 - Anaphylactic and anaphylactoid responses (HLT)
 - Angioedemas (HLT)
 - Atopic disorders (HLT)
 - Urticarias (HLT)
- Autoimmune disorders (HLGT)
- Immune disorders NEC (HLGT)
- Immunodeficiency syndromes (HLGT)
- Infections and infestations (SOC)
- Injury, poisoning and procedural complications (SOC)
- Investigations (SOC)
- Metabolism and nutrition disorders (SOC)
- Musculoskeletal and connective tissue disorders (SOC)
- Skin and subcutaneous tissue disorders (SOC)
 - Angioedema and urticaria (HLGT)
 - Cornification and dystrophic skin disorders (HLGT)
 - Cutaneous neoplasms benign (HLGT)
- Epidermal and dermal conditions (HLGT)
 - Bullous conditions (HLT)
 - Connective tissue disorders (HLT)
 - Dermal and epidermal conditions NEC (HLT)
 - Dermatitis and eczema (HLT)
 - Dermatitis ascribed to specific agent (HLT)
 - Erythemas (HLT)
 - Exfoliative conditions (HLT)
 - Granulomatous and deep cutaneous inflammatory conditions (HLT)
 - Papulosquamous conditions (HLT)
 - Photosensitivity and photodermatosis conditions (HLT)
 - Pruritus NEC (HLT)
 - Psoriatic conditions (HLT)
 - Pustular conditions (HLT)
 - Rashes, eruptions and exanthems NEC (HLT)
 - Scaly conditions (HLT)
 - Skin injuries and mechanical dermatoses (HLT)

≈ 37,8 millions de cas de suspicion d'effets indésirables
 "Hypersensibilité" : 4,9 millions de cas (≈ 13%)



Cas clinique : « l'étiquette allergique »

- Consultation de médecine générale.
- Enfant de 3 ans ayant présenté une éruption cutanée urticarienne sans signe de gravité au cours d'une antibiothérapie par amoxicilline pour une otite.
- Notion d'antécédent familial d'allergie à l'amoxicilline d'après les parents.
- Symptômes attribués par les parents à une allergie vraie.
- Eviction du médicament par peur d'une récurrence.



Image : photothèque Marc Larrègue

L'hypersensibilité de type 1 : rappels

Réaction d'hypersensibilité de Type I
= « immédiates »

Immunité humorale : activation des mastocytes (IgE) et des basophiles

Délai : dans l'heure suivant la prise

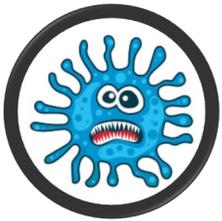
Manifestations cliniques :

- Urticaire superficielle : caractère mobile et fugace
- Urticaire profonde (angioedème)
- Troubles digestifs (douleurs abdominales, vomissements, diarrhées)
- Bronchospasme
- Hypotension / Tachycardie
- Choc





Cas clinique : « l'étiquette allergique »



- Réaction régulièrement liée à une infection virale en cours ou à une interaction médicamenteuse entre amoxicilline et virus (ex : rash cutané au cours d'une infection à EBV)

→ **Première cause d'urticaire aiguë chez l'enfant = infection virale**

Éviction des β -lactamines conduisant à une surprescription d'ATB de seconde voire troisième ligne ou d'ATB à spectre plus large



→ **Importance de retirer rapidement cette « étiquette allergique » aux patients**

Stratégie et prise en charge



- **Interrogatoire** : nature du médicament, voie d'administration, autres prises médicamenteuses, **chronologie ++**, **nature des symptômes ++**



- Apparition d'**outils d'aide à la délabellisation** (score PEN-FAST) visant à conduire à la réintroduction directe dans le cas où la suspicion d'hypersensibilité allergique est considérée comme bénigne, sans passer par des tests cutanés préalables



- **Explorations allergologiques** : si chronologie évocatrice /signes extracutanés associés

Tests de provocation orale

Particularité chez l'enfant :

- < 10 ans : infections virales souvent pourvoyeuses d'**urticaire** ou d'éruptions cutanées virales
- Si éruption cutanée retardée > **1h** après prise de l'antibiotique
- Si **pas de critère de gravité** (peu étendue, durée brève, pas d'atteinte muqueuse, pas d'AEG) et contexte d'infection



TEST DE REINTRODUCTION ORALE

- Réalisable au cabinet
- Prise unique de pénicilline (dose-poids)
- Surveillance médicale initiale (1 heure)
- Surveillance à domicile (consignes remises au patient)



PEN FAST Score

- Outil d'aide à la décision clinique
- 3 questions
- Identification des patients avec un **faible risque d'allergie à la pénicilline** à partir de critères cliniques
- Score PEN-FAST ≤ 2 associé à une VPN élevée
 - pourrait être utilisé pour encourager les tests de provocation et améliorer le désétiquetage de l'allergie à la pénicilline

Trubiano et al. Development and Validation of a Penicillin Allergy Clinical Decision Rule. *JAMA Intern Med.* 2020;180(5):745-752.

