



# Allergies aux bêtalactamines Comment s'en sortir ?

Marie-Noëlle OSMONT, pharmacienne, Centre Régional de  
Pharmacovigilance, Rennes

Greta GOURIER, dermatologue-allergologue, Centre Régional de  
Pharmacovigilance, Brest

# Données épidémiologiques sur les réactions d'hypersensibilité aux antibiotiques

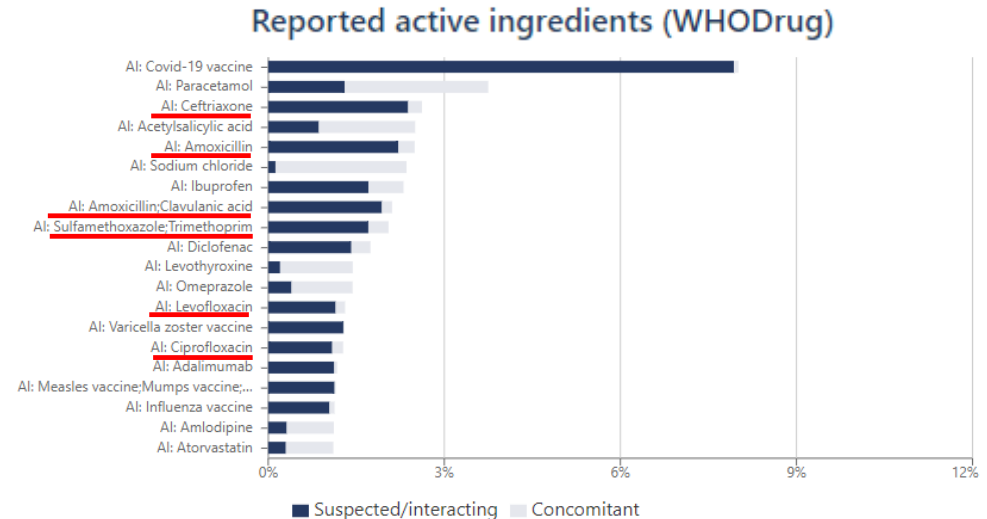
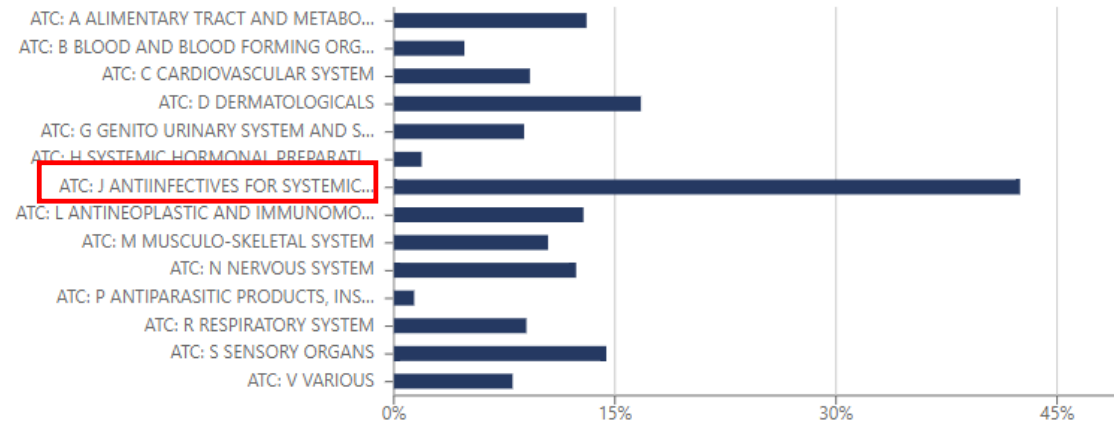
- ≈ 10 % de la population serait étiquetée « allergique aux pénicillines » mais l'allergie vraie est rare (10 à 15 % de ces patients)
- Population pédiatrique
  - 7 à 15 % des enfants rapportant des réactions susceptibles d'évoquer une HS médicamenteuse
  - Médicaments les plus fréquemment incriminés :  
bêtalactamines > antalgiques > antipyrétiques > AINS > ATB autres que les bêtalactamines
  - Prévalence des réactions présumées liées à une HS
    - bêtalactamines : 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%)



