

Allergie aux antibiotiques

Dr Alexis Bocquet

Service de médecine interne et immunologie clinique

Service d'allergologie



*Diplôme Universitaire de Thérapeutiques Anti-Infectieuses
Université Grenoble Alpes
1^{ère} session – Janvier 2024*

Plan

- Une situation fréquente....
- ...pour un diagnostic beaucoup moins fréquent
- Comment s'en sortir ?
- Derrière l'allergie vraie aux antibiotiques : que faire ?

Une situation fréquente....

Une situation fréquemment rencontrée

Allergies aux médicaments :

- 7,5 à 23,5% des patients hospitalisés se déclarent allergiques à un médicament
- Les + fréquents :
 - Les antibiotiques ++++
 - Les AINS
 - Les médicaments anesthésiques

Allergies aux antibiotiques rapportées par les patients

Rapportées par les patients :

- Bétalactamines dont les pénicillines +++
- Fluoroquinolones
- Sulfamides anti-microbiens
- Macrolides
- Anti-tuberculeux

=> Prévalence : dépend de la fréquence de prescription

Conséquences de l'étiquette d'allergie aux antibiotiques

- Augmentation de la **morbidité-mortalité** hospitalière (décrite essentiellement pour les pénicillines)
 - Augmentation **mortalité**
 - Augmentation **temps d'hospitalisation**
- Augmentation de la prescription d'antibiothérapie de deuxième ligne ou **d'antibiothérapie à spectre plus large**
- Augmentation de la **résistance** des germes aux antibiotiques

Allergie ? Ou Allergies ?

Prise de pénicilline A

Dans les 5 min

- Hypotension artérielle à 60/25 mmHg
- Tachycardie à 46 bpm
- Désaturation à 84% en air

Prise de pénicilline A

Au bout de 5 jours



Allergie ? Ou « Allergie » ?

Prise de doxycycline

Au bout de 5 jours



Prise de doxycycline

Au bout de 5 jours



...pour un diagnostic beaucoup
moins fréquent

Notion d'hypersensibilité

Type of reaction	Mnemonic	Features	Examples	Management
A: Dose-related	Augmented	<ul style="list-style-type: none"> • Common • Related to a pharmacological action of the drug • Predictable • Low mortality 	<ul style="list-style-type: none"> • Toxic effects: Digoxin toxicity; serotonin syndrome with SSRIs • Side effects: Anticholinergic effects of tricyclic antidepressants 	<ul style="list-style-type: none"> • Reduce dose or withhold • Consider effects of concomitant therapy
B: Non-dose-related	Bizarre	<ul style="list-style-type: none"> • Uncommon • Not related to a pharmacological action of the drug • Unpredictable • High mortality 	<ul style="list-style-type: none"> • Immunological reactions: Penicillin hypersensitivity • Idiosyncratic reactions: Acute porphyria Malignant hyperthermia Pseudoallergy (eg, ampicillin rash) 	<ul style="list-style-type: none"> • Withhold and avoid in future
C: Dose-related and time-related	Chronic	<ul style="list-style-type: none"> • Uncommon • Related to the cumulative dose 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression by corticosteroids 	<ul style="list-style-type: none"> • Reduce dose or withhold; withdrawal may have to be prolonged
D: Time-related	Delayed	<ul style="list-style-type: none"> • Uncommon • Usually dose-related • Occurs or becomes apparent some time after the use of the drug 	<ul style="list-style-type: none"> • Teratogenesis (eg, vaginal adenocarcinoma with diethylstilbestrol) • Carcinogenesis • Tardive dyskinesia 	<ul style="list-style-type: none"> • Often intractable
E: Withdrawal	End of use	<ul style="list-style-type: none"> • Uncommon • Occurs soon after withdrawal of the drug 	<ul style="list-style-type: none"> • Opiate withdrawal syndrome • Myocardial ischaemia (β-blocker withdrawal) 	<ul style="list-style-type: none"> • Reintroduce and withdraw slowly
F: Unexpected failure of therapy	Failure	<ul style="list-style-type: none"> • Common • Dose-related • Often caused by drug interactions 	<ul style="list-style-type: none"> • Inadequate dosage of an oral contraceptive, particularly when used with specific enzyme inducers 	<ul style="list-style-type: none"> • Increase dosage • Consider effects of concomitant therapy

15%

Hypersensibilités : 2 types

Selon le mécanisme :