Samusure J. PEN-FAST : bientôt un outil simple pour détecter les allergies à la pénicilline? *Rev Med Suisse.* 2023;19(844):1810.

Des études randomisées récentes et encourageantes de “dé-labelling” chez des patients avec un score PEN-FAST ≤ 2

Rose et al. Oral challenge vs routine care to assess low-risk penicillin allergy in critically ill hospital patients (ORACLE): a pilot safety and feasibility randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2024 ; 50 : 913-21.

Gray et al. Long-Term Outcomes Associated With β -Lactam Allergies. *JAMA Netw Open* 2024 ; 7 : e2412313.

| | | |
|-----------------------|--|--|
| PEN | Penicillin allergy reported by patient | <input type="checkbox"/> If yes, proceed with assessment |
| F | Five years or less since reaction ^a | <input type="checkbox"/> 2 points |
| A | Anaphylaxis or angioedema | <input type="checkbox"/> 2 points |
| | OR | |
| S | Severe cutaneous adverse reaction ^b | |
| T | Treatment required for reaction ^a | <input type="checkbox"/> 1 point |
| | | <hr/> |
| | | <input type="checkbox"/> Total points |
| Interpretation | | |
| Points | | |
| 0 | Very low risk of positive penicillin allergy test <1% (<1 in 100 patients reporting penicillin allergy) | |
| 1-2 | Low risk of positive penicillin allergy test 5% (1 in 20 patients) | |
| 3 | Moderate risk of positive penicillin allergy test 20% (1 in 5 patients) | |
| 4-5 | High risk of positive penicillin allergy test 50% (1 in 2 patients) | |

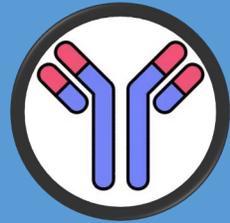
RÉACTION D'HYPERSENSIBILITÉ A UNE PÉNICILLINE

Type I (Allergie IgE médiée) → anaphylaxie

Ou

Réaction antérieure sans précisions clinique de la part du patient et du médecin traitant

*Si réaction survenue en hospitalisation, ne pas oublier de **dos**er la tryptase (30 min-2h)*



Dosage des IgE spécifiques :

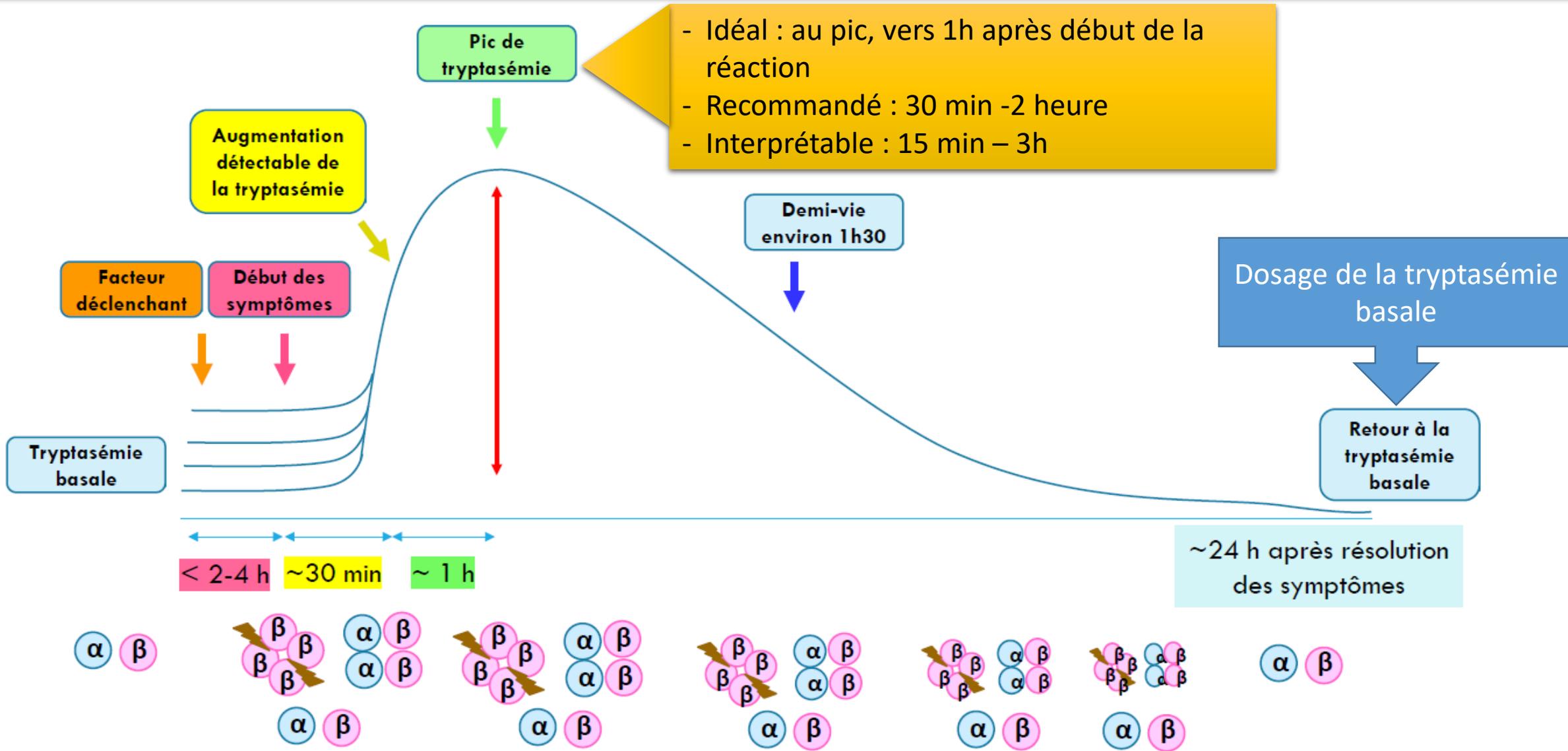
- Amoxicilline (c6)
- Ampicilline (c5)
- Cefaclor (c7)
- Pénicilline G (c1)
- Pénicilline V (c2)