# Conduite à tenir en pratique

## Réaction d'hypersensibilité de Type I = « immédiates »

Immunité humorale : activation des mastocytes 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





Images : photothèque Marc Larrègue

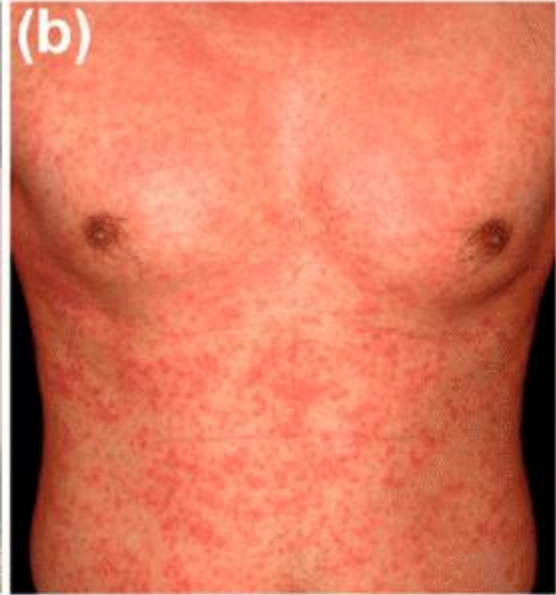
# Conduite à tenir en pratique

## 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





# 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)***

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

# 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%

# 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 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)

# 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

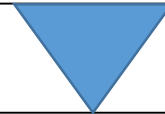
« Rash » mineur (= éruption cutanée transitoire non urticarienne)