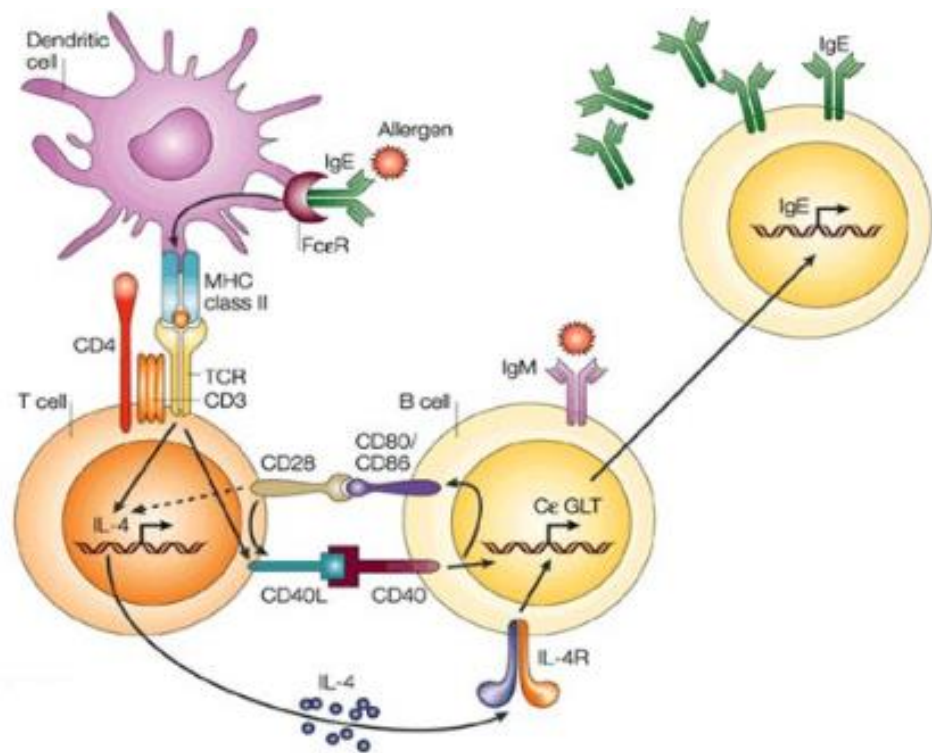
• **Non Allergique (90% des cas)**

- Allergique (10% des cas)

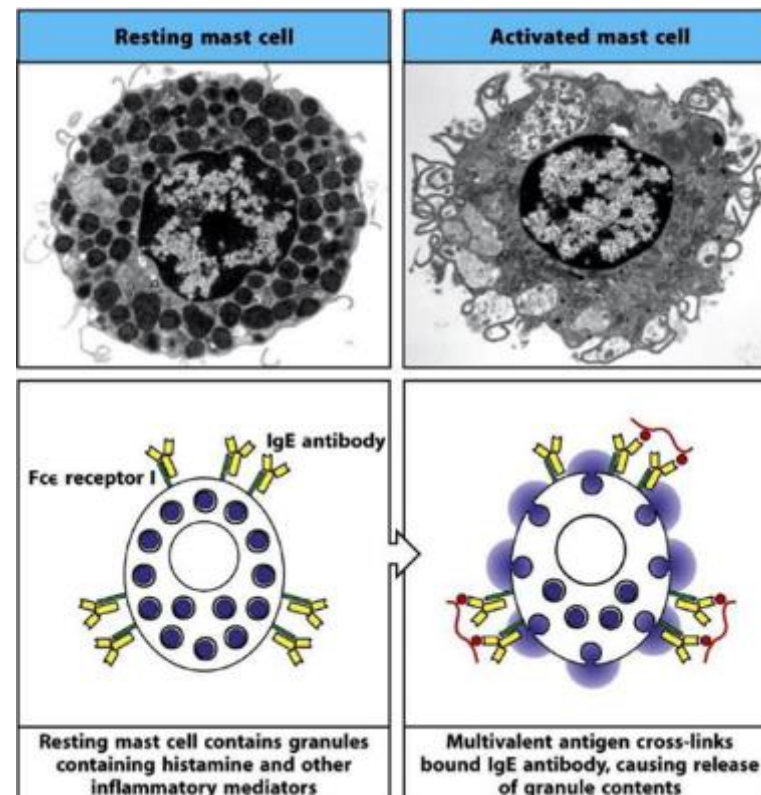
Selon le « timing »

