



# 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 %

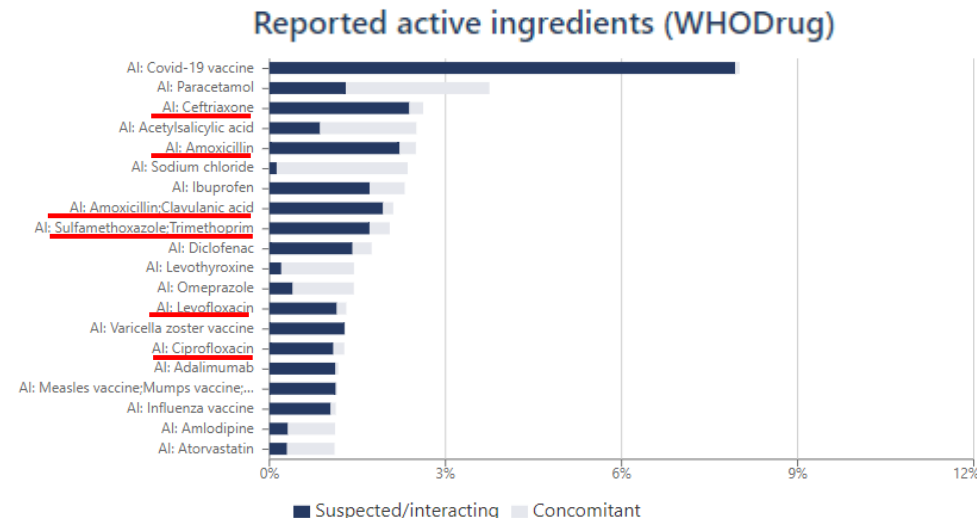
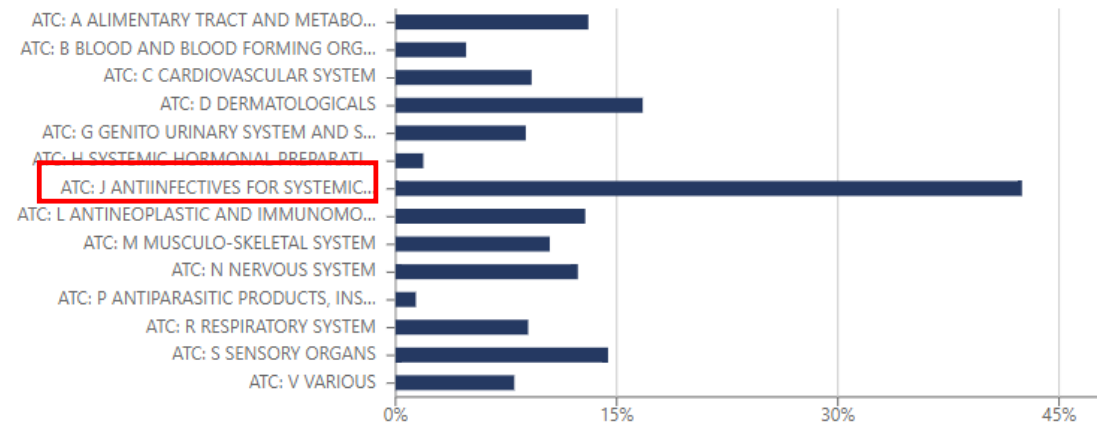
- quinolones, vancomycine, aminosides, tétracyclines : très rares

# 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





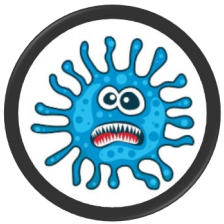


Photo de Prof Marc Larrègue  
© collectionmarclarregue.com, tous droits réservés



Photo de Prof Marc Larrègue  
© collectionmarclarregue.com, tous droits réservés

# 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  $\beta$ -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  $\leq 2$  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  $\leq 2$

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  $\beta$ -Lactam Allergies. *JAMA Netw Open* 2024 ; 7 : e2412313.