**Ou**

Exanthème maculopapuleux

**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)

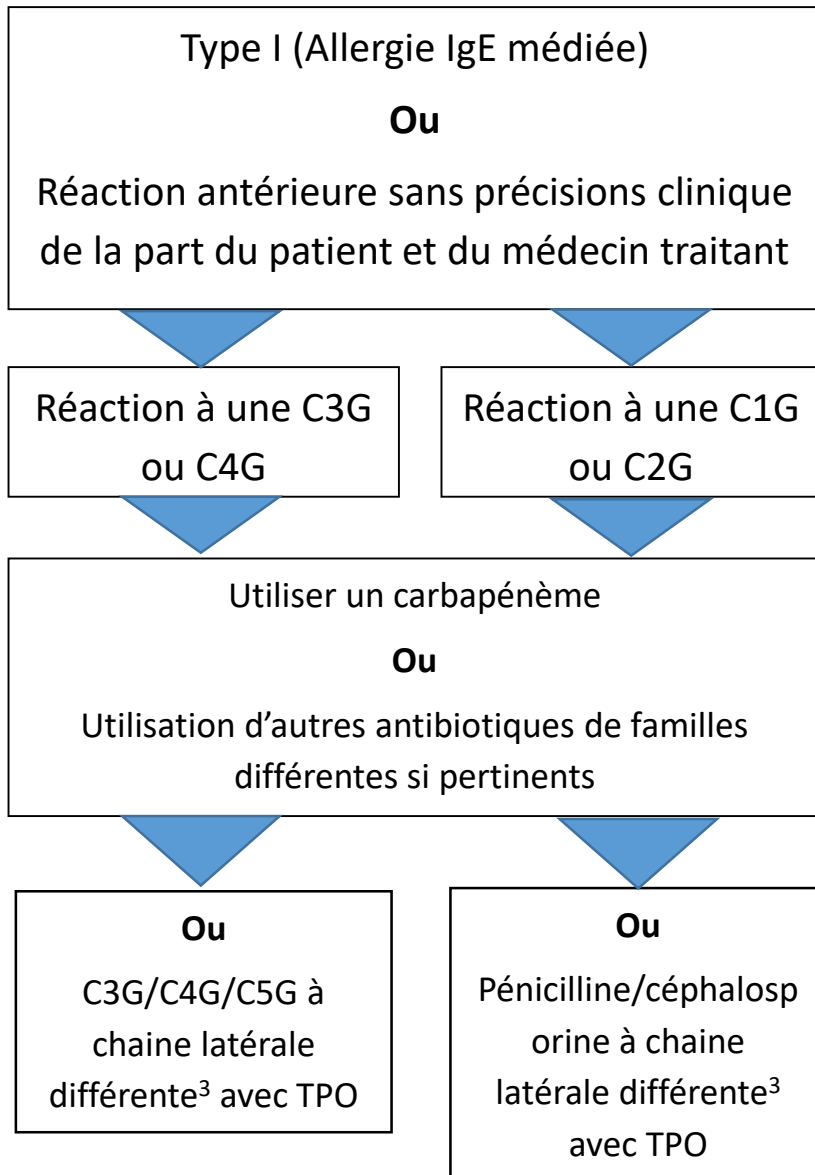
**Ou**

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

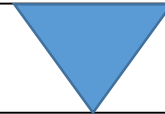
« Rash » mineur (= éruption cutanée transitoire non urticarienne)

