

DÉSÉTIQUETER L' « ALLERGIE AUX BÊTA-LACTAMINES » !

Les antibiotiques (ATB) et notamment les **bêta-lactamines**, représentent **40 à 50% des anaphylaxies médicamenteuses**. Cette complication exceptionnelle occasionne souvent des craintes chez les professionnels de santé, notamment chez les patients à l'histoire ancienne et floue.

Les alternatives ATB retenues chez un patient étiqueté allergique aux bêta-lactamines ne sont pas sans conséquence :

- **Efficacité moindre, voire perte de chance**
 - Ex : usage de Vancomycine au lieu d'une pénicilline M pour le traitement des infections sévères à staphylocoque méti-S, sur-risque d'infection du site opératoire
- **Toxicité supérieure**, notamment colite à *Clostridioides difficile*
- **Impact écologique** plus important : utilisation de céphalosporines, fluoroquinolones ou clindamycine.

10% de la population se dit allergique à la pénicilline, mais parmi eux seulement 10% le sont réellement.

Désétiqueter les patients «allergiques» aux bêta-lactamines est donc une action de bon usage des ATB à part entière !

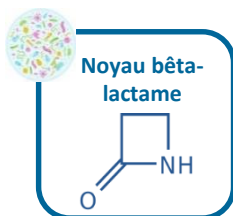
Une étude néo-zélandaise a montré qu'une intervention systématique des pharmaciens auprès de patients hospitalisés étiquetés allergiques à la pénicilline permettait de «désétiqueter» 80% d'entre eux, dont 80% par un simple interrogatoire! ⁽¹⁾

I. MÉCANISMES ET FORMES CLINIQUES

COMPOSITION DES BÊTA-LACTAMINES

Les **bêta-lactamines** sont la plus grande famille d'ATB en nombre de molécules et en volume d'utilisation, à l'hôpital comme en ville.

A partir de leur noyau bêta-lactame, d'autres cycles ou chaînes latérales ont été greffés, individualisant ainsi 4 sous-familles : pénicillines, céphalosporines, monobactames et carbapénèmes.



RÉACTIONS ALLERGIQUES (SELON LA CLASSIFICATION DE GELL & COOMBS)

Parmi les types de réactions allergiques possibles suite à une prise médicamenteuse, on trouve principalement :

• Les réactions de Type I ou immédiates :

- Ces réactions IgE médiées ont lieu **au maximum dans l'heure** qui suit la prise.
- Elles font intervenir l'immunité humorale avec activation des mastocytes et des polynucléaires basophiles.



- Urticaire (caractère mobile et fugace)
- Angioœdème
- Choc anaphylactique
- Troubles digestifs graves
- Manifestations respiratoires (bronchospasmes).

• Les réactions de Type IV ou retardées :

- Ces réactions sont médiées par les lymphocytes T et surviennent **quelques jours à plusieurs semaines** (en moyenne 8 jours) après la prise d'ATB.
- Elles font intervenir l'immunité cellulaire avec activation des monocytes et inflammation éosinophilique. Toute personne peut faire une réaction d'hypersensibilité retardée, même en l'absence de terrain favorisant.



- Rash maculopapuleux (<21j)
- Erythème pigmenté fixe (<2j)
- Pustulose exanthématique aiguë généralisée (<48h)
- Syndrome de Steven Johnson/Lyell (<21j)
- Syndrome de DRESS (<6 semaines).

Les durées entre parenthèses correspondent au délai de survenue par rapport à la prise médicamenteuse.

FACTEURS DE RISQUES

Il existe des facteurs de risques de développer une allergie tels que les maladies chroniques avec exposition fréquente aux ATB, leur prise répétée est plus à risque de réaction qu'un traitement continu.

L'**infection par le VIH** au stade SIDA, le lupus, la mononucléose infectieuse (MNI) ou encore un syndrome d'allergie médicamenteuse multiple sont aussi des facteurs de risques.

Les **femmes** sont également plus touchées que les hommes et le risque semble augmenter avec l'âge.

! L'atopie et les allergies alimentaires ne constituent pas un facteur de risque d'allergies aux médicaments, tout comme les antécédents familiaux d'allergie médicamenteuse.

II. CONDUITE À TENIR

A. Le patient fait une réaction à un antibiotique que vous venez de prescrire ou avez prescrit il y a quelques jours

Un professionnel étant confronté à une symptomatologie suspecte d'être d'origine allergique doit noter scrupuleusement les informations dans le carnet de santé/le dossier patient : molécule, symptômes précis, signes de gravité (prendre des photos) et chronologie (date de début du traitement, date d'apparition des premiers symptômes et durée de la réaction). Il doit contre indiquer temporairement le(s) médicament(s) suspect(s) et adresser rapidement à un allergologue.