Bonne VPP, mauvaise VPN



Pas de trousse d'urgence pour le RAD

DOSAGE DE LA TRYPTASE



- Idéal : au pic, vers 1h après début de la réaction
- Recommandé : 30 min - 2 heure
- Interprétable : 15 min - 3h

Adapté d'après Levi-Schaffer F et al, J Allergy Clin Immunol 2022

Dosage de la tryptase

- $sAT > (1,2 \times sBT) + 2$
- 50% des sAT sont $< 11.4 \mu\text{g/L}$
- ➔ Des concentrations de tryptase sérique apparemment normales n'excluent pas la survenue d'une réaction anaphylactique 
- Une évolution de la concentration de tryptase ($sAT-sBT$) $\geq 20\%$ au taux $sBT + 2 \mu\text{g/L}$ suggère une activation des mastocytes

Weiler C et al, *J Allergy Clin Immunol* 2019
Valent P et al, *Int Arch Allergy Immunol* 2019
Muraro A et al, *Anaphylaxis Guidelines, Allergy* 2022

Interprétation :

- $> 20 \mu\text{g/L}$: critère diagnostique pour une mastocytose
 - $> 11,4 \mu\text{g/L}$: évocateur de pathologie mastocytaire clonale en l'absence de facteurs majeurs d'augmentation de la sBT (SMD, IRC)
 - $> 8 \mu\text{g/L}$: possiblement évocateur de pathologies mastocytaires
 - $> 6,5 \mu\text{g/L}$ « zone grise » ➔ chercher les « **red flags** »
 - Histoire clinique et/ou examen clinique évocateur de pathologie mastocytaire
 - Membre de la famille avec $sBT > 8 \mu\text{g/L}$
- 

RÉACTION D'HYPERSENSIBILITÉ A UNE PÉNICILLINE

Type I (Allergie IgE médiée) → anaphylaxie

Ou

Réaction antérieure sans précisions clinique de la part du patient et du médecin traitant

*Si réaction survenue en hospitalisation, ne pas oublier de **doser la tryptase (30 min-2h)***

Possibilité d'utiliser des carbapénèmes ou de l'aztreonam

Ou

Utilisation d'autres antibiotiques de familles différentes si pertinents

Ou

Utilisation de céphalosporine de 3^{ème}/ 4^{ème} ou 5^{ème} génération en utilisant un protocole de Test de Provocation Oral (TPO) ¹

Si pas d'alternative au médicament ayant causé l'allergie, après avis allergologique et sous surveillance hospitalière : administration du médicament en protocole d'induction de tolérance possible

En milieu hospitalier +++
Charriot d'urgence à proximité

Risque de réaction croisée

en cas d'allergie type 1 aux pénicillines :

- Carbapénèmes : 1 % → *anaphylaxie grade III/IV : évaluation balance bénéfice risque / TPO*
- C3G/C4G : 3%
- C1G/C2G : 7 à 10%

Cas clinique 2 : « Je suis toute rouge, docteur »

- Mme T, 54 ans, traitée depuis 6 jours par amoxicilline pour une sinusite aiguë.
- Depuis 24h, apparition d'un prurit et d'une éruption cutanée qui s'est progressivement étendue à l'ensemble du tronc.
- Aucun signe extracutané



Image : Toxicodermie – EMC – JL Bourrain

Hypersensibilités retardées : rappels

Réaction d'hypersensibilité de Type II à IV = « retardée »

- Type II : Cytotoxicité → Cytopénies médicamenteuses
- Type III : Complexes immuns → maladie sérique, pneumopathie d'hypersensibilité, phénomène d'Arthus, vascularites médicamenteuses
- Type IV : mécanisme cellulaire → Toxidermies (EMP, SJS/NET, PEAG, ...)

