

# Allergie aux antibiotiques

Dr Dezoteux Frédéric

MCU-PH

CHU LILLE

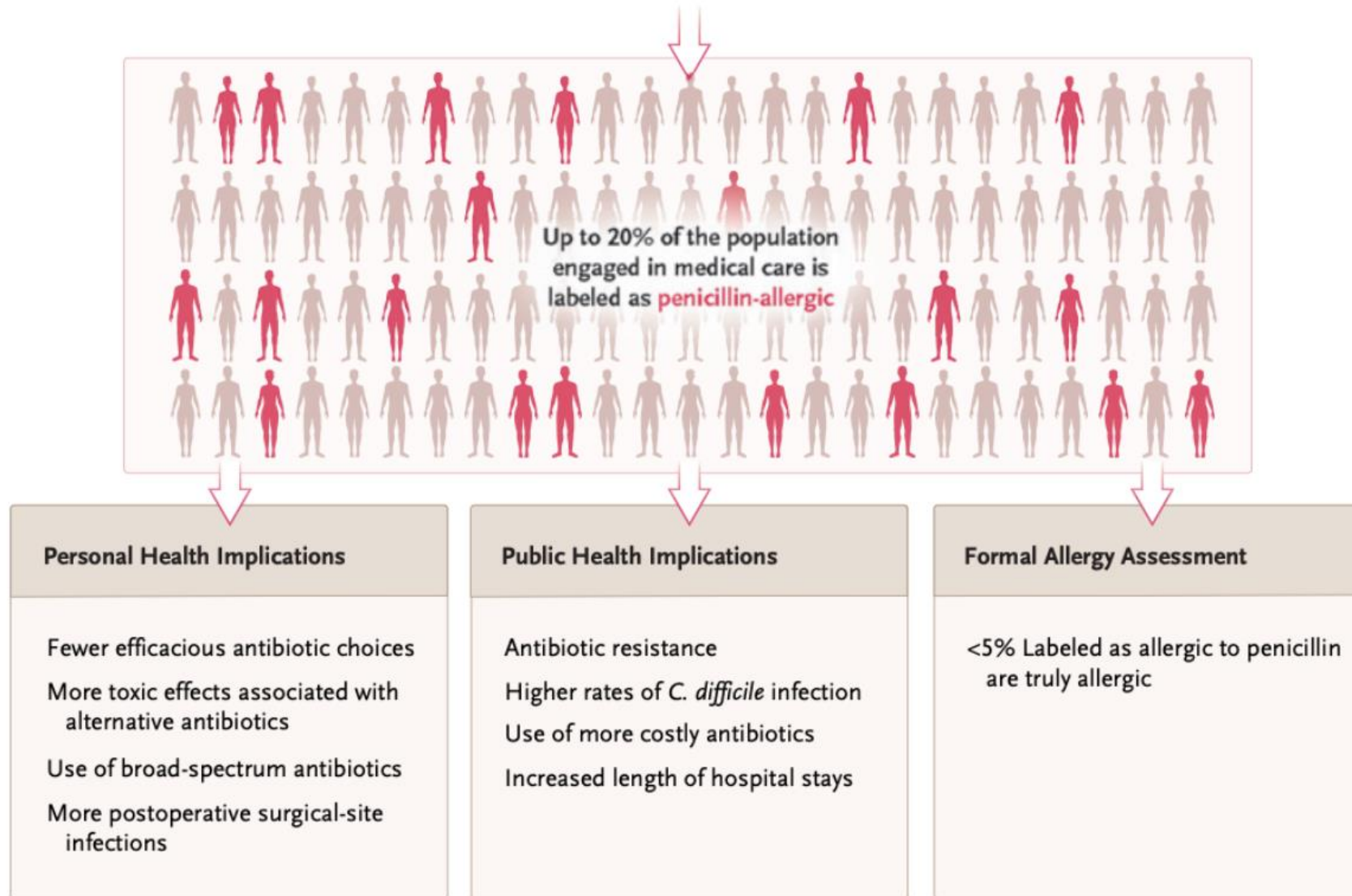
2025-2026



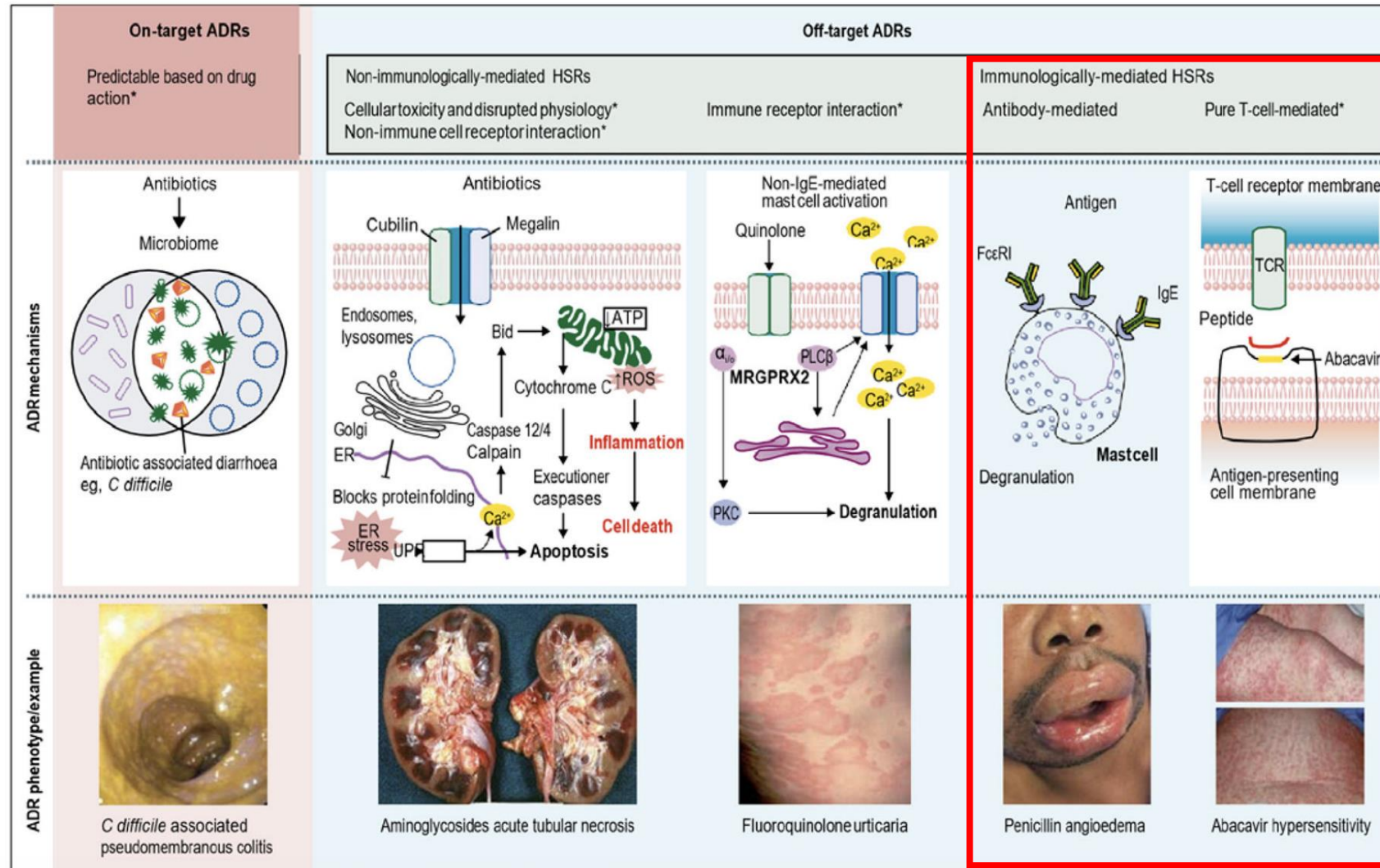
ufr35



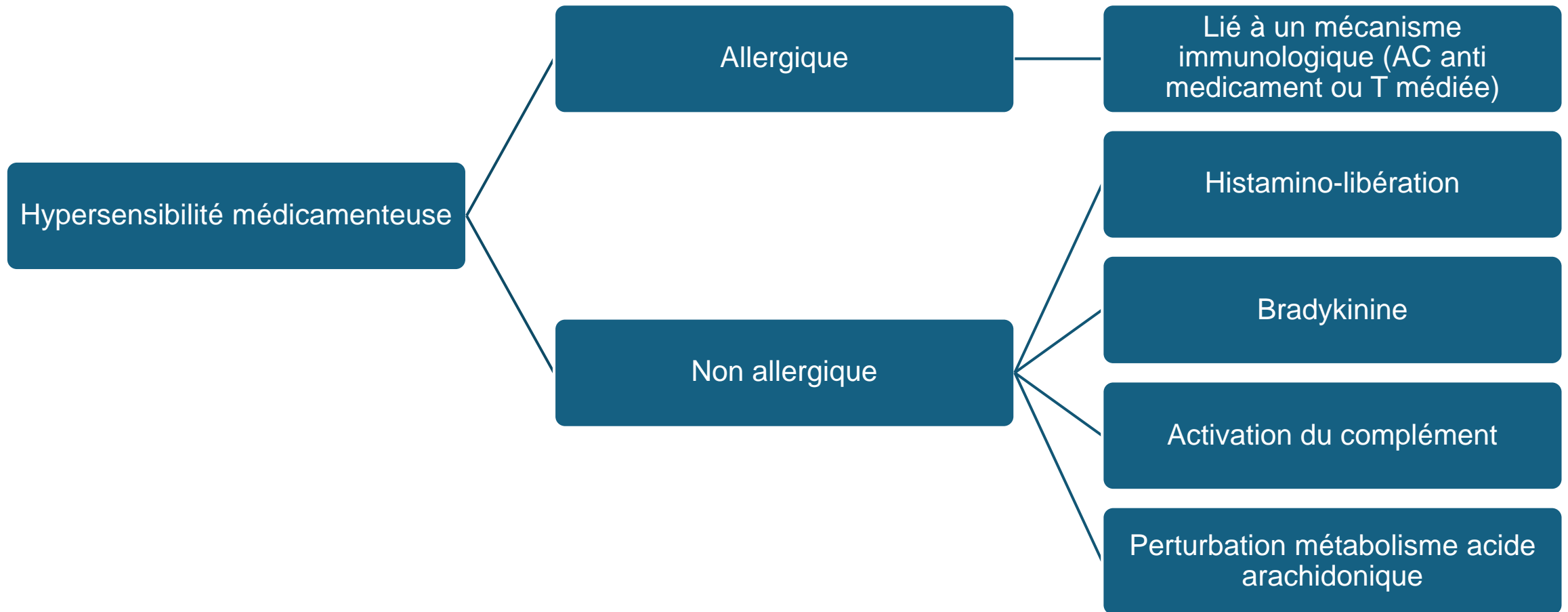
A **penicillin-allergy label** is usually acquired in childhood