- Immédiate <2h
- Retardée >6h

Hypersensibilité immédiate allergique



Phase de sensibilisation

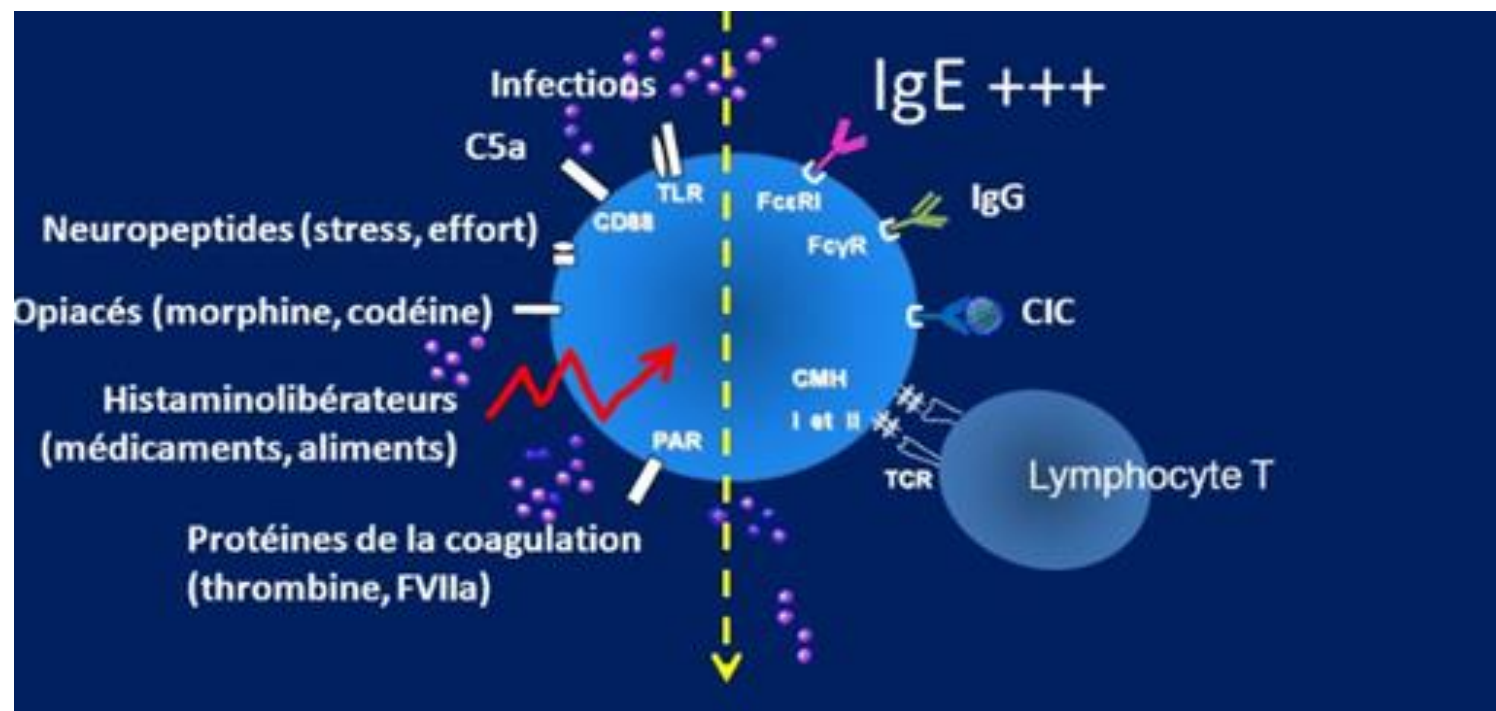


Phase effectrice

Hypersensibilité immédiate allergique grave : anaphylaxie

Tableau 1 Critères de Sampson et al. [3,27]. Une anaphylaxie est probable quand l'une de ces trois situations cliniques apparaît brutalement
1 Installation aiguë (minutes à quelques heures) d'une atteinte cutanéomuqueuse de type urticarienne ^a ET au moins un des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none">• Atteinte respiratoire^b• Hypotension artérielle ou signe de mauvaise perfusion d'organes^c
2 Au moins deux des éléments suivants apparaissant rapidement après exposition à un probable allergène pour ce patient (minutes à quelques heures) : <ul style="list-style-type: none">• Atteinte cutanéomuqueuse^a• Atteinte respiratoire^b• Hypotension artérielle ou signes de mauvaise perfusion d'organes^c• Signes gastro-intestinaux persistants^d (douleurs abdominales, vomissements, etc.)
3 Hypotension artérielle après exposition à un allergène connu pour ce patient (minutes à quelques heures) : <ul style="list-style-type: none">• De 1 mois à 1 an, PAS < 70 mmHg• De 1 à 10 ans, PAS < 70 + (2 × âge) mmHg• De 11 à 17 ans, PAS < 90 mmHg• Adulte, PAS < 90 mmHg ou baisse de plus de 30 % par rapport à sa valeur habituelle
PAS : pression artérielle systolique. ^a Éruption généralisée, prurit, flush, œdème des lèvres, de la langue ou de la luette, etc. ^b Dyspnée, bronchospasme, hypoxémie, stridor, diminution du débit expiratoire de pointe, etc. ^c Syncope, collapsus, hypotonie, incontinence. ^d Le groupe propose d'entendre par « persistant » une symptomatologie encore présente au moment du contact médical.

Hypersensibilité non allergique



Exemple : MRGPRX2 et fluoroquinolones

Des facteurs de confusion

Classification de Ring et Messmer

Grades	Symptômes
I	Signes cutané-muqueux: érythème, urticaire, avec ou sans angioedème
II	Atteinte multiviscérale modérée: signes cutané-muqueux ± hypotension artérielle ± tachycardie ± toux, dyspnée ± signes digestifs
III	Atteinte mono ou multiviscérale sévère: collapsus cardio-vasculaire, tachycardie ou bradycardie ± troubles du rythme cardiaque ± bronchospasme ± signes digestifs Les signes cutané-muqueux peuvent être absents ou n'apparaître qu'au moment de la restauration hémodynamique
IV	Arrêt cardiaque

Souvent pas de l'allergie

(Lancet, 1977)