Délai : 1 jour à plusieurs semaines

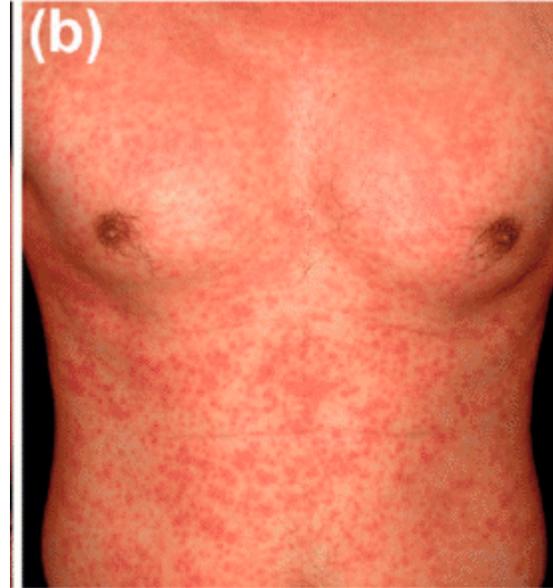


Exanthème maculopapuleux : délai 5 à 21 jours

NET/Lyell/SJS : délai 4 à 28 J



DRESS : délai 14-42 J



PEAG : délai 1-11 J



Sources délai : Urbina, T., Hua, C., Sbidian, E., Ingen-Housz-Oro, S., Duong, T. A., Wolkenstein, P., ... & de Prost, N. (2018). Urgences dermatologiques en réanimation: infections nécrosantes de la peau et des parties molles et toxidermies graves. *Médecine Intensive Réanimation*, 27(5), 461-474.

RÉACTION D'HYPERSENSIBILITÉ A UNE PÉNICILLINE

Hypersensibilité de type II à IV

- maladie sérique,³
- syndrome de Stevens-Johnson,
- nécrolyse épidermique toxique (NET),
- néphrite interstitielle aiguë,
- DRESS syndrome,
- anémie hémolytique,
- fièvre médicamenteuse ...

Il est nécessaire **d'éviter toute la classe des betalactamines**

Pas de protocole d'induction de tolérance possible

dans ce cas

³ En cas de maladie sérique, réintroduction de C3G possible

En cas de cas complexe nécessitant l'utilisation de betalactamines, prendre contact avec un allergologue du CHU² et/ou le service de pharmacovigilance (Dr Gourier, 43062)

TOXIDERMIES : QUEL BILAN COMPLEMENTAIRE

Dans tous les cas :

- NFS, plaquettes
- Bilan hépatique
- Bilan rénal avec BU
- Biopsie cutanée

Pour les exanthèmes maculopapuleux (EMP) :

- sérologie VIH avec antigénémie p24,
- sérologie EBV,
- sérologie et PCR parvovirus B19.
- Si symptômes pulmonaires et catarrhe oculo-nasal chez un sujet non vacciné/schéma incomplet : sérologie et PCR salivaire rougeole.
- Si association à des vésicules palmoplantaires et/ou buccales : PCR entérovirus (gorge ou vésicule)



EMP ~ 90% toxidermies

RÉACTION D'HYPERSENSIBILITÉ A UNE PÉNICILLINE

Hypersensibilité de type II à IV

- maladie sérique,³
- syndrome de Stevens-Johnson,
- nécrolyse épidermique toxique (NET),
- néphrite interstitielle aiguë,
- DRESS syndrome,
- anémie hémolytique,
- fièvre médicamenteuse ...

Il est nécessaire **d'éviter toute la classe des betalactamines**

Pas de protocole d'induction de tolérance possible

dans ce cas

³ En cas de maladie sérique, réintroduction de C3G possible

En cas de cas complexe nécessitant l'utilisation de betalactamines, prendre contact avec un allergologue du CHU² et/ou le service de pharmacovigilance (Dr Gourier, 43062)

TOXIDERMIES : QUEL BILAN COMPLEMENTAIRE

Dans tous les cas :

- NFS, plaquettes, Bilan hépatique, Bilan rénal avec BU
- Biopsie cutanée

Pour les DRESS :

- HHV-6, EBV, CMV : PCR quantitative
- Sérologies hépatites A, B, C
- PCR Mycoplasme, Chlamydia
- Hémocultures
- Sédiment urinaire, protéinurie
- CPK, troponine
- LDH, ferritinémie, triglycéridémie
- Glycémie
- Lipasémie
- Facteurs antinucléaires
- +/- biopsie des adénopathies
- Tout autre examen pour nécessaire orienté par la clinique en fonction des atteintes d'organe

RÉACTION D'HYPERSENSIBILITÉ A UNE PÉNICILLINE

Réactions mineures

« Rash » mineur (= éruption cutanée transitoire non urticarienne)

Ou

Exanthème maculopapuleux « mineur »