# « Effets indésirables » liés aux antibiotiques

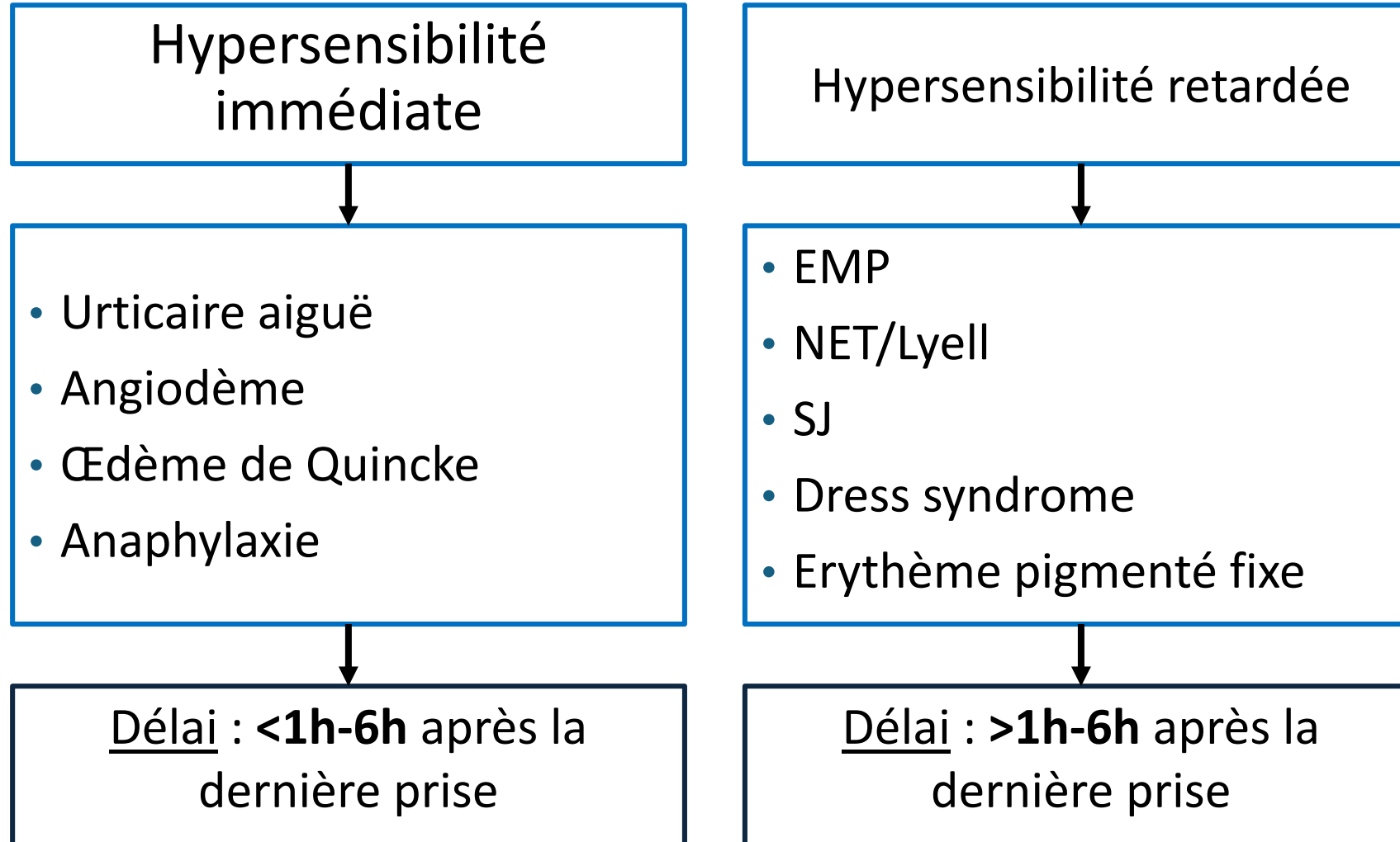


# Quelques définitions



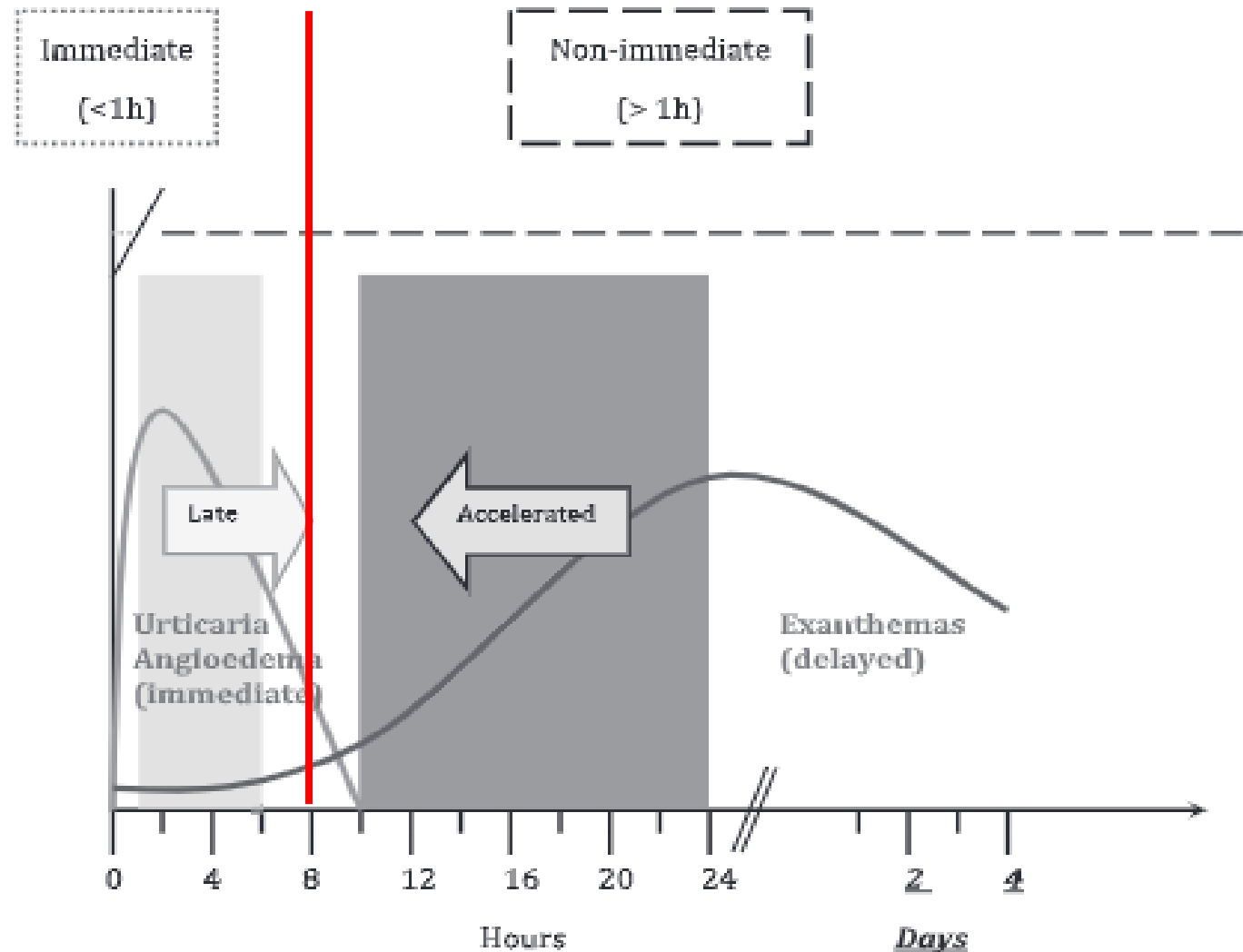


# Classification des réactions d'HS



# Frontières poreuses ...

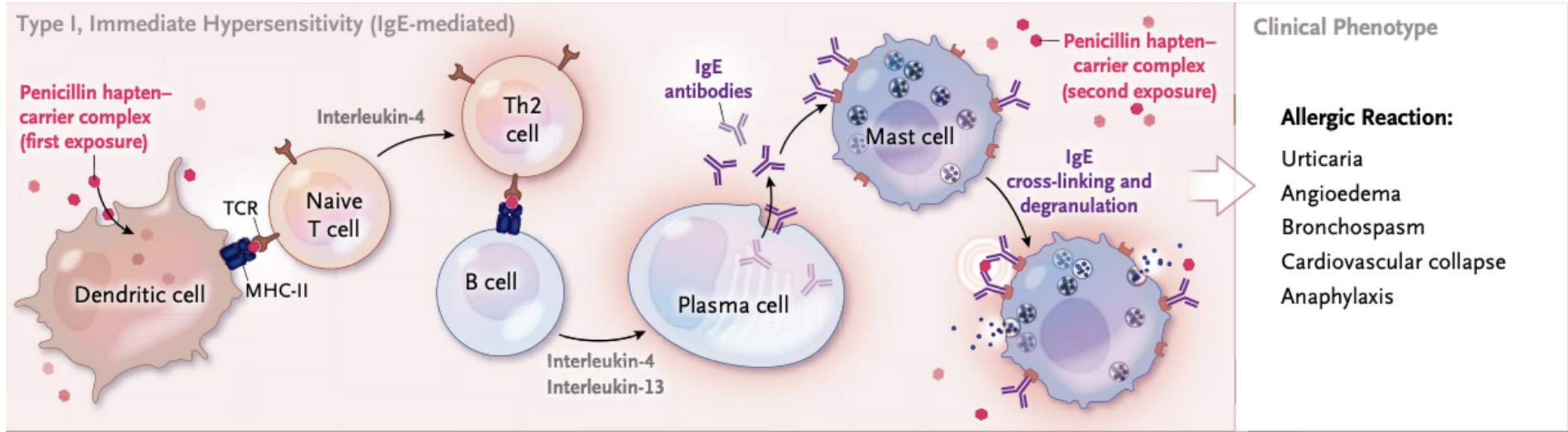
Ex : HSR / PCI  
Soria *et al.*



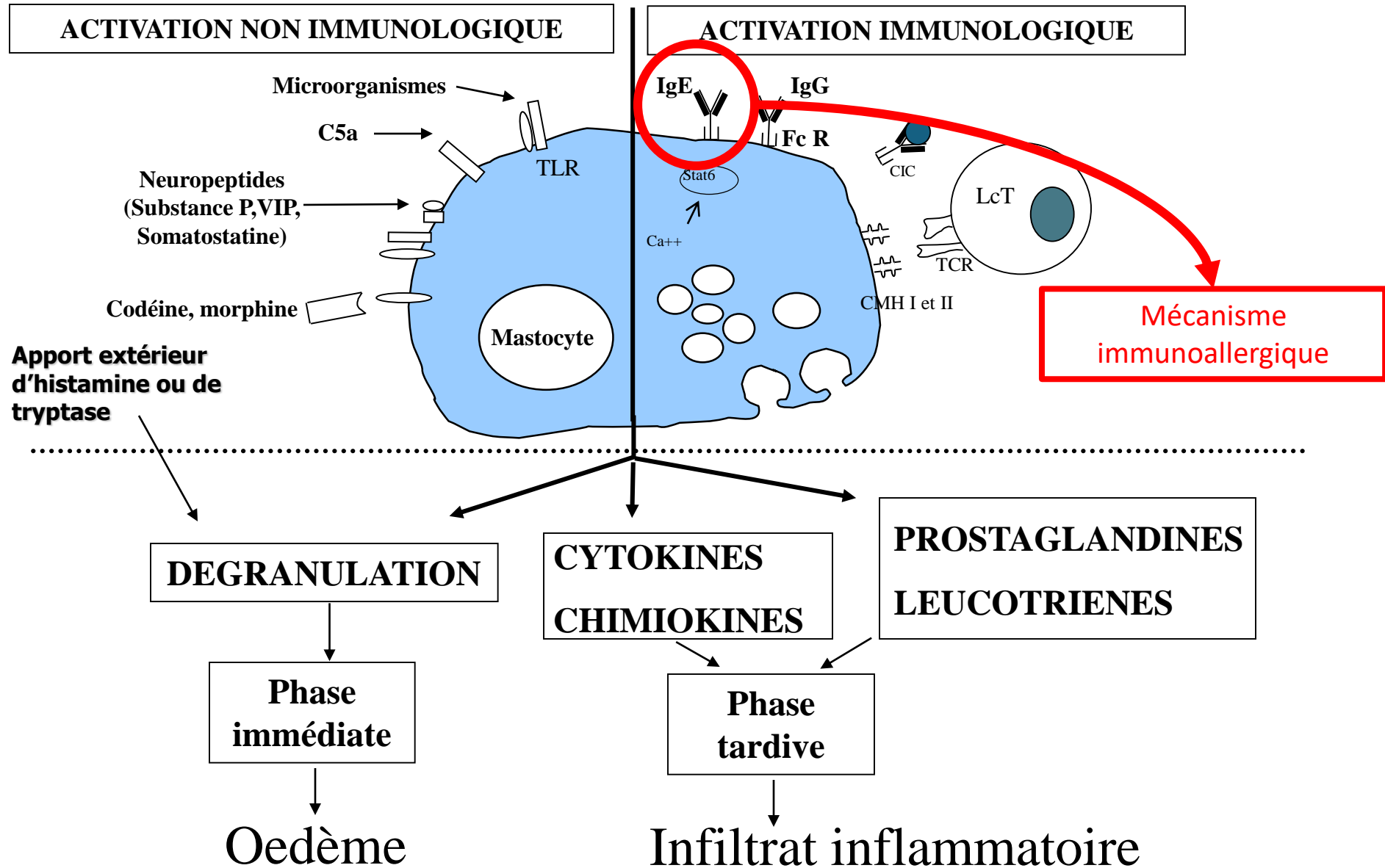
# Hypersensibilité immédiate

---

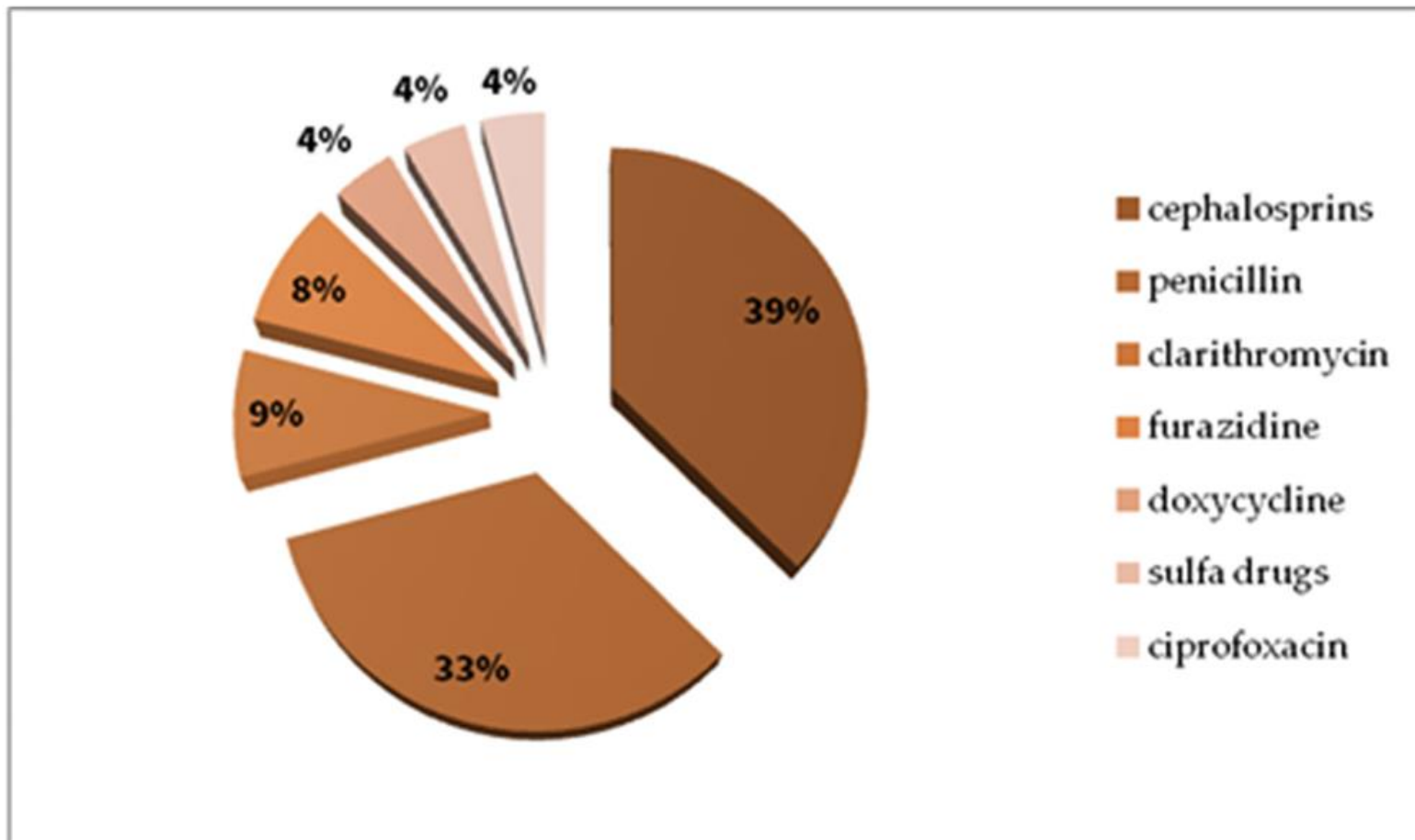
# Physiopathologie



# ACTIVATION IMMUNOLOGIQUE ET NON IMMUNOLOGIQUE DES MASTOCYTES







# Hypersensibilité immédiate (HSI)

Urticaire superficielle et profonde (angioedème)

Signes de gravité :

- Gêne respiratoire (œdème de la filière laryngée)
- Signes de choc anaphylactique









# Urticaire

## Aiguë

**= Potentiellement allergique < 5% !!**  
**Signes d'accompagnement +++**  
**(malaise, hypotension artérielle, troubles digestifs, troubles respiratoires...)