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

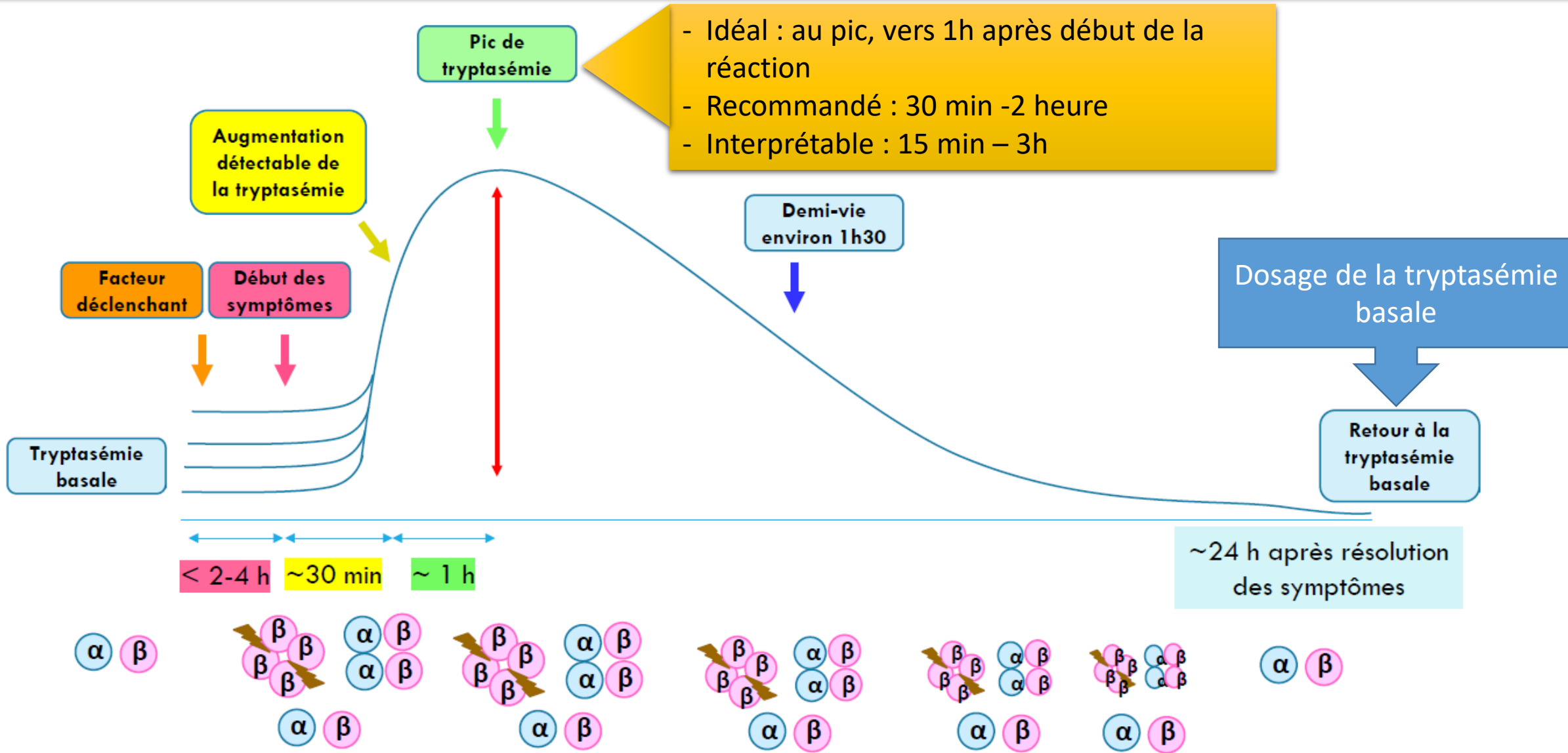
- Amoxicilline (c6)
- Ampicilline (c5)
- Cefaclor (c7)
- Pénicilline G (c1)
- Pénicilline V (c2)

Bonne VPP, mauvaise VPN



Pas de trousse d'urgence pour le RAD

# DOSAGE DE LA TRYPTASE



# 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<sup>ème</sup>/ 4<sup>ème</sup> ou 5<sup>ème</sup> génération en utilisant un protocole de Test de Provocation Oral (TPO) <sup>1</sup>