Hypersensibilités immédiates

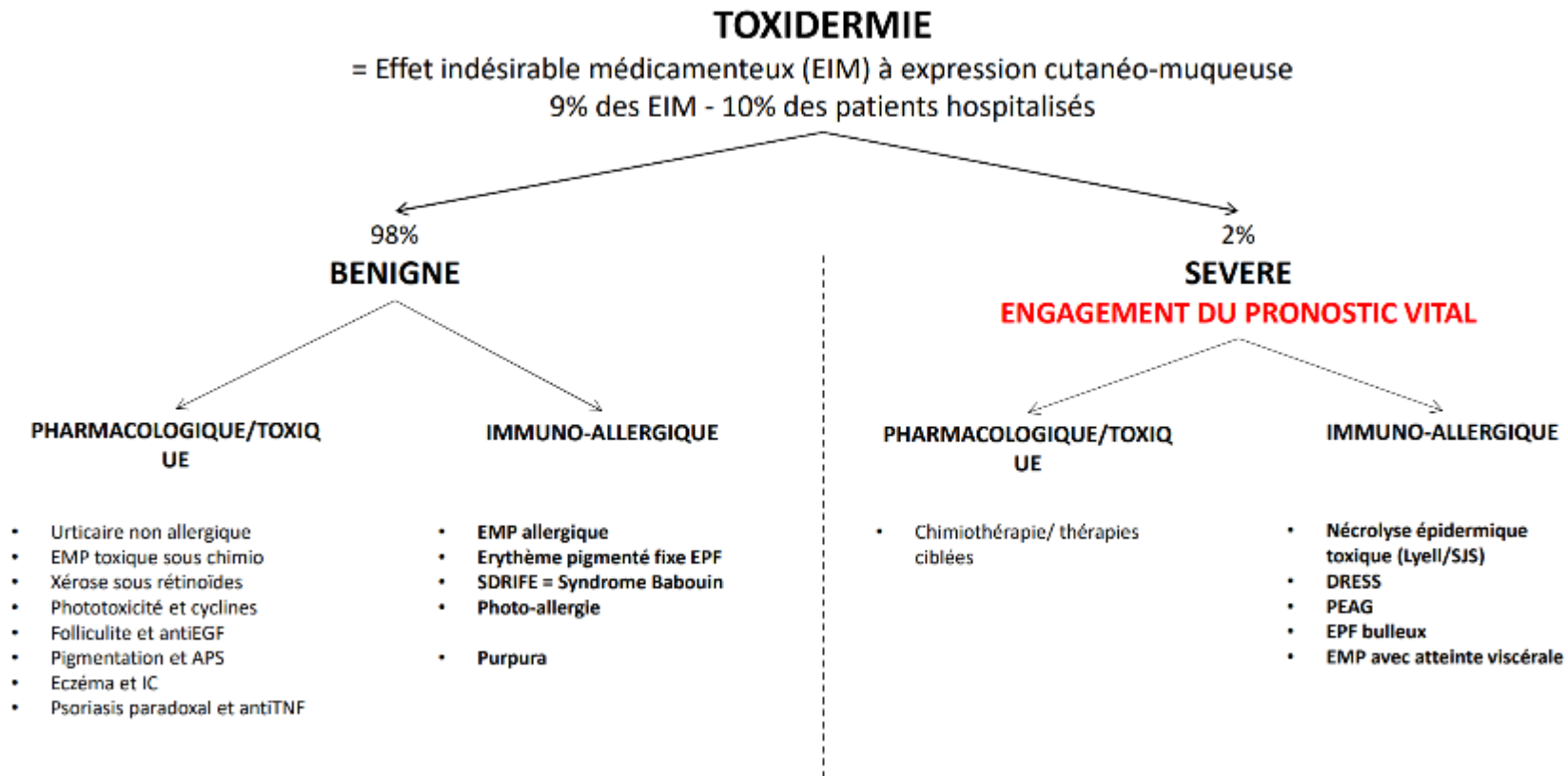
Allergique

- <30 minutes
- Plusieurs organes touchés
- Anaphylaxie
- Exposition antérieure
- Tryptase augmentée/basale ($1,2 \times T_{basale} + 2$)