**

**HISTAMINIQUE**  
**Aucun signe gravité**  
**Aucun signe**  
**d'accompagnement**

**Allergie : Rare**  
**Liée à des IgE**  
**ANAPHYLAXIE**

**Malaise, choc, troubles respiratoires: ADRENALINE**  
**IM (ANAPEN® 0,3 ml stylo auto-injectable adulte,**  
**0,15 ml enfant) à renouveler à 5 minutes si besoin**

**Urticaire: antihistaminiques**

**Dyspnée isolée: β2 mimétiques action rapide**  
**inhales, antihistaminiques**

**Anti-H1**  
**Traitement de la**  
**cause**

**corticoïdes**

**Tableau des critères cliniques d'anaphylaxie définis par Sampson H.A et al.**

Une anaphylaxie est probable **quand l'une de ces trois situations cliniques** apparaît brutalement :

### Situation 1

Installation aiguë d'une atteinte cutanéomuqueuse de type urticarienne<sup>a</sup>  
 ET au moins un des éléments suivant :

- atteinte respiratoire<sup>b</sup>
- hypotension artérielle ou signe de mauvaise perfusion d'organes<sup>c</sup>

### Situation 2

Au moins **deux** des éléments suivants apparaissant rapidement :

- atteinte cutanéomuqueuse<sup>a</sup>
- atteinte respiratoire<sup>b</sup>
- hypotension artérielle ou signes de mauvaise perfusion d'organes<sup>c</sup>
- signes gastro-intestinaux persistants (douleurs abdominales, vomissements, etc.)

### Situation 3

Hypotension artérielle :

- 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.

<sup>a</sup> Éruption généralisée, prurit, flush, œdème des lèvres, de la langue ou de la luette, etc.

<sup>b</sup> Dyspnée, bronchospasme, hypoxémie, stridor, diminution du débit expiratoire de pointe, etc.

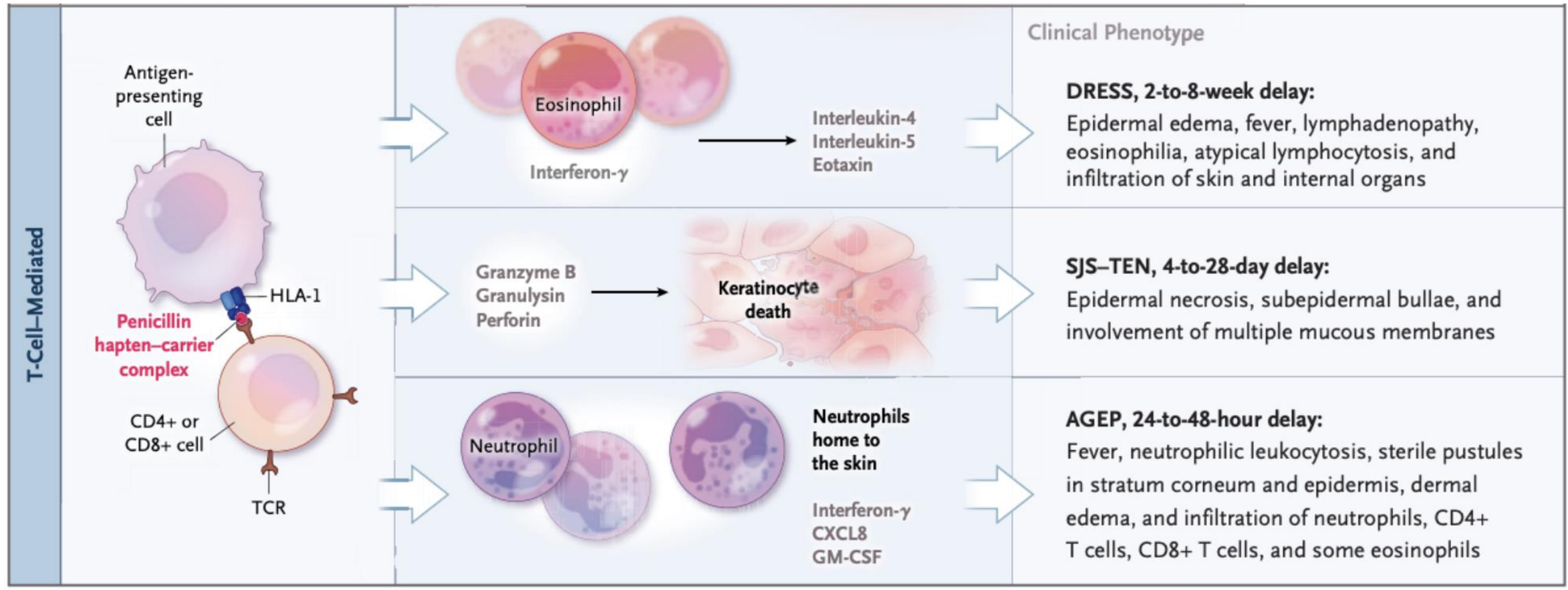
<sup>c</sup> Syncope, collapsus, hypotonie