**Ou**

Exanthème maculopapuleux

**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)

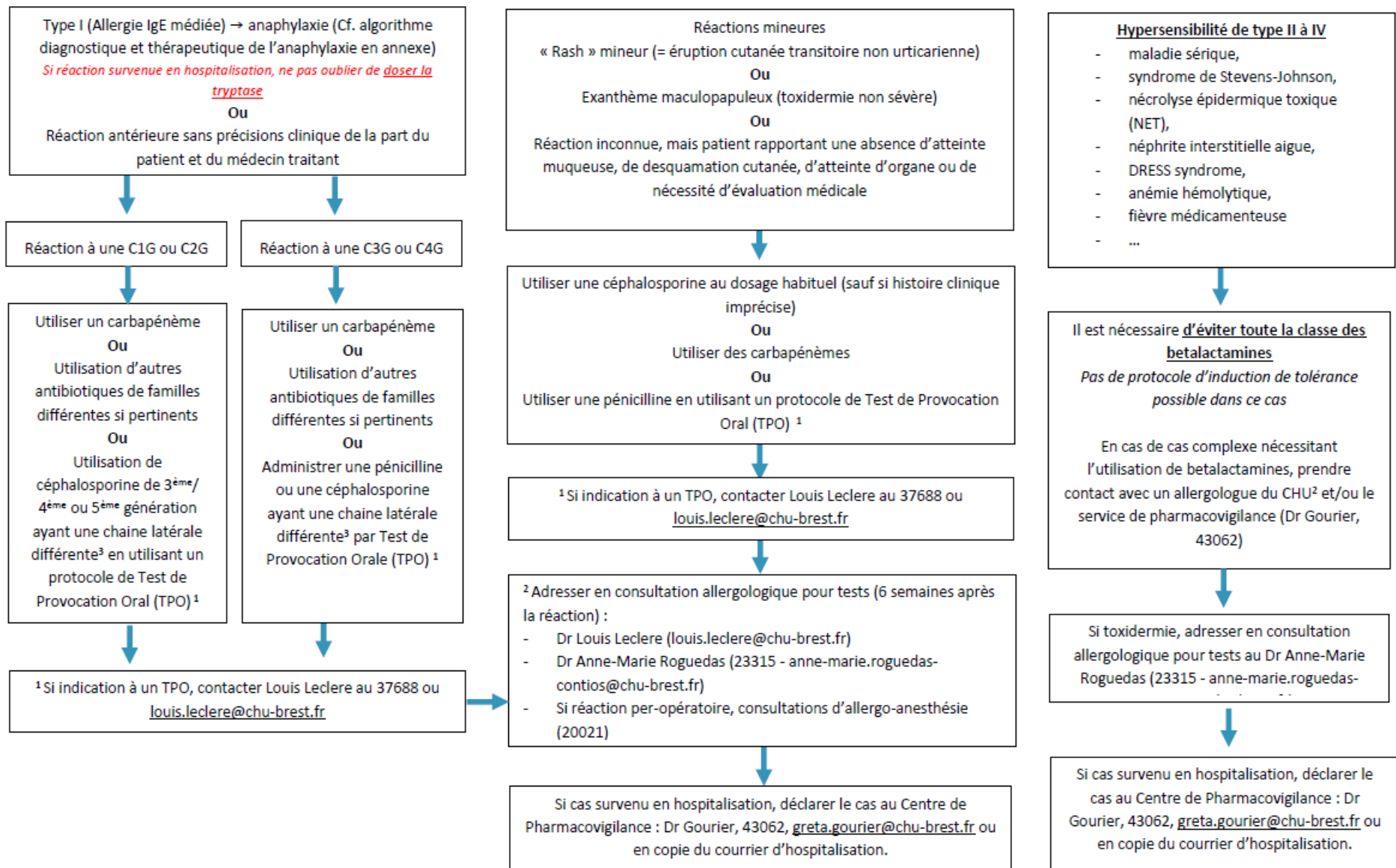
**Ou**

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

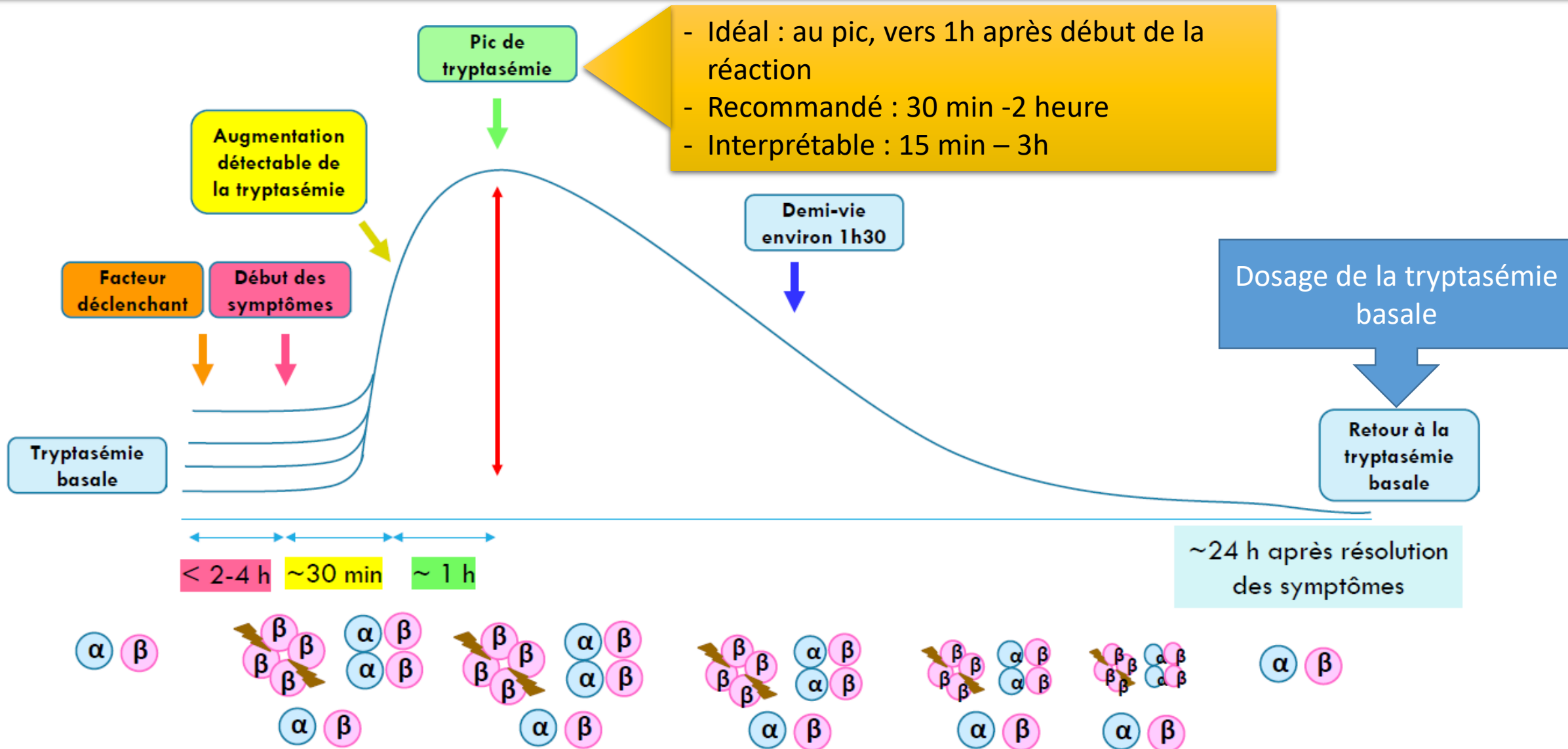


	Cefazolin (1 <sup>st</sup> )	Cefaclor (2 <sup>nd</sup> )	Cefadroxil (1 <sup>st</sup> )	Cefamandole (2 <sup>nd</sup> )	Cefixim (3 <sup>rd</sup> )	Cefepime (4 <sup>th</sup> )	Cefixime (3 <sup>rd</sup> )	Cefoperazone (3 <sup>rd</sup> )	Cefotaxime (3 <sup>rd</sup> )	Cefotaxime (3 <sup>rd</sup> )	Cefotetan (2 <sup>nd</sup> )	Cefprozil (2 <sup>nd</sup> )	Ceftazidime (3 <sup>rd</sup> )	Ceftiozane (2nd)	Ceftibuten (3 <sup>rd</sup> )	Ceftiozime (2 <sup>nd</sup> )	Ceftriaxone (3 <sup>rd</sup> )	Cefuroxime (2 <sup>nd</sup> )	Cephalexin (1 <sup>st</sup> )	Cephadrine (1 <sup>st</sup> )	Cefixim (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> )				-																								
Cefixim (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> )										-																		
Cefprozil (2 <sup>nd</sup> )											-																	
Ceftazidime (3 <sup>rd</sup> )												-																
Ceftiozane (2nd)													-															
Ceftibuten (3 <sup>rd</sup> )														-														
Ceftiozime (2 <sup>nd</sup> )															-													