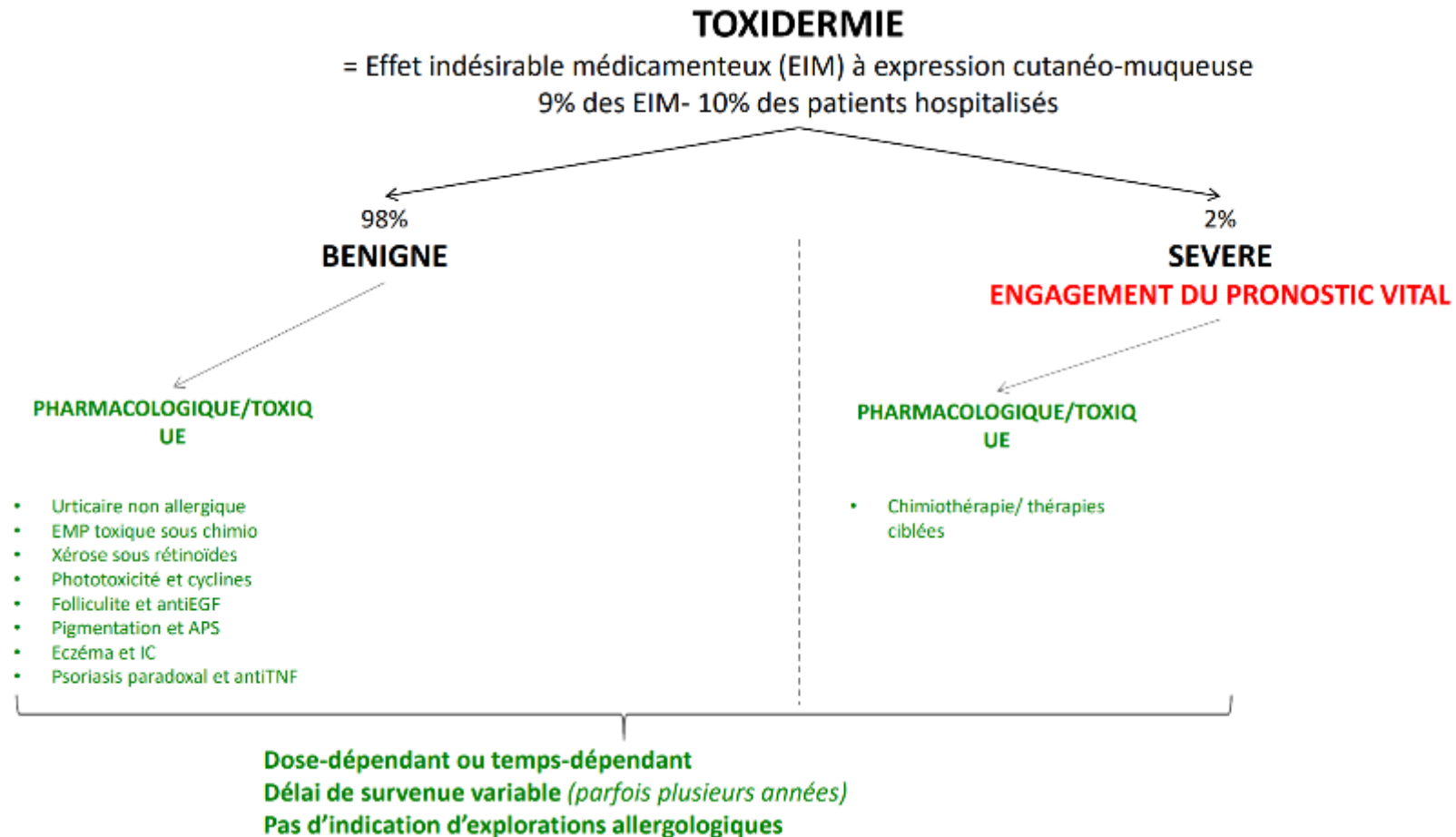
Non allergique

- >30 min
- Naïf de l'antibiotique
- Urticaire profonde (angioedème) ou superficielle isolé
- Un organe atteint, peu spécifique
- Tryptase « normale » en aigue

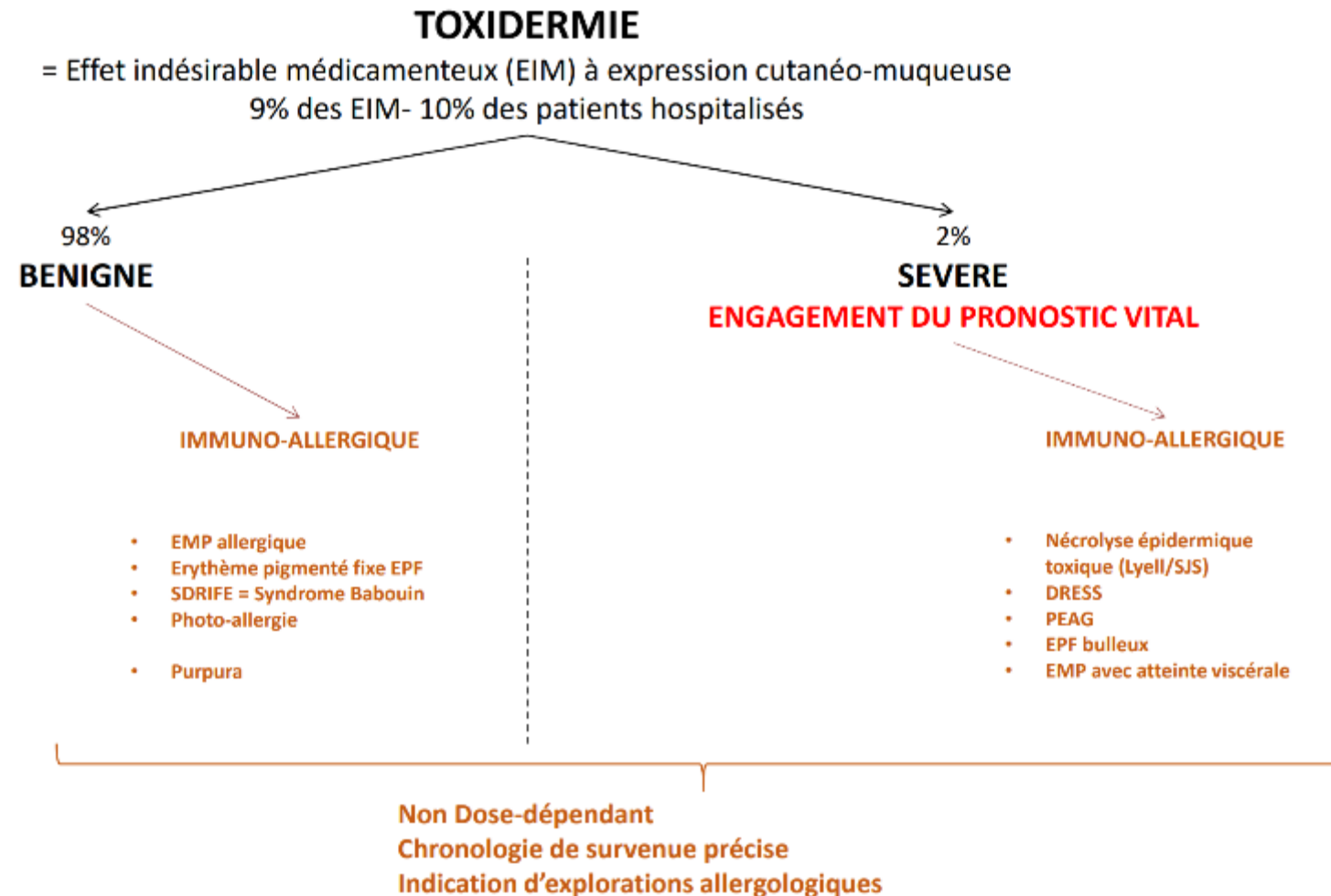
Hypersensibilités retardées = toxidermies



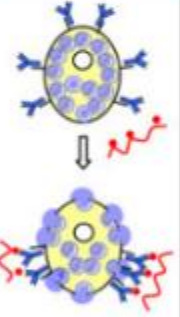
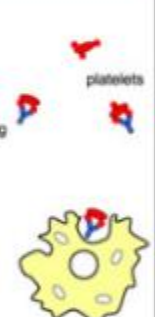
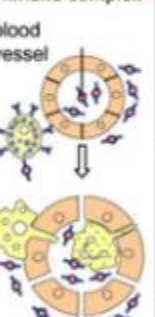
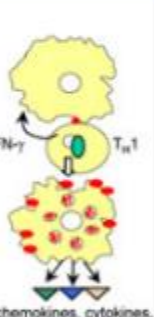
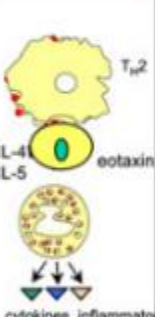
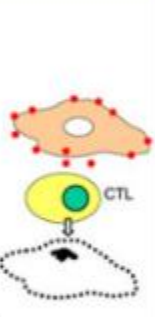
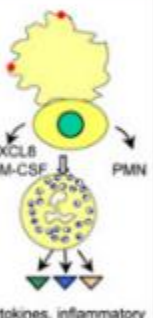
Hypersensibilités retardées = toxidermies