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



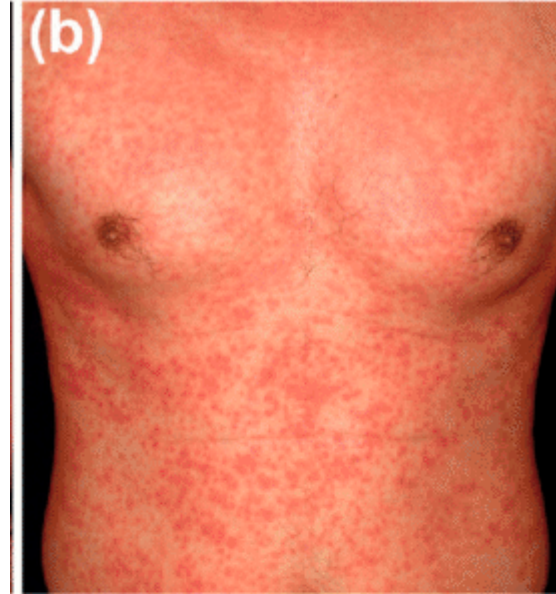
Exanthème maculopapuleux : délai 5 à 21 jours



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,<sup>3</sup>
- 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*

<sup>3</sup> 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 CHU<sup>2</sup> 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,<sup>3</sup>
- syndrome de Stevens-Johnson,
- nécrolyse épidermique toxique (NET),
- néphrite interstitielle aigue,
- 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*

<sup>3</sup> 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 CHU<sup>2</sup> 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)

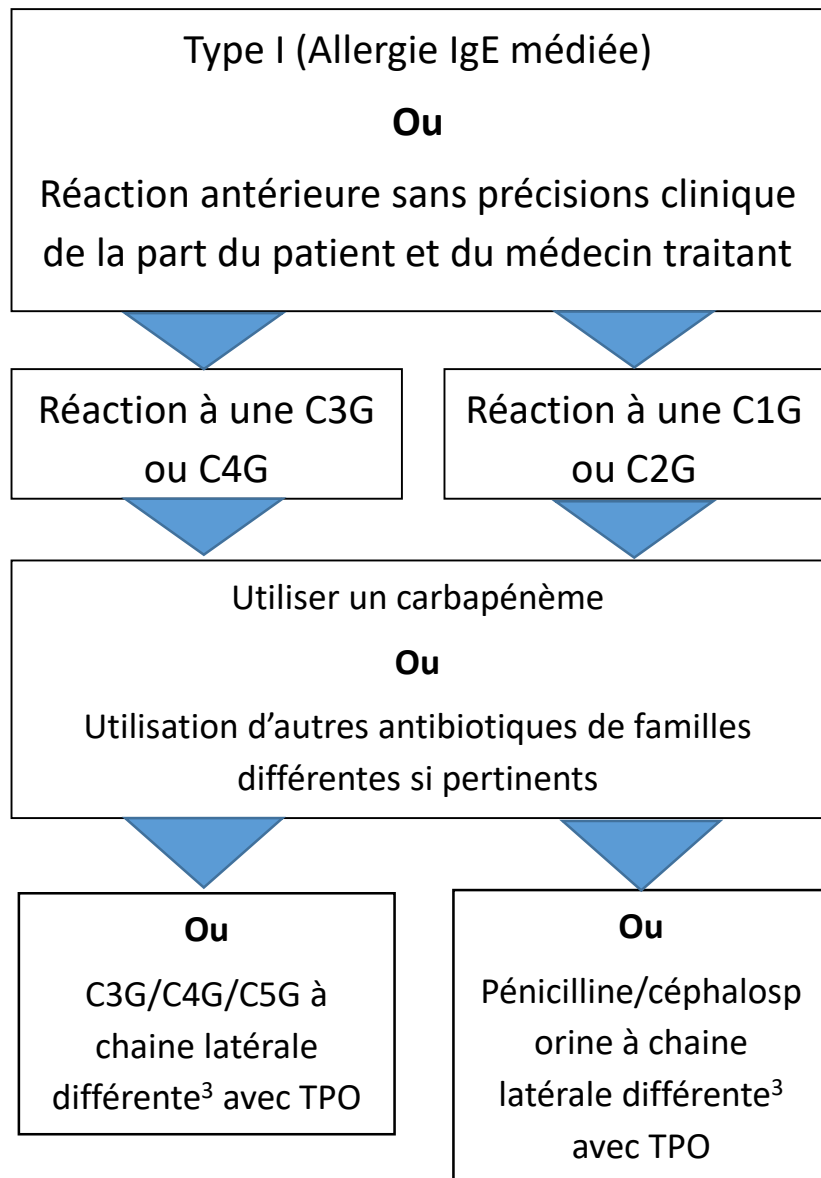
**Ou**

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,<sup>3</sup>
- 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