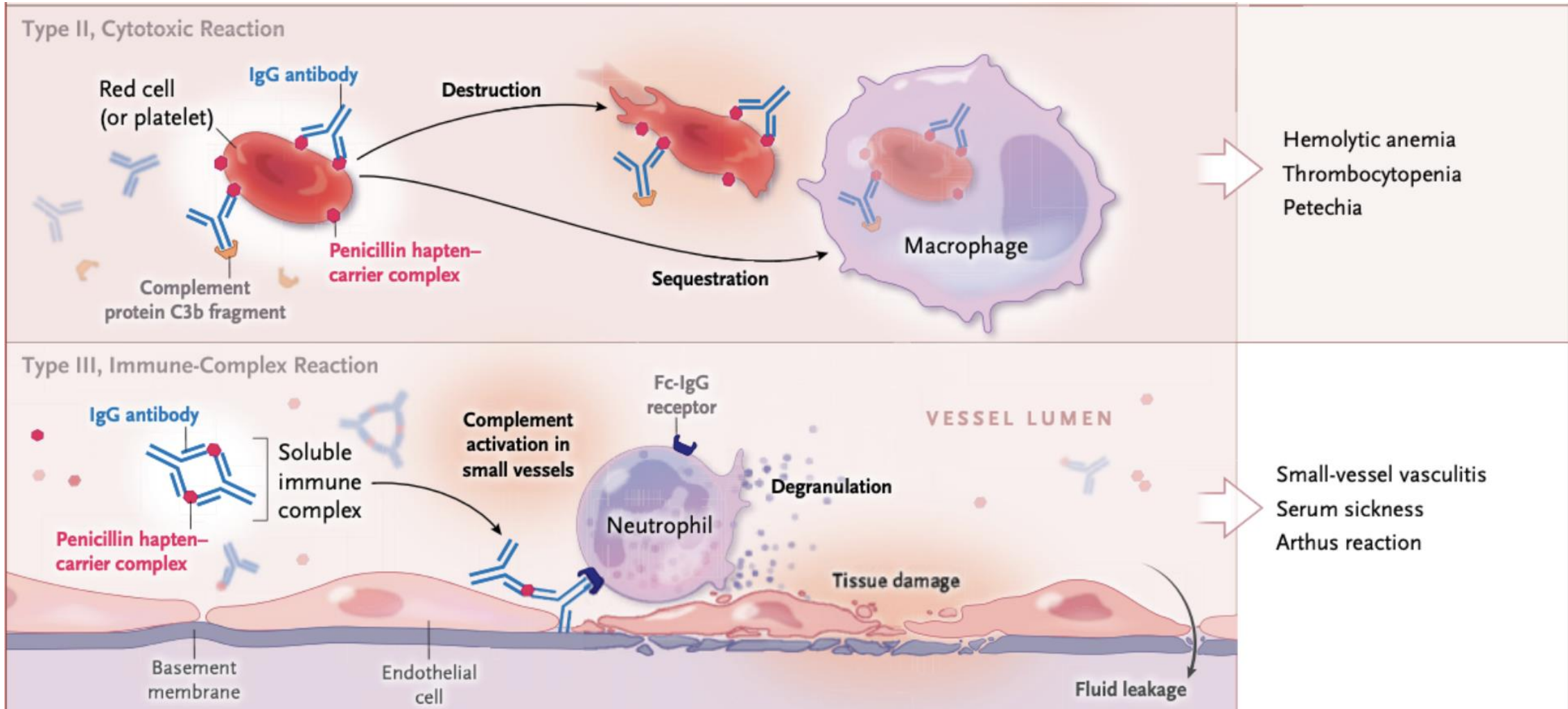
# Hypersensibilité retardée

---

# Hypersensibilité retardée T-médiée



# Autres mécanismes



Ne sont jamais testés sur le plan cutané +++





**Exanthème maculopapuleux : le + fréquent**















**⇒ Rechercher des signes de gravité**

# Recherche de signes de gravité

- Extension éruption > 50 % de la SC
- Extension éruption rapide
- Hyperthermie > 38.5°
- Douleurs / brûlures
- **Lésions muqueuses (cavité buccale, conjonctives, organes génitaux)**
- Bulles et /ou décollements cutanés, signe de Nikolsky
- Purpura
- **Œdème ferme et fixe, en particulier du visage**
- Adp, hépatosplénomégalie

⇒ **HOSPITALISATION si un signe présent**

**Même en l'absence de signes de gravité : NFS-plaquettes, BHC, fonction rénale avec BU.**

**Diag diff = VIH, SYPHILIS**

⇒ **HOSPITALISATION si anomalie(s) biologique(s)**

**Tableau 1** Principaux types cliniques des toxidermies, part des causes médicamenteuses, délais caractéristiques, risque vital et principaux médicaments inducteurs.

Aspect clinique	Part des causes médicamenteuses	Délai caractéristique	Risque vital	Médicaments inducteurs
Exanthème maculo-papuleux	Enfant : 10–20 % Adulte : 50–70 %	4–14 jours (classique : J8-J9)	non	Aminopénicillines, β-lactamines, sulfamides antibactériens, antituberculeux, anticomitiaux
Urticaire	< 10 %	Minutes, heures	non	Pénicillines, produits de contraste iodés
Phototoxicité	?	quelques heures après exposition solaire	< 1 %	Cyclines, quinolones, phénothiazines, amiodarone, méladinine
Photo-allergie	?	7 à 21 jours		Phénothiazines, sulfamides, AINS
Anaphylaxie	30 %	quelques minutes	5 %	Curarisants, AINS, sérums et vaccins
Éruptions pustuleuses (PEAG)	70–90 %	< 4 jours	2–5 %	Aminopénicillines, pristinamycine, quinolones, sulfamides, diltiazem, terbinafine, hydroxychloroquine
DRESS	70–90 %	2–6 semaines	5–10 %	Anticomitiaux, sulfamides, minocycline, allopurinol
Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell-NET	70–90 %	7–21 jours	20–25 %	Sulfamides antibactériens, anticomitiaux, AINS (oxicams), allopurinol, névirapine

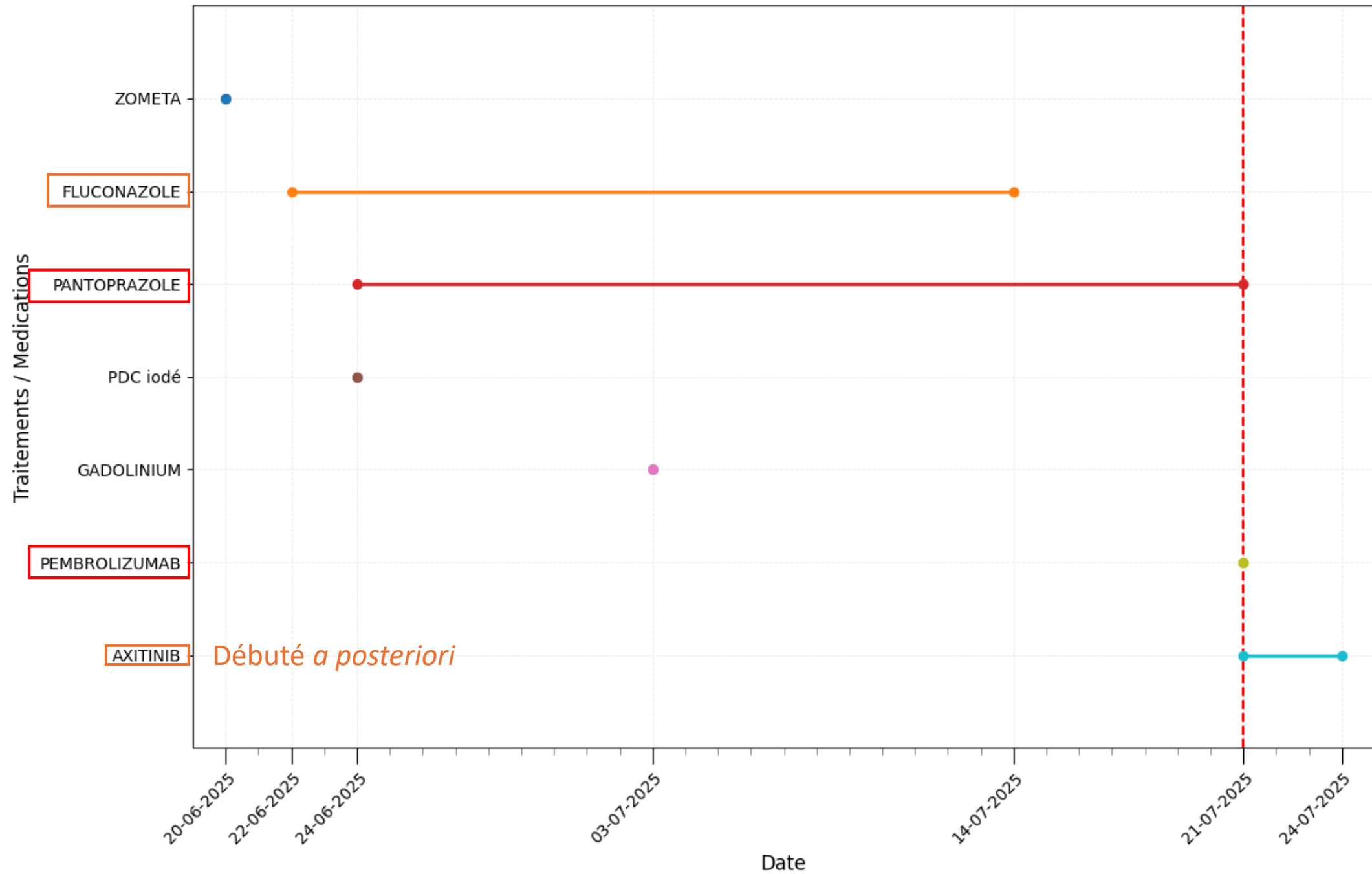
Imputabilité intrinsèque

Imputabilité extrinsèque

CRPV

Challenge  
Déchallenge  
Rechallenge









**Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)**





























DRESS pustuleux

Dia Dr TAUBER

## Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)