Hypersensibilités retardées = toxidermies



Une physiopathologie différente selon la cellule effectrice

	Type I	Type II	Type III	Type IV a	Type IV b c	Type IV	Type IV d
Immune reactant	IgE	IgG	IgG	IFN γ , TNF α (T $_H$ 1 cells)	IL-5, IL-4/IL-13 (T $_H$ 2 cells)	Perforin/ GranzymeB (CTL)	CXCL-8, IL-17 (?). GM-CSF (T-cells)
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Soluble antigen	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Cell-associated antigen or direct T cell stimulation	Soluble antigen presented by cells or direct T cell stimulation
Effector	Mast-cell activation	FcR $^+$ cells (phagocytes, NK cells)	FcR $^+$ cells Complement	Macrophage activation	Eosinophils	T cells	Neutrophils
							
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Some drug allergies (e.g., penicillin)	Serum sickness, Arthus reaction	Tuberculin reaction contact dermatitis (with IVc)	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis Maculopapular exanthema with eosinophilia	Contact dermatitis Maculopapular and bullous exanthema hepatitis	AGEP Behçet disease

Quelques exemples de toxidermies sévères

NET : Lyell/Steven-Johnson

Signe de Nikolsky positif



**Délai introduction
médicament :**

7 à 21 jours

Médicaments imputables :

Sulfamides antibiotiques,
anticomitéux, allopurinol,
AINS

Traitement :

Arrêt médicament

Symptomatique

Comme les grands brûlés

Pas d'indication aux CTC

NET : Lyell/Steven-Johnson

Signe de Nikolsky positif



Photo Dr B. BenSaid

Prognostic factors	Points
Age > 40 years	1
Tachycardia > 120 bpm	1
Neoplasia	1
Initial detachment > 10%	1
Serum urea > 10 mmol/L	1
Serum bicarbonate < 20mmol/L	1
Blood glucose > 14 mmol/L	1
SCORTEN	Mortality (%)
0-1	3
2	12
3	35
4	58
≥ 5	90

Diagnostic différentiel :
Nécrolyse staphylococcique

Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)



**Délai introduction
médicament :**

Inf à 4 jours

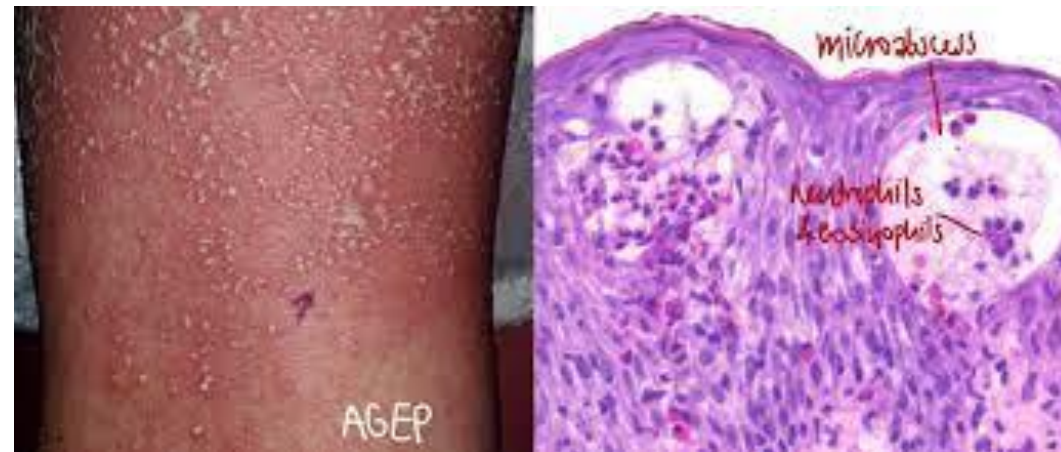
Médicaments imputables :

**Sulfamides antibiotiques,
pénicillines,
pristinamycines,
quinolones**

Traitement :

Arrêt médicament
Dermocorticoïdes forts
Pas d'indication aux CTC
systémiques

Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)



Diagnostic différentiel :
Morsures d'araignées

DRESS



Table III. Diagnostic criteria for drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome

Bocquet et al ¹	RegiSCAR ^{7,2}	J-SCAR ^{7,4}
Cutaneous drug eruption	Acute rash [†]	Maculopapular rash developing >3 weeks after starting offending drug
Hematologic abnormalities	Reaction suspected to be drug-related [†]	Prolonged clinical symptoms after discontinuation of the causative drug
Eosinophils $\geq 1.5 \times 10^9/L$	Hospitalization [†]	Fever $>38^\circ C$
Presence of atypical lymphocytes	Fever $>38^\circ C$ [‡]	Liver abnormalities (ALT >100 U/L) or other organ involvement
Systemic involvement	Enlarged lymph nodes involving ≥ 2 sites [†]	Leukocyte abnormalities (≥ 1)
Adenopathy: lymph nodes ≥ 2 cm in diameter	Involvement of ≥ 1 internal organ [†]	Leukocytosis ($>11 \times 10^9/L$)
Hepatitis with liver transaminases ≥ 2 times normal	Blood count abnormalities [†]	Atypical lymphocytes ($>5\%$)
Interstitial nephritis	Lymphocytes above or below normal limits	Eosinophilia ($>1.5 \times 10^9/L$)
Interstitial pneumonitis	Eosinophils over laboratory limits	Lymphadenopathy
Carditis	Platelets under laboratory limits	HHV-6 reactivation

For Bocquet et al¹ criteria, all 3 criteria are required (1 hematologic and 1 systemic feature required).