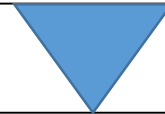
« Rash » mineur (= éruption cutanée transitoire non urticarienne)

**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)

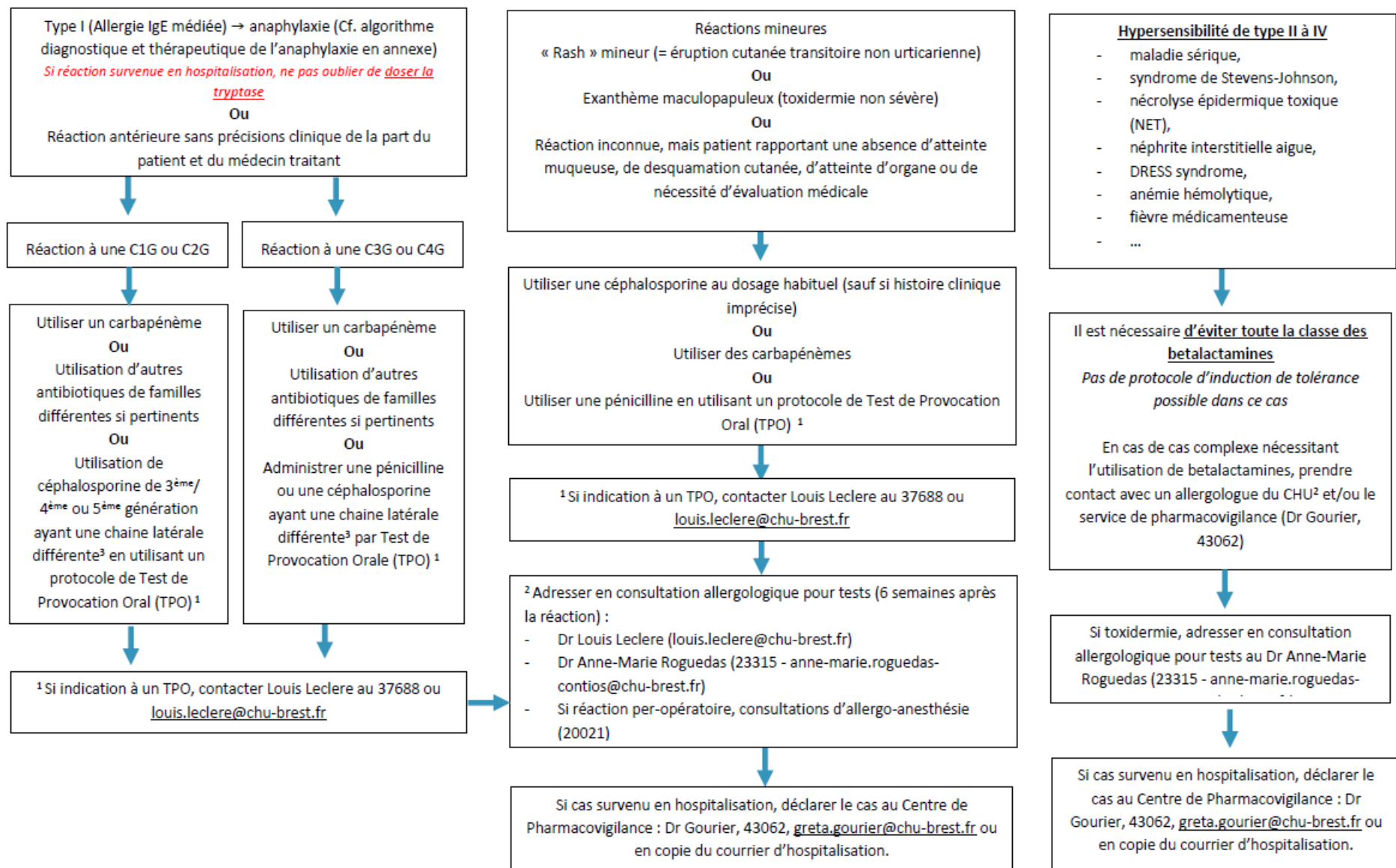
**Ou**

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 <sup>st</sup> )	Cefaclor (2 <sup>nd</sup> )	Cefadroxil (1 <sup>st</sup> )	Cefamandole (2 <sup>nd</sup> )	Cefdinir (3 <sup>rd</sup> )	Cefepime (4 <sup>th</sup> )	Cefixime (3 <sup>rd</sup> )	Cefoperazone (3 <sup>rd</sup> )	Cefotaxime (3 <sup>rd</sup> )	Cefotetan (2 <sup>nd</sup> )	Cefotaxime (3 <sup>rd</sup> )	Cefprozil (2 <sup>nd</sup> )	Ceftazidime (3 <sup>rd</sup> )	Ceftiozone (2nd)	Cefibuten (3 <sup>rd</sup> )	Cefixime (3 <sup>rd</sup> )	Cefuroxime (2 <sup>nd</sup> )	Cefuroxime (2 <sup>nd</sup> )	Cephalexin (1 <sup>st</sup> )	Cephalexin (1 <sup>st</sup> )	Cephadrine (1 <sup>st</sup> )	Cefibuten (3 <sup>rd</sup> )	Ceftaroline (5 <sup>th</sup> )	Amoxicillin	Ampicillin	Penicillin G	Aztreonam	
Cefazolin (1 <sup>st</sup> )	.																											
Cefaclor (2 <sup>nd</sup> )		.																										
Cefadroxil (1 <sup>st</sup> )			.																									
Cefamandole (2 <sup>nd</sup> )				.																								
Cefdinir (3 <sup>rd</sup> )					.																							
Cefepime (4 <sup>th</sup> )						.																						
Cefixime (3 <sup>rd</sup> )							.																					
Cefoperazone (3 <sup>rd</sup> )								.																				
Cefotaxime (3 <sup>rd</sup> )									.																			
Cefotetan (2 <sup>nd</sup> )										.																		
Cefotaxime (3 <sup>rd</sup> )											.																	
Cefprozil (2 <sup>nd</sup> )												.																
Ceftazidime (3 <sup>rd</sup> )													.															
Ceftiozone (2nd)														.														
Cefibuten (3 <sup>rd</sup> )															.													
Cefixime (3 <sup>rd</sup> )																.												
Cefuroxime (2 <sup>nd</sup> )																	.											
Cephalexin (1 <sup>st</sup> )																		.										
Cephadrine (1 <sup>st</sup> )																			.									
Cefibuten (3 <sup>rd</sup> )																												
Ceftaroline (5 <sup>th</sup> )																												
Amoxicillin																												
Ampicillin																												
Penicillin G																												
Aztreonam																												

FIGURE 2. Cephalosporin cross-reactivity.<sup>78</sup> 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