- 48-72 h après l'introduction d'un médicament
- Pyostacine, pénicillines
- Biologie : hyperleucocytose prédominant sur les neutrophiles
- $\Delta \neq$  : psoriasis pustuleux, DRESS
- Evolution : régression rapide après arrêt du médicament responsable, desquamation
- Dermocorticoïdes très forts (propionate clobetasol, 3 tubes / j → guérison)
- Parfois CTC systémique





Drug Reaction with Eosinophilia and systemic symptoms = DRESS



AE



DRESS à la tazocilline  
Abscess hépatique  
8 semaines  
Rash à S4













Allopurinol  
Atteinte cardiaque









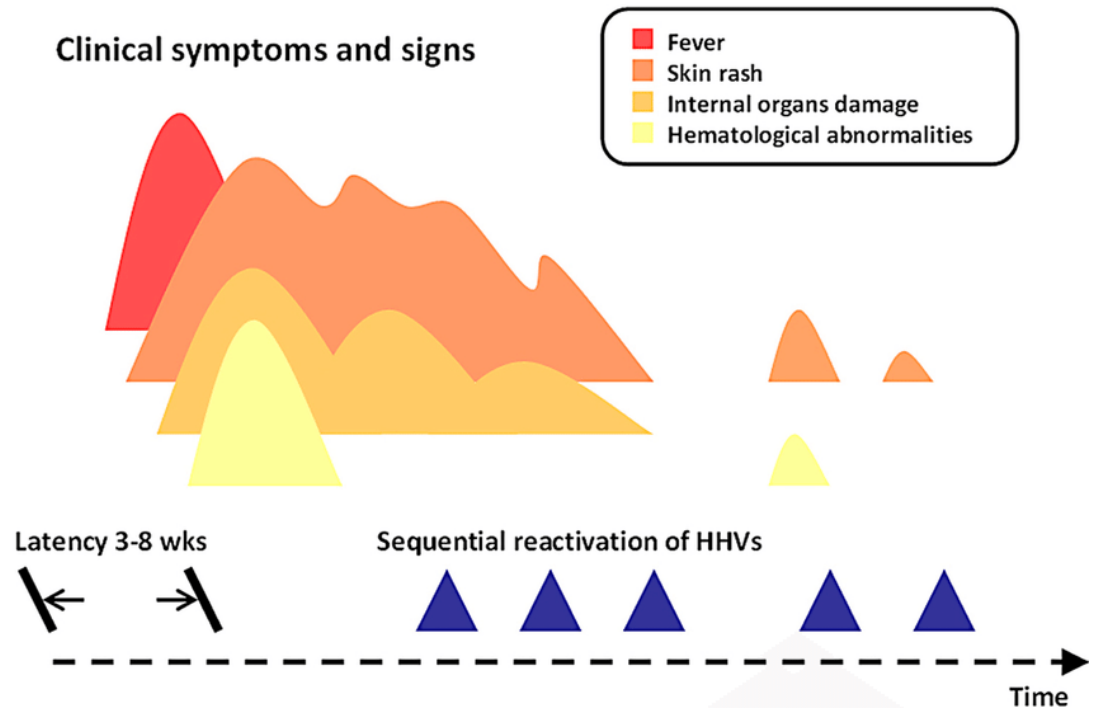








### Clinical symptoms and signs



Classe médicamenteuse	Sous classe	Médicaments
<b>Anti-convulsivants</b>		Carbamazépine, oxcarbazépine, eslicarbazépine , phénobarbital, phénytoïne, lamotrigine, gabapentine
<b>Antibiotiques</b>	<b>Antituberculeux</b>	Ethambutol, isoniazide, pyrazinamide, rifampicine, streptomycine
	<b>Antibactériens</b>	Amoxicilline, ampicilline, pipéracilline/tazobactam, azithromycine, lévofloxacine, minocycline*, vancomycine
	<b>Sulfamides</b>	Triméthoprine/sulfaméthoxazole (cotrimoxazole), sulfadiazine dapsone
<b>Inhibiteurs de la xanthine oxydase</b>		Allopurinol, fébuxostat
<b>Antiviraux et antirétroviraux</b>		Abacavir, névirapine,
<b>Antinéoplasiques</b>		Vismodégib, vémurafenib, Imatinib, sorafénib
<b>Divers</b>		Mexilétine, inhibiteurs de la pompe à protons, produits de contraste iodés** Herbes chinoises ...

# Critères RegiSCAR

	-1	0	1	2
Fièvre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$	Non/NR*	Oui		
Adénopathies > 1cm		Non/NR*	Oui	
Hyperéosinophilie Eosinophiles Eosinophiles, si leucocytes $< 4000/\text{mm}^3$			700-1499/ $\mu\text{L}$ 10-19,9%	$\geq 1500/\mu\text{L}$ $\geq 20\%$
Lymphocytes atypiques (désignant les lymphocytes hyperbasophiles polymorphes)		Non/NR*	Oui	
Etendue du rash (% de la surface corporelle)		Non/NR*	>50%	
Eruption évocatrice de DRESS	Non	NR*	Oui	
Histologie évocatrice de DRESS	Non	Oui/NR		
Atteinte viscérale :				
- Foie		Non/NR*	Oui	
- Rein		Non/NR*	Oui	
- Poumon		Non/NR*	Oui	
- Muscle/cœur		Non/NR*	Oui	
- Pancréas		Non/NR*	Oui	
- Autre atteinte		Non/NR*	Oui	
Résolution en $\geq 15$ jours	Non/NR*	Oui		
Exclusion d'autres causes : -Sérologies Hépatites A, B et C, Mycoplasme, Chlamydia -Facteurs anti-nucléaires -Hémocultures Si aucun positif et $\geq 3$ négatifs			Oui	

## Score RegiSCAR (le plus utilisé en France)

\*NR : non renseigné

### Interprétation :

- Score <2 : DRESS exclu
- Score 2-3 : DRESS possible
- Score 4-5 : DRESS probable
- Score >5 : DRESS certain

Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? Br J Dermatol 2007; 156(3):609-11.



1) Eruption cutanée survenant au moins 10 jours après l'introduction du médicament

2) Hyperthermie  $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$

3) ET au moins l'une des atteintes viscérales suivantes :

- Polyadénopathie
- Hépatite
- Pulmonaire
- Rénale
- Cardiopathie



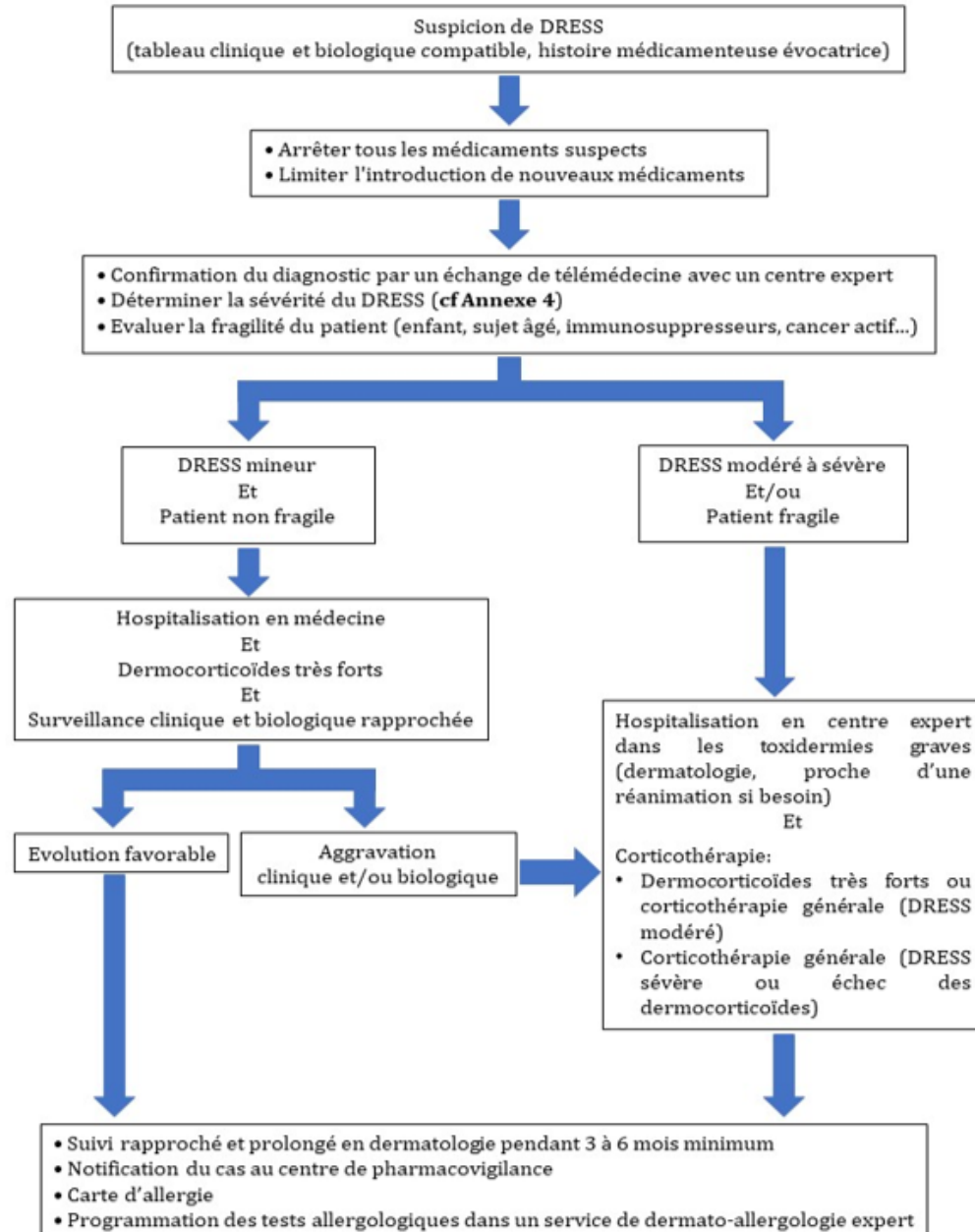
4) ET au moins l'une des anomalies biologiques suivantes :