Ne pas noter « à la pénicilline » !

RÉACTION IMMÉDIATE

Signes de gravité :

- Troubles respiratoires
- Choc anaphylactique
- Œdème de Quincke

Hospitalisation immédiate

Absence de signes de gravité : arrêt du médicament et **contre-indication temporaire** aux bêta-lactamines.

RÉACTION RETARDÉE

Signes de gravité (évocateurs d'un Lyell, Steven Johnson, PEAG, DRESS) :

- Altération de l'état général
- Fièvre
- Atteinte des muqueuses
- Décollement épidermique

Hospitalisation immédiate

BILAN ALLERGOLOGIQUE

- **Tests cutanés** : **prick-tests** à réaliser entre 6 semaines et 6 mois après la manifestation supposée allergique. Si le prick-test est négatif, on effectuera un **test intra-dermique**.
- **Test oral** : si les deux tests précédents s'avèrent négatifs et en l'absence de signes de gravité lors de la réaction initiale, on effectuera un **Test de Provocation Orale (TPO)**. Ce test se réalise en milieu hospitalier.
- **Dosage des IgE spécifiques** : les IgE sont très peu sensibles mais spécifiques. Dosage intéressant dans le cas des anaphylaxies sévères s'ils sont réalisés dans les 6 premiers mois.

- **Tests cutanés** : **patch-tests** à laisser en place 48h avec lecture à 48h et 96h. Ils sont à réaliser 3 semaines à 3 mois après la réaction. Si le patch-test est négatif, on effectuera un **test intra-dermique** avec lecture retardée à 48 heures.
- **Test oral** : si les deux tests précédents s'avèrent négatifs et en l'absence de signes de gravité lors de la réaction initiale, on effectuera un **Test de Provocation Orale (TPO)**. Ce test se réalise en milieu hospitalier.

Les tests cutanés

Ils peuvent être prescrits par tout médecin mais leur interprétation étant difficile, ces tests doivent obligatoirement être réalisés par un **allergologue**. Le but est de déterminer si le patient présente une **sensibilisation allergique** à un médicament donné. Certains médicaments peuvent rendre les tests faussement négatifs tels que les **anti-histaminiques** pour les réactions immédiates (**à arrêter 5-7j avant les tests**) ou les **immunosuppresseurs** pour les réactions retardées. Les contre-indications sont les réactions de type II ou III.

Les tests n'ont pas d'intérêt prédictif et ne devront pas être demandés pour des antécédents familiaux sans histoire clinique personnelle ou si le patient a pu reprendre la molécule initialement imputable sans réaction. La sensibilité de ces tests est variable en fonction de l'allergène mais la spécificité est plutôt bonne.

B. Le patient déclare avoir des antécédents d'allergie aux bêta-lactamines

Toute occasion est bonne pour revenir sur une étiquette «à la pénicilline» notamment dans le cas d'une histoire ancienne, remontant souvent à l'enfance, sans description précise ...

Si le désétiquetage n'a pu être effectué sur le simple interrogatoire, il faut prévoir une **consultation d'allergologie**.

Six questions clés à poser au patient :

- Quel ATB est concerné ?
- Quelle symptomatologie est retrouvée ?
- Quel est le délai par rapport à la prise ATB ?
- Quand cela a eu lieu ? Dans l'enfance ?
- Y-a-t-il eu prise du même ATB depuis ?
- Un bilan allergologique a-t-il été réalisé ?

Beaucoup de patients qui se disent allergiques ont en réalité présenté des réactions non allergiques (troubles digestifs, mycoses...).

Les réactions aux bêta-lactamines survenues dans la petite enfance (< 10 ans) sont dans la grande majorité des cas des réactions virales ou d'hypersensibilité non allergique.

Si nouvelle prise sans réaction : à désétiqueter !

III. ALLERGIES CROISÉES

Les allergies croisées sont des **allergies à des substances qui se ressemblent chimiquement**. Les bêta-lactamines comportent différents déterminants antigéniques : le cycle commun bêta-lactame, mais aussi les chaînes latérales, expliquant ainsi les réactions croisées entre différentes pénicillines et entre pénicillines et céphalosporines.