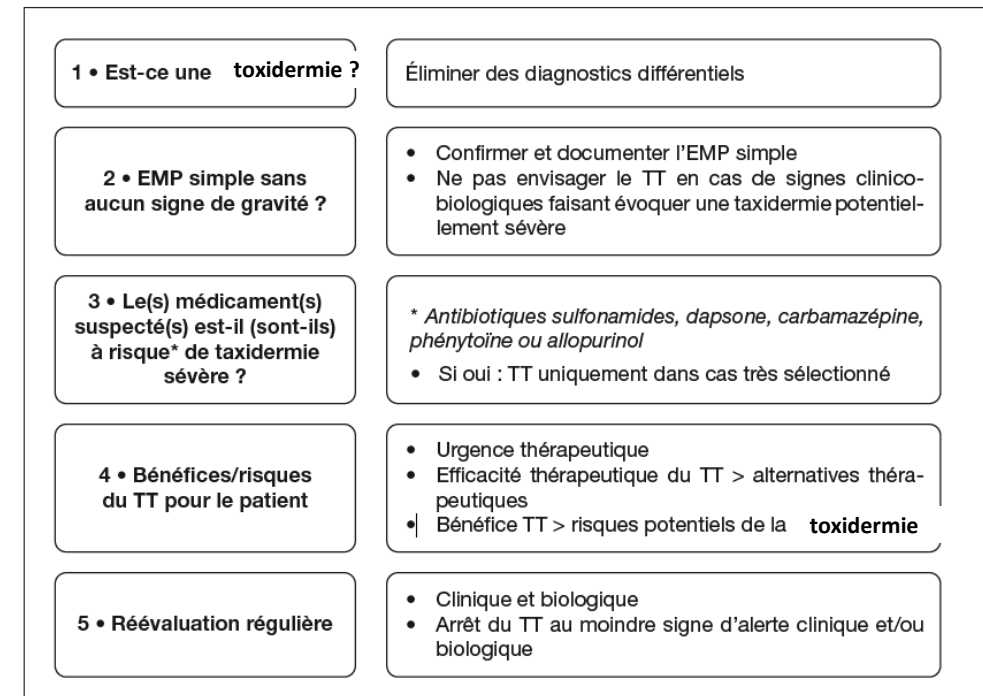


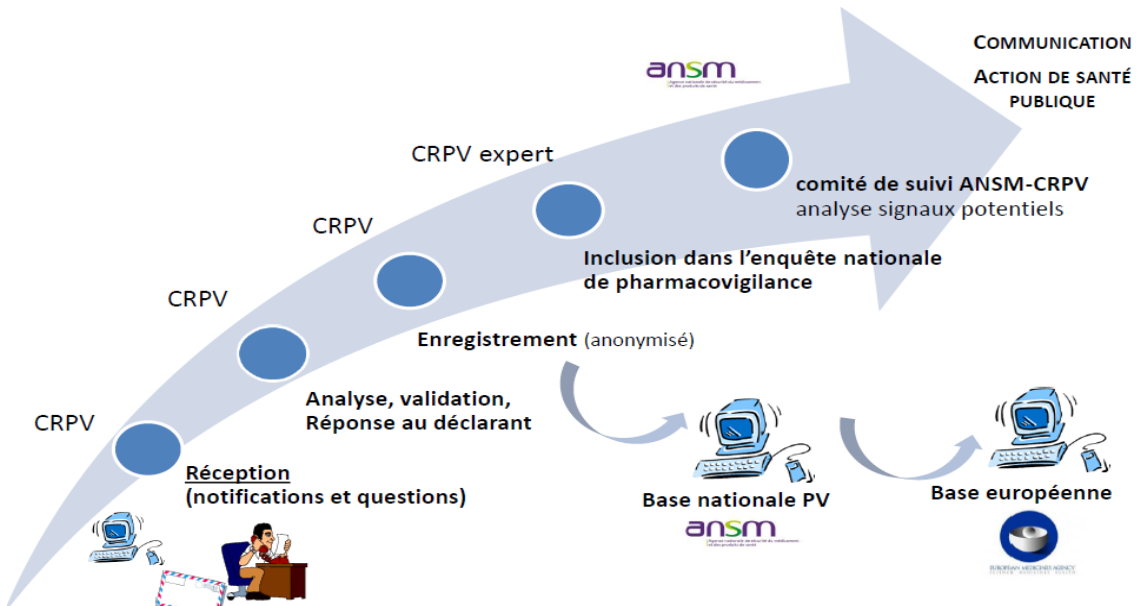
Figure 1. Algorithme décisionnel pour envisager le « treating trough » (TT) dans les exanthèmes non compliqués médicamenteux (adapté de Trubiano *et al.* [19]).



# 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

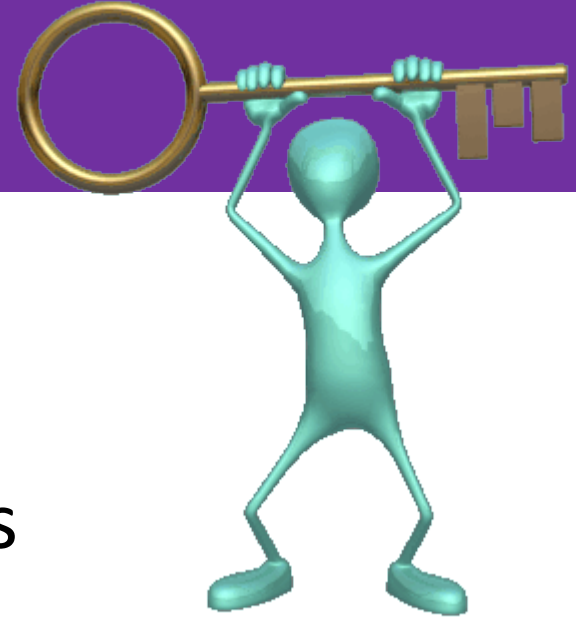


e-mail : [crpv.brest@chu-brest.fr](mailto:crpv.brest@chu-brest.fr) / [pharmacovigilance@chu-rennes.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-rennes.fr)



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](mailto:greta.gourier@chu-brest.fr)

[marie-noelle.osmont@chu-rennes.fr](mailto:marie-noelle.osmont@chu-rennes.fr)