- **Eosinophile** sanguine  $> 500/\text{mm}^3$  ou  $>10\%$  de valeur absolue → critère non obligatoire
- **Syndrome mononucléosique**
- **Hyperlymphocytose**  $> 5000/\text{mm}^3$
- **réactivation virale** (CMV, EBV, HHV6) : par PCR

# PNDS DRESS 2024

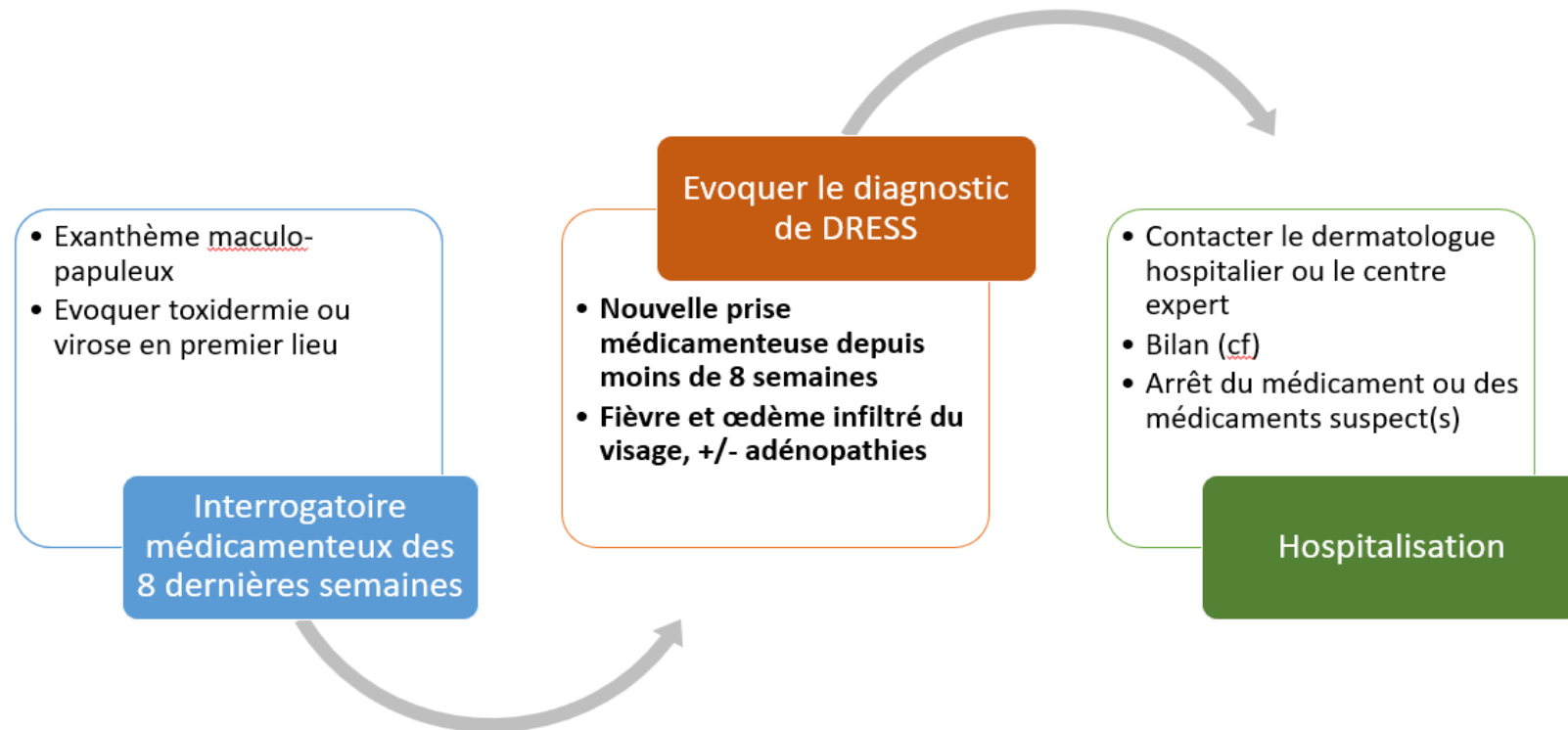
## Annexe 6 :

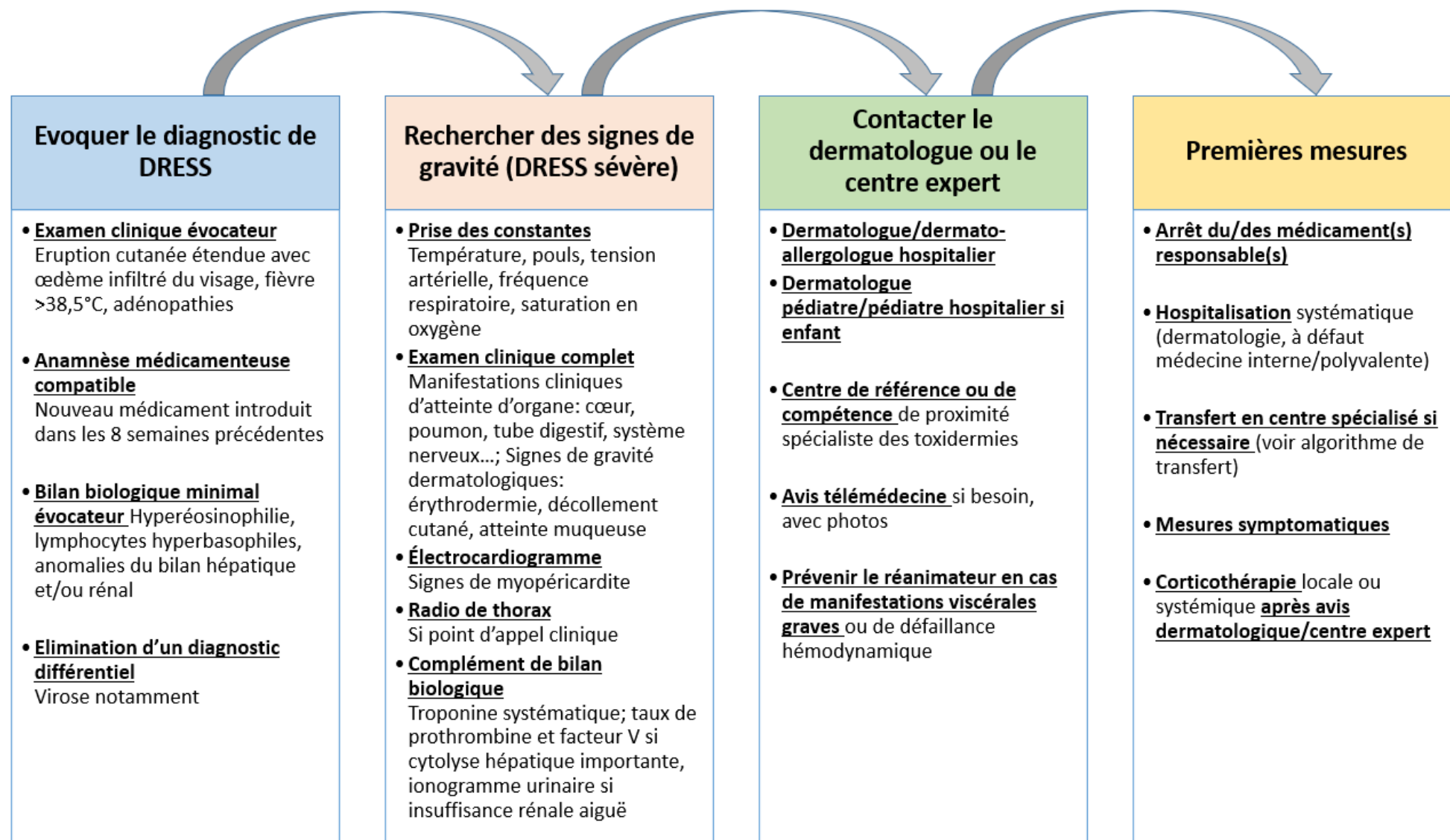
### Algorithme de transfert en milieu spécialisé d'un patient atteint de DRESS