Ou

Réaction inconnue, mais patient rapportant une absence d'atteinte muqueuse, de desquamation cutanée, d'atteinte d'organe ou de nécessité d'évaluation médicale



Utiliser une céphalosporine au dosage habituel (sauf si histoire clinique imprécise)

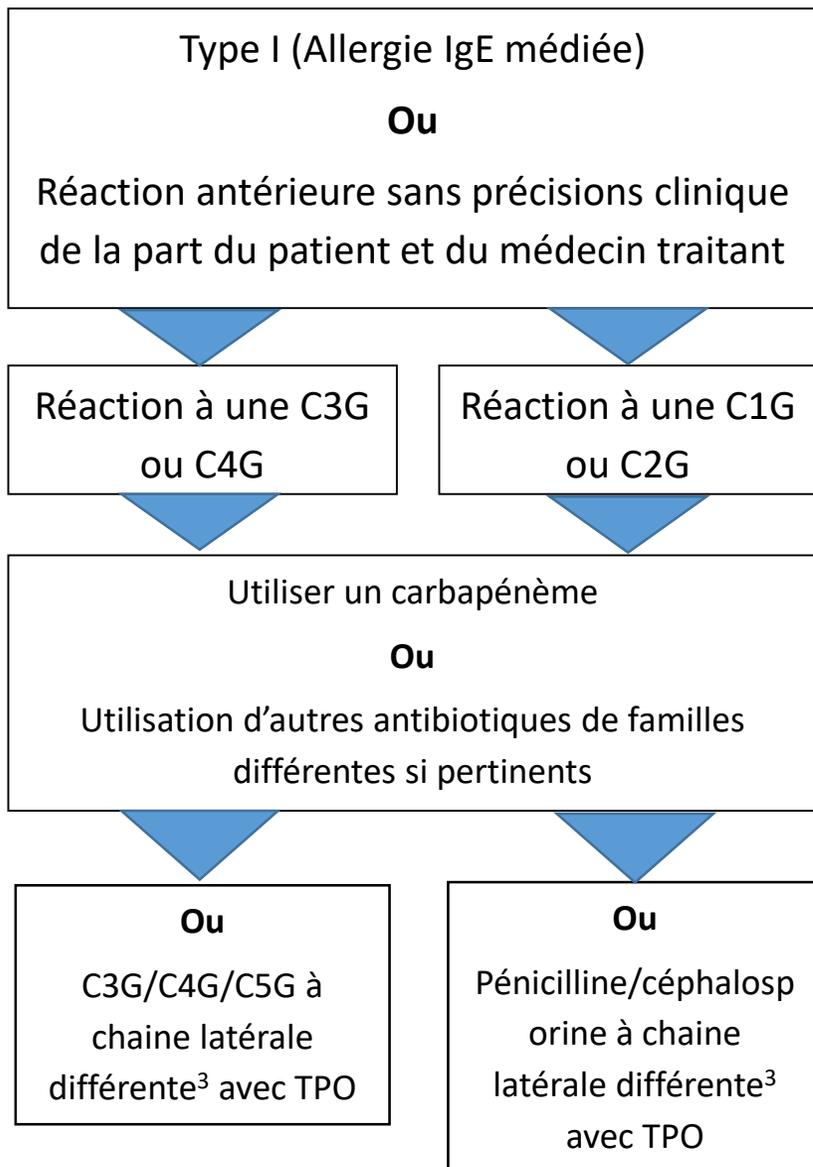
Ou

Utiliser des carbapénèmes ou autres familles d'antibiotiques

Ou

Utiliser une pénicilline en utilisant un protocole de Test de Provocation Oral (TPO)

RÉACTION D'HYPERSENSIBILITÉ A UNE CEPHALOSPORINE



Hypersensibilité de type II à IV

- maladie sérique,³
- syndrome de Stevens-Johnson,
- nécrolyse épidermique toxique (NET),
- néphrite interstitielle aiguë,
- DRESS syndrome,
- anémie hémolytique,
- fièvre médicamenteuse ...

Il est nécessaire **d'éviter toute la classe des betalactamines**

Pas de protocole d'induction de tolérance possible

dans ce cas

En cas de cas complexe nécessitant l'utilisation de betalactamines, prendre contact avec un allergologue et/ou le service de pharmacovigilance

RÉACTION D'HYPERSENSIBILITÉ A UNE CEPHALOSPORINE

Réactions mineures

« Rash » mineur (= éruption cutanée transitoire non urticarienne)

Ou

Exanthème maculopapuleux « mineur »

Ou

Réaction inconnue, mais patient rapportant une absence d'atteinte muqueuse, de desquamation cutanée, d'atteinte d'organe ou de nécessité d'évaluation médicale



Utiliser une céphalosporine de génération différente et de chaîne latérale différente au dosage habituel (sauf si histoire clinique imprécise)