Ceftriaxone (3 <sup>rd</sup> )																-												
Cefuroxime (2 <sup>nd</sup> )																	-											
Cephalexin (1 <sup>st</sup> )																		-										
Cephadrine (1 <sup>st</sup> )																			-									
Cefixim (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), S16-S116.

# 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  $sBT > 8 \mu\text{g/L}$

# 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

<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"/> <b>2 points</b>
<b>A</b>	Anaphylaxis or angioedema	<input type="checkbox"/> <b>2 points</b>
	OR	
<b>S</b>	Severe cutaneous adverse reaction <sup>b</sup>	
<b>T</b>	Treatment required for reaction <sup>a</sup>	<input type="checkbox"/> <b>1 point</b>
		<hr/> <input type="checkbox"/> <b>Total points</b>
<b>Interpretation</b>		
<b>Points</b>		
<b>0</b>	<b>Very low risk</b> of positive penicillin allergy test <1% (<1 in 100 patients reporting penicillin allergy)	
<b>1-2</b>	<b>Low risk</b> of positive penicillin allergy test 5% (1 in 20 patients)	
<b>3</b>	<b>Moderate risk</b> of positive penicillin allergy test 20% (1 in 5 patients)	
<b>4-5</b>	<b>High risk</b> of positive penicillin allergy test 50% (1 in 2 patients)	