Le **tableau ci-joint** (voir QR code) permet de déterminer les ATB à utiliser sans risques d'interactions croisées et ceux qui sont contre-indiqués. Le symbole «*» indique une chaîne latérale ou un déterminant antigène commun entre deux antimicrobiens. Il existe donc un risque d'allergie croisée et l'utilisation sans bilan allergologique préalable n'est pas recommandée.

En cas d'allergie vraie aux pénicillines, le risque d'allergie croisée est de :

- 7 à 10% avec les C1G et C2G
- 3% avec les C3G et C4G
- 1% avec les carbapénèmes.



http://medqual.fr/images/PRO_2018/LA/tableau_allergies_croisees.pdf
source : <https://www.ciass-gaspesie.gouv.qc.ca>

CAS PARTICULIER DE L'ENFANT (2)

Chez le jeune enfant (<10 ans), le principal diagnostic différentiel d'une réaction cutanée suite à une prise d'ATB est une **infection virale**. La démarche diagnostique est identique à celle des adultes mais les vraies allergies sont beaucoup plus rares et les tests cutanés (en particulier les IDR) peuvent être douloureux.

En cas de manifestation **retardée** (délai d'apparition > 1h), **non grave** (éruptions peu étendues, durée brève, absence d'atteinte muqueuse, état non altéré) et survenant dans un contexte de virose possible, un **test de réintroduction orale** peut être réalisé directement, notamment au cabinet.



Test de Réintroduction Orale au cabinet

En pratique...

- À distance de l'épisode infectieux
- Prise unique de pénicilline correspondant à une dose poids
- Surveillance médicale initiale (1h minimum)
- Surveillance à domicile

IV. INDUCTION DE TOLÉRANCE (3)

L'objectif est d'induire une tolérance au médicament sans manifestation clinique secondaire, en diminuant le nombre des récepteurs aux IgE sur les mastocytes.

Ces protocoles seront utiles en cas de nécessité absolue d'utiliser l'ATB auquel le patient est allergique et permettra le plus souvent de traiter l'épisode infectieux. Cependant **la désensibilisation ne guérit pas de l'allergie** : le protocole de désensibilisation devra être refait si le patient nécessite à nouveau cet antibiotique à distance.

LE MOT DE L'EXPERT

Dr Claire Bernier, Dermatologue au CHU de Nantes



La difficulté actuelle réside dans l'«étiquetage» des patients : ni trop, ni trop peu.

Il faut bien retenir les 2 situations réellement à risque de réactions graves :

- **Les allergies immédiates**, à risque anaphylactique, qui se manifestent au niveau cutané par de l'urticaire qui survient dans l'heure qui suit la prise. Ces patients doivent avoir une éviction temporaire des bêta-lactamines et bénéficier d'un bilan allergologique systématique.
- **Les allergies retardées graves (Syndrome de Stevens Johnson/Lyell, Syndrome de DRESS)** dans lesquelles on observera une altération de l'état général, de la fièvre et une atteinte dermatologique sévère avec risque d'atteinte viscérale. Devant toute éruption suspecte de toxidermie toujours rechercher des décollements cutanés, une atteinte des muqueuses et si l'éruption est étendue demander un bilan biologique (NFS, bilan hépatique, bilan rénal avec BU) pour rechercher une hyperéosinophilie et une atteinte viscérale.



Au moindre doute adresser le patient en urgence à un médecin spécialiste.

Dans ces 2 situations, si l'allergie est confirmée, l'antibiotique devra **définitivement être contre-indiqué**.

A l'inverse, on sait désormais que les réactions cutanées en contexte infectieux chez les jeunes enfants sont dans la grande majorité des cas des **hypersensibilités non allergiques** ou des réactions virales et un test de provocation orale peut être proposé à distance, en l'absence bien sûr d'arguments pour une allergie immédiate et de critères de sévérité. Chez les grands enfants ou adultes, même si l'éruption est peu sévère, il faut contre indiquer temporairement les bêta-lactamines et systématiquement adresser le patient pour un bilan allergologique.

Les **tests allergologiques** permettent souvent de préciser le diagnostic mais rien ne remplace l'anamnèse : il est essentiel de bien préciser dans le dossier du patient la date de la réaction, les différents médicaments reçus par le patient, leur date d'introduction, le délai de survenue de la réaction et décrire précisément la sémiologie en prenant si possible des photographies.

En cas d'allergie avérée à une bêta-lactamine, il est rare d'être allergique à toute la famille des bêta-lactamines et le bilan allergologique permettra de préciser les molécules qui peuvent être administrées au patient sans risque.



AUTRES SUPPORTS DISPONIBLES...