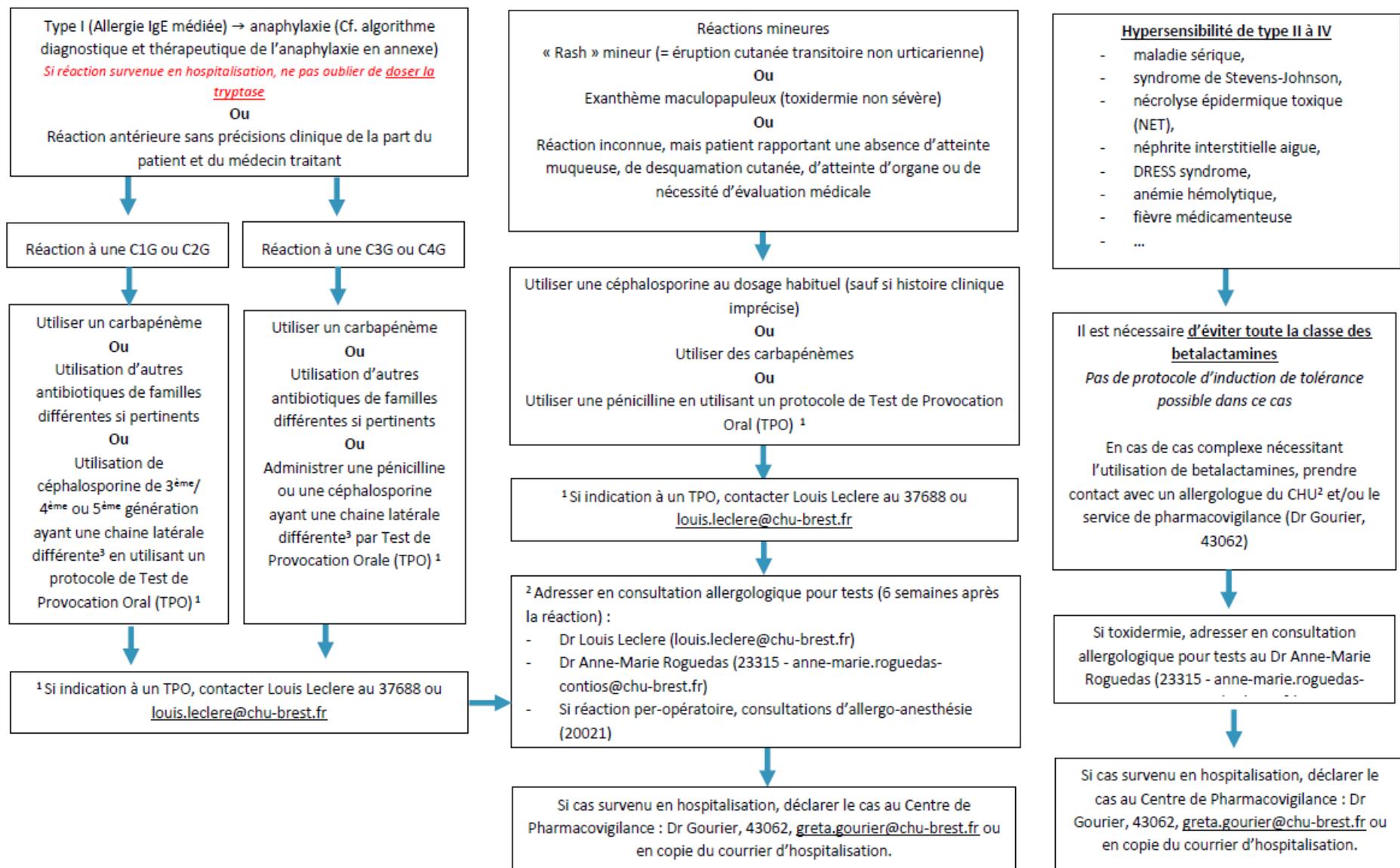
Ou

Utiliser des carbapénèmes ou autres famille d'antibiotique

Ou

Utiliser une pénicilline en utilisant un protocole de Test de Provocation Oral (TPO)