# Tests de provocation orale

- Réalisé après le bilan allergologique (sauf si urgence à réintroduire : TPO molécule alternative possible)
- Faible risque (réaction non grave) > 6h : 1/10<sup>ème</sup> dose puis pleine dose
- HSI < 1h : placebo, 1/100<sup>ème</sup>, 1/10<sup>ème</sup> puis pleine dose
- Sous surveillance hospitalière
- Avec chariot d'urgence

# 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

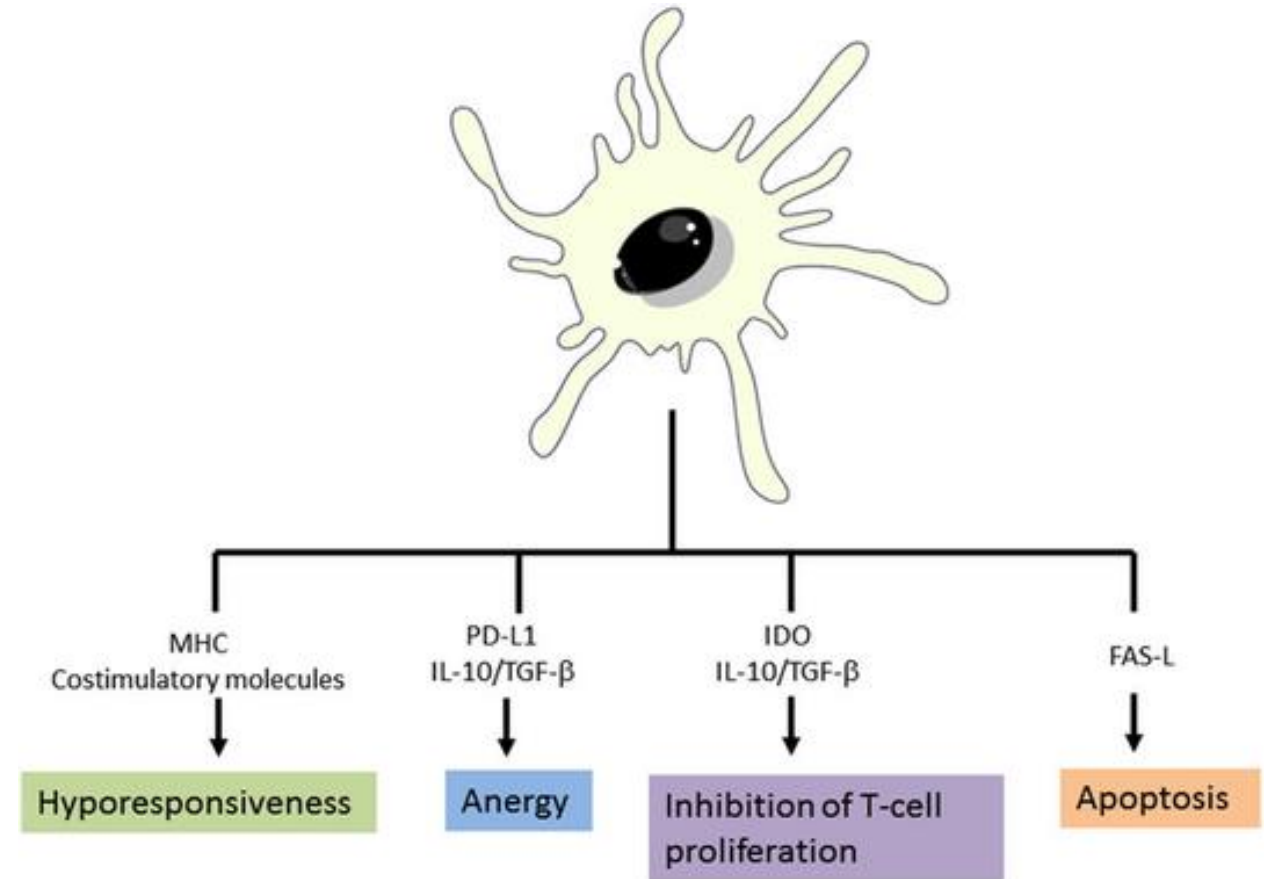


## TEST DE REINTRODUCTION ORALE

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

# Induction de tolérance

- HSI allergique (type I)
- Pas d'alternative aussi efficace que la molécule responsable de l'allergie
- Nombreux protocoles publiés, pour diverses classes d'antibiotiques
- HSR : quelques protocoles publiés, moins bonne tolérance



**TABLE III. Oral penicillin desensitization protocol <sup>\*70</sup>**

Step	Penicillin V (units/mL)	mL	Units	Cumulative dose (units)
1	1,000	0.1	100	100
2	1,000	0.2	200	300
3	1,000	0.4	400	700
4	1,000	0.8	800	1,500
5	1,000	1.6	1,600	3,100
6	1,000	3.2	3,200	6,300
7	1,000	6.4	6,400	12,700
8	10,000	1.2	12,000	24,700
9	10,000	2.4	24,000	48,700
10	10,000	4.8	48,000	96,700
11	80,000	1.0	80,000	176,700