DIHS, Drug-induced hypersensitivity syndrome; HHV-6, human herpesvirus-6; J-SCAR, Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reaction; RegiSCAR, European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reaction.

*J-SCAR criteria includes DIHS. Typical DIHS is defined as the presence of all 7 criteria, while atypical DIHS is defined as the presence of the first 5 criteria only.

[†]Necessary criteria for diagnosis according to RegiSCAR.

[‡]Three of these 4 criteria required for diagnosis according to RegiSCAR.

DRESS



**Délai introduction
médicament :**

2 à 6 semaines

Médicaments imputables :

Sulfamides antibiotiques,
anticomitiaux, allopurinol,
minocycline

Traitement :

Arrêt médicament
Dermocorticoïdes forts
CTC systémiques si atteinte
d'un organe vital avec
pronostic en engagé

Diagnostic différentiel :

Sd hyperéosinophiliques
Lymphome épidermotropes
GEPA

Erythème pigmenté fixe (bulleux)



Délai introduction

médicament :

12 à 72 h

Médicaments imputables :

Paracétamol , AINS

Traitement :

Arrêt médicament

Dermocorticoïdes forts

Symptomatique

Exanthème maculo-papuleux avec atteinte viscérale

- Une EMP peut dans moins de 2% des cas être grave par atteinte viscérale
 - = > Traitement comme un DRESS
- Tout **EMP avec éosinophilie** n'est pas un DRESS...
- Discussion des CTC systémiques avec atteinte viscérale grave

Quelques notions importantes : Allergies croisées

- Pénicillines et céphalosporines de 3^{ème} génération : **moins de 2%** des cas
- Pas **d'allergie croisée Céfazoline et Pénicillines**
- Allergie croisées **fluoroquinolones** : entre 2,5% et 30%
- Pas d'allergie croisée entre **macrolides** et **apparentés macrolides**

Comment s'en sortir ?

L'interrogatoire

Véritable **base de l'allergologie médicamenteuse**

Objectif : en déduire une **probabilité d'allergie vraie**

Un peu d'aide pour la probabilité pré-test

Exemple du PEN-FAST

PEN	Penicillin allergy reported by patient	<input type="checkbox"/> <i>If yes, proceed with assessment</i>
F	Five years or less since reaction ^a	<input type="checkbox"/> 2 points
A	Anaphylaxis or angioedema	<input type="checkbox"/> 2 points
S	OR 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)

Tests allergologiques

Délais :

- 4 à 6 semaines après la réaction, 6 mois pour le DRESS

Lieu :

- En milieu hospitalier

Méthodes :

- Tests cutanés à lecture immédiate ou lecture retardée

Contre-indications:

- Patients instables, grossesse (sauf pénicillines)
- Toxidermie grave de type NET

Types de tests

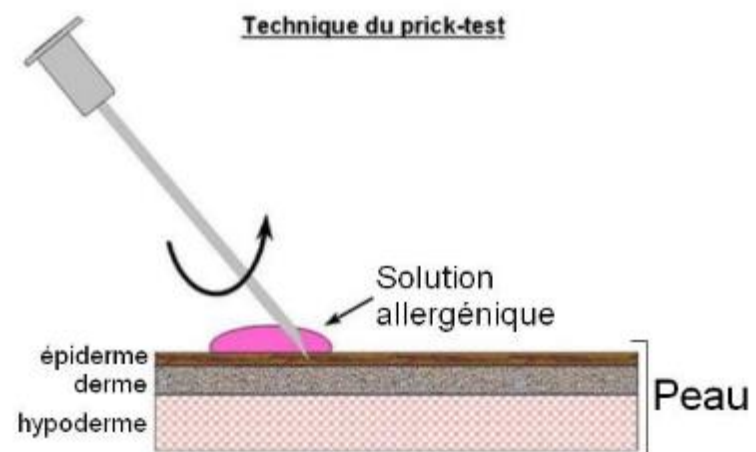
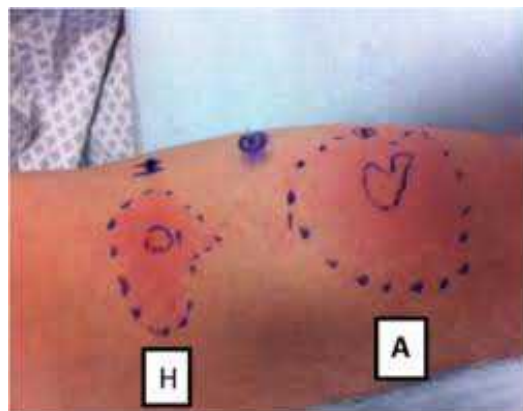
Allergie immédiate

- Lecture immédiate (20 min)
- Prick-test
- Intradermoréaction pour les molécules injectables