REACTION D'HYPERSENSIBILITE A UNE CEPHALOSPORINE



| | Cefazolin (1 st) | Cefaclor (2 nd) | Cefadroxil (1 st) | Cefamandole (2 nd) | Cefdinir (3 rd) | Cefepime (4 th) | Cefixime (3 rd) | Cefoperazone (3 rd) | Cefotaxime (3 rd) | Cefotetan (2 nd) | Cefoxitin (2 nd) | Cefprozil (2 nd) | Cefuroxime (2 nd) | Cefuroxime (3 rd) | Ceftriaxone (3 rd) | Cefuroxime (2 nd) | Cephalexin (1 st) | Cephalexin (1 st) | Cephadrine (1 st) | Cefibuten (3 rd) | Ceftaroline (5 th) | Amoxicillin | Ampicillin | Penicillin G | Aztreonam |
|---------------------------------|------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|--------------------------------|-------------|------------|--------------|-----------|
| Cefazolin (1 st) | . | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cefaclor (2 nd) | | . | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cefadroxil (1 st) | | | . | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cefamandole (2 nd) | | | | . | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cefdinir (3 rd) | | | | | . | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cefepime (4 th) | | | | | | . | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cefixime (3 rd) | | | | | | | . | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cefoperazone (3 rd) | | | | | | | | . | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cefotaxime (3 rd) | | | | | | | | | . | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cefotetan (2 nd) | | | | | | | | | | . | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cefoxitin (2 nd) | | | | | | | | | | | . | | | | | | | | | | | | | | |
| Cefprozil (2 nd) | | | | | | | | | | | | . | | | | | | | | | | | | | |
| Cefuroxime (2 nd) | | | | | | | | | | | | | . | | | | | | | | | | | | |
| Cefuroxime (3 rd) | | | | | | | | | | | | | | . | | | | | | | | | | | |
| Ceftriaxone (3 rd) | | | | | | | | | | | | | | | . | | | | | | | | | | |
| Cefuroxime (2 nd) | | | | | | | | | | | | | | | | . | | | | | | | | | |
| Cephalexin (1 st) | | | | | | | | | | | | | | | | | . | | | | | | | | |
| Cephalexin (1 st) | | | | | | | | | | | | | | | | | | . | | | | | | | |
| Cephadrine (1 st) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | . | | | | | | |
| Cefibuten (3 rd) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | . | | | | | |
| Ceftaroline (5 th) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | . | | | | |
| Amoxicillin | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | . | | | |
| Ampicillin | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | . | | |
| Penicillin G | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | . | |
| Aztreonam | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | . |

FIGURE 2. Cephalosporin cross-reactivity.⁷⁸ β-Lactam antibiotics can have similar or identical R1 or R2 side chains, which may make cross-reactivity more likely. This matrix indicates either a similar (gray) or an identical (red) side chain. Empty boxes indicate a lack of side-chain similarity.

Source : JACIP 2020 - Broyles, A. D., Banerji, A., Barmettler, S., Biggs, C. M., Blumenthal, K., Brennan, P. J., ... & Castells, M. (2020). Practical guidance for the evaluation and management of drug hypersensitivity: specific drugs. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 8(9), S116-S116.

« Treating through »

- Notion introduite par l'équipe du Dr Trautmann devant des EMP aux ATB
 - Nécessité de poursuivre une ATBthérapie efficace
 - Diagnostic d'EMP non compliqué (pas d'anomalie biologique, pas d'atteinte muqueuse, pas de manifestation clinique évocatrice de toxidermie sévère)
 - B/R évalué en accord avec les patients
- Prudence/surveillance : évolution vers un DRESS syndrome possible
- Etudes complémentaires nécessaires pour savoir si toutes les toxidermies non sévères pourraient bénéficier d'une telle prise en charge