12	80,000	2.0	160,000	336,700
13	80,000	4.0	320,000	656,700
14	80,000	8.0	640,000	1,296,700

\*Fifteen-minute intervals between each step. Cumulative dose is 1.3 million units given over a total of 3h 45 min.

**TABLE IV.** Example of intravenous desensitization protocol for  $\beta$ -lactam dose of 1 g\*<sup>13</sup>

Solution	Volume of diluent (mL)	Drug concentration (mg/mL)	Total drug to be injected into each bottle (mg)		
Solution 1	250	0.04	10		
Solution 2	250	0.4	100		
Solution 3	250	4	1000		

Step	Solution	Rate (mL/h)	Time (min)	Administered dose (mg)	Cumulative dose (mg)
1	1	2	15	0.02	0.02
2	1	5	15	0.05	0.07
3	1	10	15	0.1	0.17
4	1	20	15	0.2	0.37
5	2	5	15	0.5	0.87
6	2	10	15	1	1.87
7	2	20	15	2	3.87
8	2	40	15	4	7.87
9	3	10	15	10	17.87
10	3	20	15	20	37.87
11	3	40	15	40	77.87
12	3	80	172.9	922.13	1000
Total infusion time			337.9 min		

\*Modified with permission from Castells.<sup>71</sup>



# 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

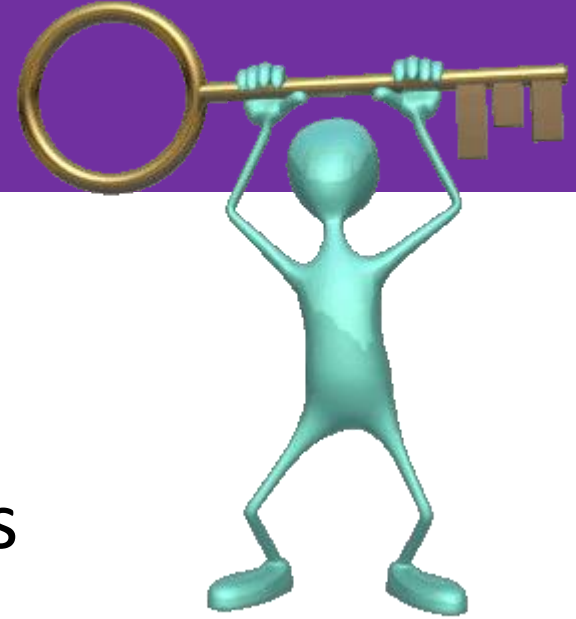


e-mail : [crpv.brest@chu-brest.fr](mailto:crpv.brest@chu-brest.fr) / [pharmacovigilance@chu-rennes.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-rennes.fr)



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)