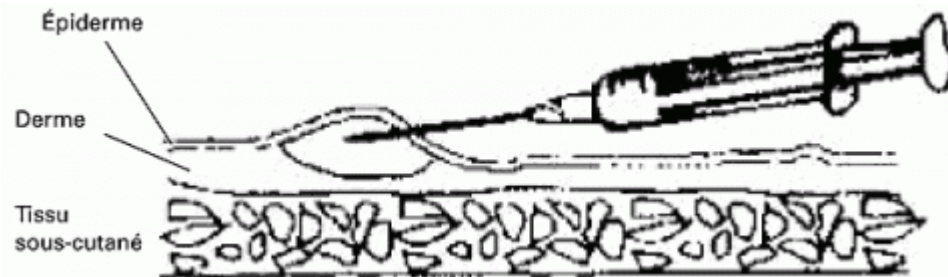
Allergie retardée

- Lecture retardée (48-72h)
- Patch-tests
- Intradermoréaction pour les molécules injectables

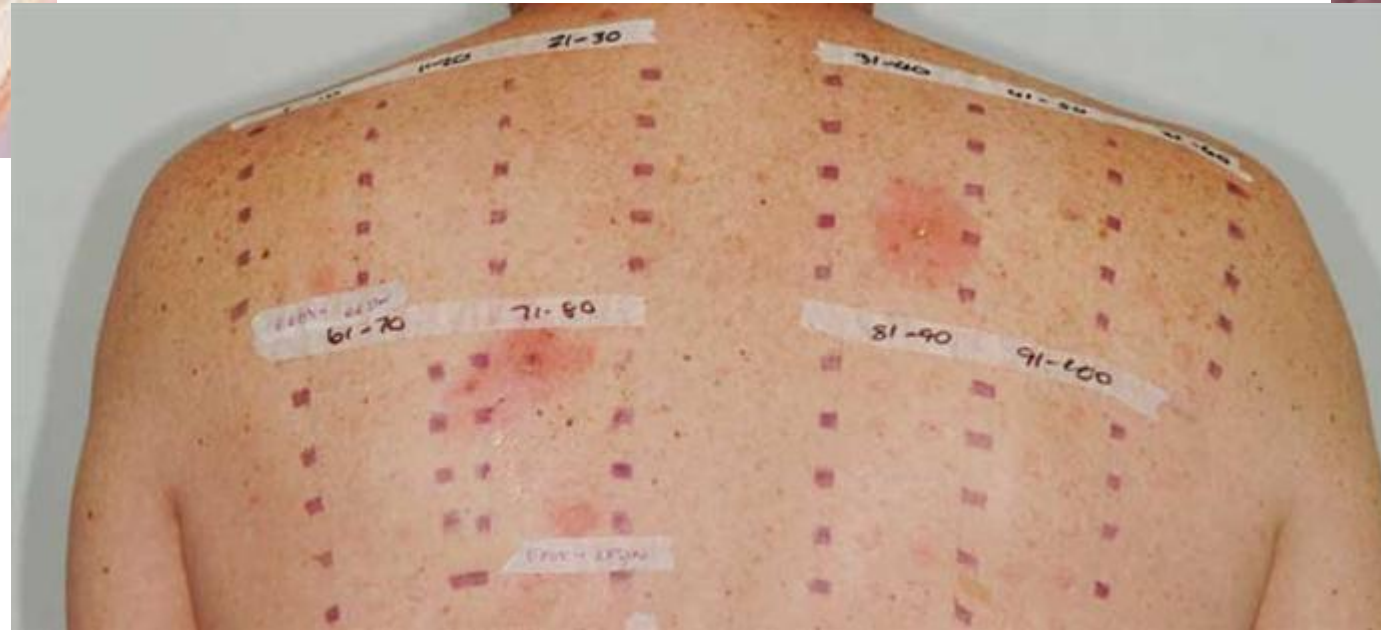
Prick-test



IDR



Patch tests



Si tests cutanés positifs (et histoire clinique compatible)

- **Allergie vraie confirmée**
- Déclaration pharmacovigilance
- **Contre-indication à vie** au médicament
- Carte d'allergie remise au patient
- Poursuite des explorations pour déterminer le profil de **réactivité croisée**

Si tests cutanés négatifs (et pas d'histoire de NET)

Réintroduction en hôpital de jour de la molécule (gold standard)

⇒ Si absence de réaction ou réaction non compatible avec une allergie

Hypersensibilité non allergique (intolérance)

⇒ Si réaction compatible

Hypersensibilité allergique (allergie)

En cas de diagnostic d'hypersensibilité non allergique

Dans la plupart des cas

- **Réassurance du patient** ++++ (pas de risque vital)
- **Autorisation reprise** de la molécule
- Fractionnement de la dose, **prémédication**
Ex : 1 cp/jour d'anti-histaminique de 2nde génération pendant toute la durée de l'antibiothérapie si intolérance cutanée

Derrière l'allergie vraie aux
antibiotiques : que faire ?

Dans 99% des cas, le patient n'est pas allergique à tout

- Il toujours des alternatives dans la classe médicamenteuse sauf rares exceptions
- Les rechercher : consultation, connaissances de la littérature
- Dans d'exceptionnels cas : induction de tolérance

Interactions : allergologues – médecins requérant +++++

Messages importants

95% des réactions « allergiques » ne sont pas des allergies

« allergique à tout, allergique à rien »

Importance de l'interrogatoire : probabilité d'allergie, type d'allergie

Stratification d'un risque

Ne pas surestimer les allergies croisées

C3G-Penicillines moins de 2% des cas

Interactions : allergologues – médecins requérant +++++

Merci pour votre attention



Dr Alexis Bocquet

Service de médecine interne et immunologie clinique

Service d'allergologie

Le 25/01/2024, DU Thérapeutiques anti-infectieuses