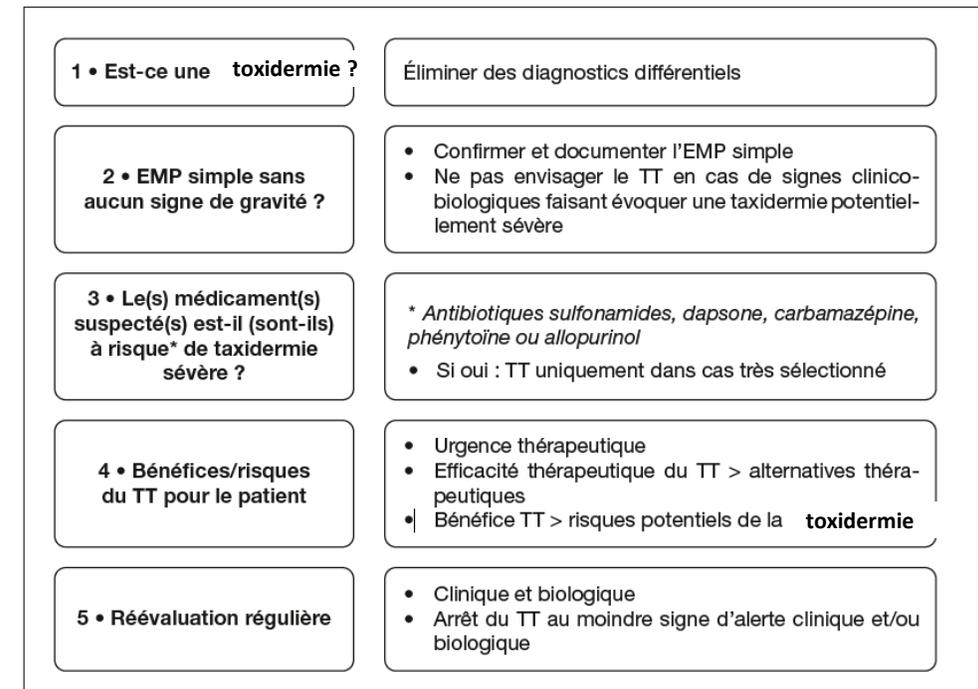


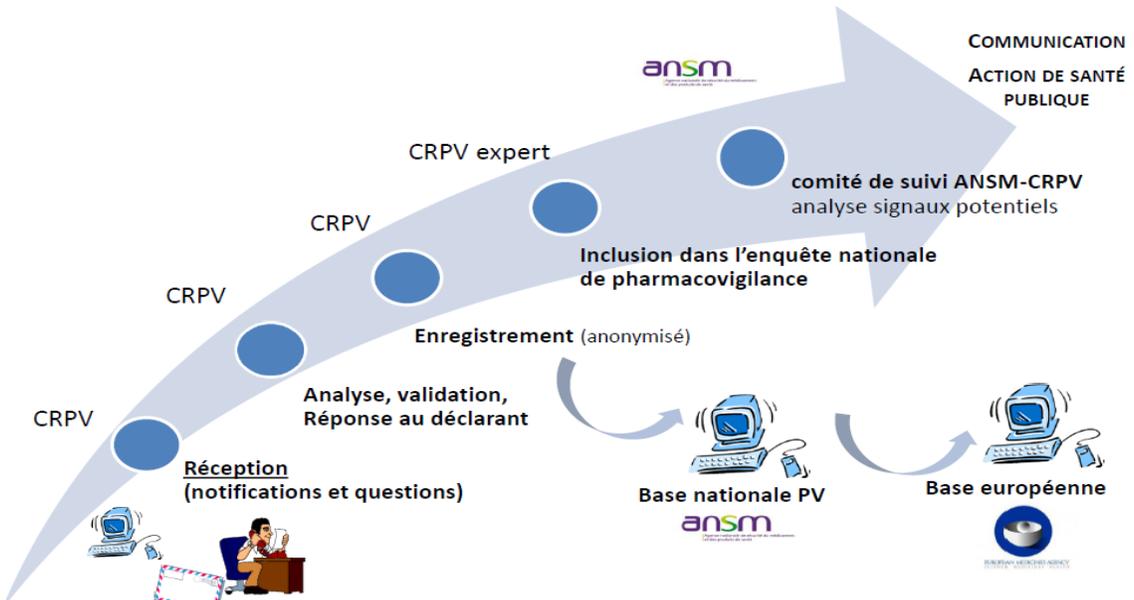
Figure 1. Algorithme décisionnel pour envisager le « treating trough » (TT) dans les exanthèmes non compliqués médicamenteux (adapté de Trubiano *et al.* [19]).



Notification en Pharmacovigilance

- **30 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV)**
- Recueil de chaque cas individuel : **imputabilité du médicament**
 - analyse chronologique, sémiologique, bibliographique
- Enregistrement dans la base nationale de Pharmacovigilance (ANSM)

- signaux potentiels
- alertes de sécurité



Notification en Pharmacovigilance



Permanence téléphonique

- CRPV de Brest (29/56) : 02.98.34.79.75.
- CRPV de Rennes (22/35) : 02.99.28.43.63.

Notifications
et demandes de
renseignements

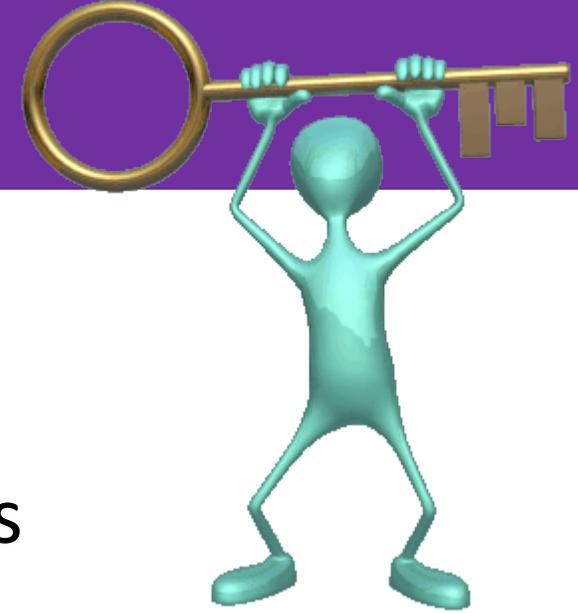


e-mail : crpv.brest@chu-brest.fr / pharmacovigilance@chu-rennes.fr



Portail du Ministère : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>

POINTS CLES



- *Cut off* chronologique du délai **d'1h après la première prise** = élément clinique important
- Ne pas négliger les réactions retardées : possibles toxidermies
- Tryptase : une valeur dans la « norme » de laboratoire ne signifie pas absence d'allergie
 - à comparer à la **tryptase basale**
- HSI de type 1 sans alternative aussi efficace disponible : possibilité de réaliser des administrations en **induction de tolérance**.



Des questions ?

greta.gourier@chu-brest.fr

marie-noelle.osmont@chu-rennes.fr