Retrouvez des supports supplémentaires sur ce sujet :

- [La fiche grand public](#) disponible
- [L'affiche format A3](#) que vous pouvez commander

www.medqual.fr

PÉNICILLINE BEAUCOUP «D'ALLERGIES» N'EN SONT PAS

LA PÉNICILLINE

La pénicilline est l'antibiotique le plus utilisé, en ville comme à l'hôpital, permettant de traiter de nombreuses infections courantes (angines, otites...) mais aussi plus graves comme les pneumonies, ou les endocardites (infections au niveau du cœur).

10% de la population française se dit allergique à la pénicilline.

1% de la population est réellement allergique.

L'ALLERGIE À LA PÉNICILLINE

Être étiqueté allergique à la pénicilline, à tort ou à raison, va empêcher d'utiliser d'autres antibiotiques en cas d'infection.

Où, bien souvent, ces antibiotiques :

- Sont moins efficaces pour traiter l'infection,
- Ont plus d'effets secondaires,
- Ont un impact écologique plus important, avec le développement de bactéries résistantes aux antibiotiques.

D'où l'importance de s'assurer de la réalité de l'allergie!

L'allergie peut être suspectée devant une éruption cutanée survenant dans les jours suivant la prise d'un antibiotique. Si l'urticaire, la notion d'allergie est ancienne, remontrant à l'antimoine, sans however plus des manifestations ayant eu lieu.

Quand on se voit l'allergie ne pourra être affirmée qu'à l'aide de tests réalisés par un allergologue. Il s'agit de :

- Tests cutanés (comme les tests allergologiques « classiques »)
- Tests sanguins (grâce à une petite dose de pénicilline).

A SAVOIR :

- Les allergies « classiques » (rhume des foies, asthme, allergie au pollen, allergie alimentaire, etc.) ne sont pas un facteur de risque de présenter une allergie à la pénicilline, ni aux médicaments plus généralement.
- Les antibiotiques d'allergie à la pénicilline dans la famille ne sont pas un facteur de risque de présenter une allergie à la pénicilline, ni au médicament.

QUE FAIRE SI VOUS PENSEZ ÊTRE ALLERGIQUE À LA PÉNICILLINE ?

Vous avez eu des troubles digestifs pendant quelques jours (diarrhées, nausées, perte d'appétit), une éruption, des maux de tête ou des vertiges suite à la prise d'un antibiotique :

IL NE S'AGIT PAS D'UNE ALLERGIE !

Il peut s'agir d'effets secondaires fréquents, mais surtout un autre risque de l'allergie : il est important d'en parler.

Vous avez notion d'être « allergique » mais vous avez repris de la pénicilline depuis, sans réaction :

IL NE S'AGIT PAS D'UNE ALLERGIE !

Pas besoin de faire de test. Pensez à signaler à votre médecin que vous avez eu une allergie à tort et présentez votre carte de santé.

Vous avez notion d'être « allergique » mais vous n'avez jamais réalisé de tests allergologiques :

PARLEZ-EN À VOTRE MÉDECIN !

Il faudra probablement prévoir des tests allergologiques.

Vous présentez une éruption cutanée suite à la prise de pénicilline (taches, boutons, ...)

IL PEUT S'AGIR D'UNE ALLERGIE ! CONTACTEZ UN MÉDECIN GÉNÉRALISTE OU UN ALLERGologue !

Il déterminera s'il y a une urgence. Prenez des photos !!

PÉNICILLINE, BEAUCOUP «D'ALLERGIES» N'EN SONT PAS !

VOUS PENSEZ ÊTRE ALLERGIQUE MAIS SUITE À LA PRISE VOUS PRÉSENTEZ :

- Vous avez repris de la pénicilline sans avoir de réactions.
- Vous n'avez jamais réalisé de tests allergologiques.

Une éruption cutanée (taches, boutons, ...)

Des troubles digestifs, mycoses, maux de tête ou vertiges

10% de la population se dit allergique à la pénicilline. SEULEMENT 1% L'EST RÉELLEMENT !

Le médecin va déterminer si vous êtes réellement allergique. Prenez des photos !!

CRATB

Sources :

- (1) Implementation of a pharmacist-led penicillin allergy de-labelling service in a public hospital | J Antimicrob Chemother. 2019 Feb 6. doi: 10.1093/jac/dky575 du Plessis T. et al.
- (2) Gomes ER, et al Drug Allergy Interest Group. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. Allergy 2016;71: 149-161.
- (3) Antibiotic Hypersensitivity Reactions and Approaches to Desensitization Davey P. Legendre DOI: 10.1093/cid/cit949