# PNDS DRESS 2024









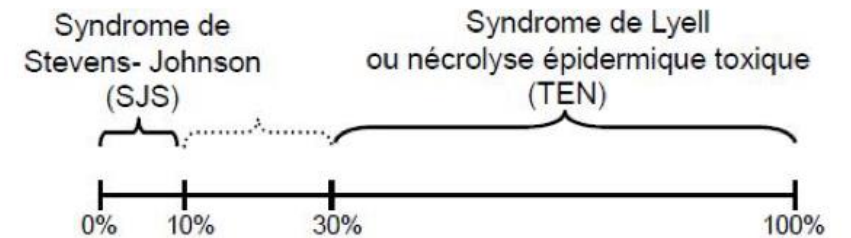
Nécrolyse épidermique toxique

# Nécrolyse épidermique toxique

Eruption cutanée survenue au moins 48h après l'introduction d'un médicament (7-21 jours),

avec des bulles ou érosions sur < de 10% du revêtement cutané pour **le syndrome de Stevens Johnson**

et sur plus de 30% du revêtement cutané pour **le syndrome de Lyell**

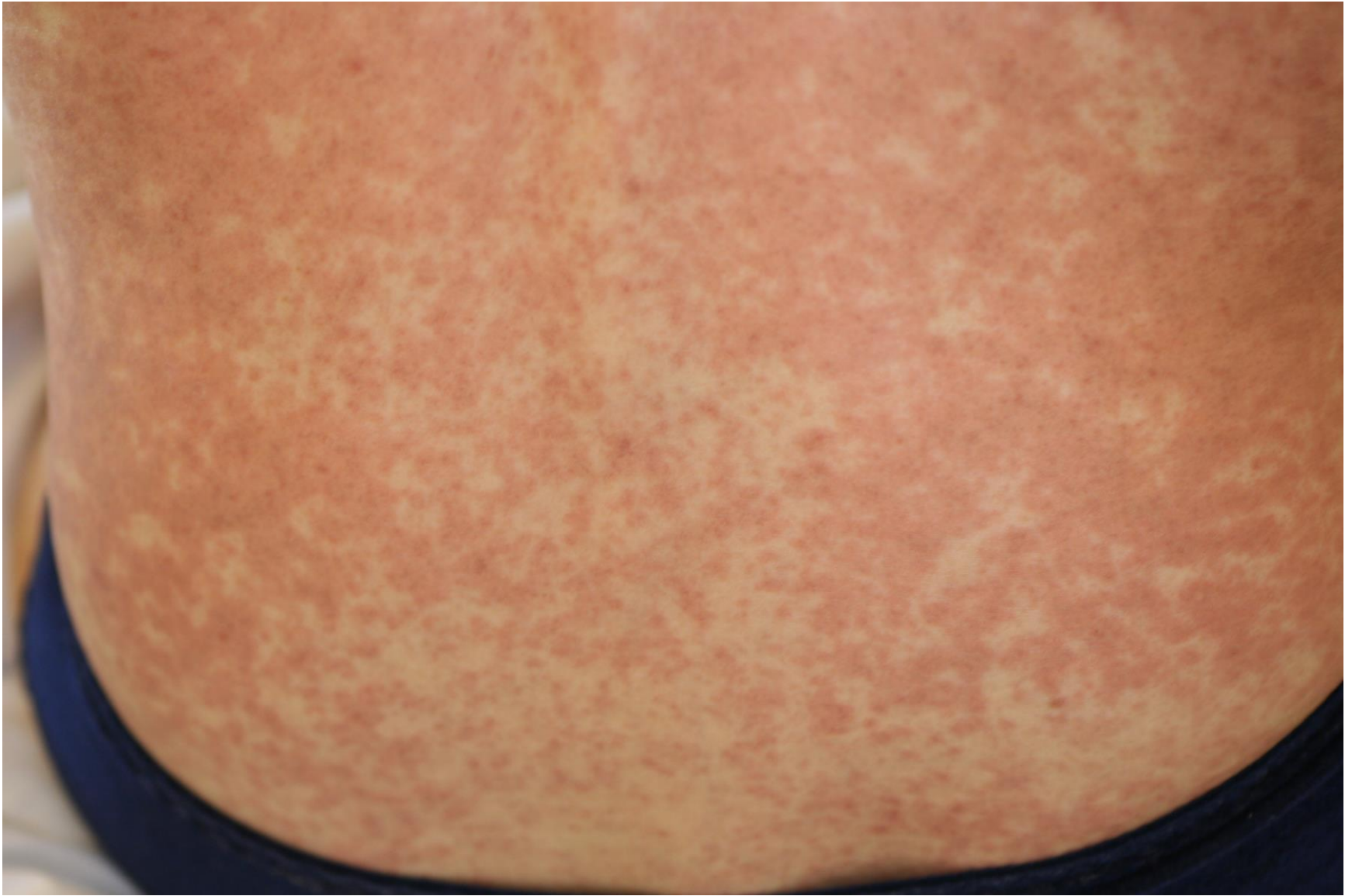


## AVIS REA +++ Centre de compétence (Lille ou Mondor)

- Pronostic sévère
- Évolution horaire imprévisible
- Défaillance multi-viscérale
  - Hypovolémie en phase hyper-aiguë
  - Infections en phase aiguë/subaiguë
- Terrain prédisposant : immunosuppression (VIH, greffés, maladies hématologiques), MAI (LED), facteurs génétiques
- Signe de NIKOLSKY positif (en peau non lésée)
- Guérison lente (environ 4 semaines)
- Séquelles muqueuses +++ et cutanées graves











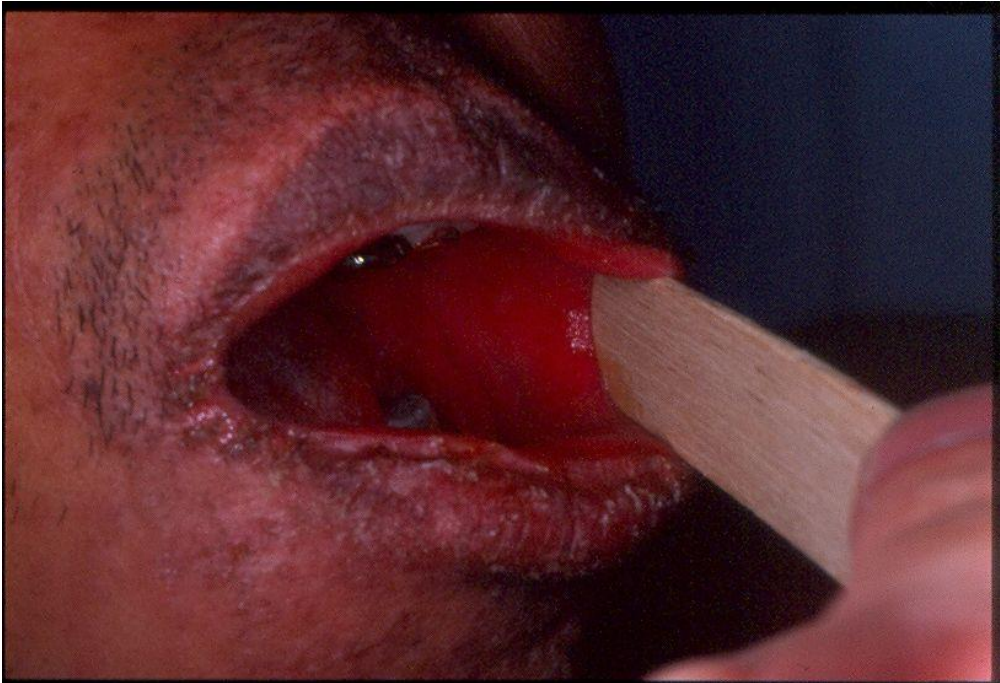
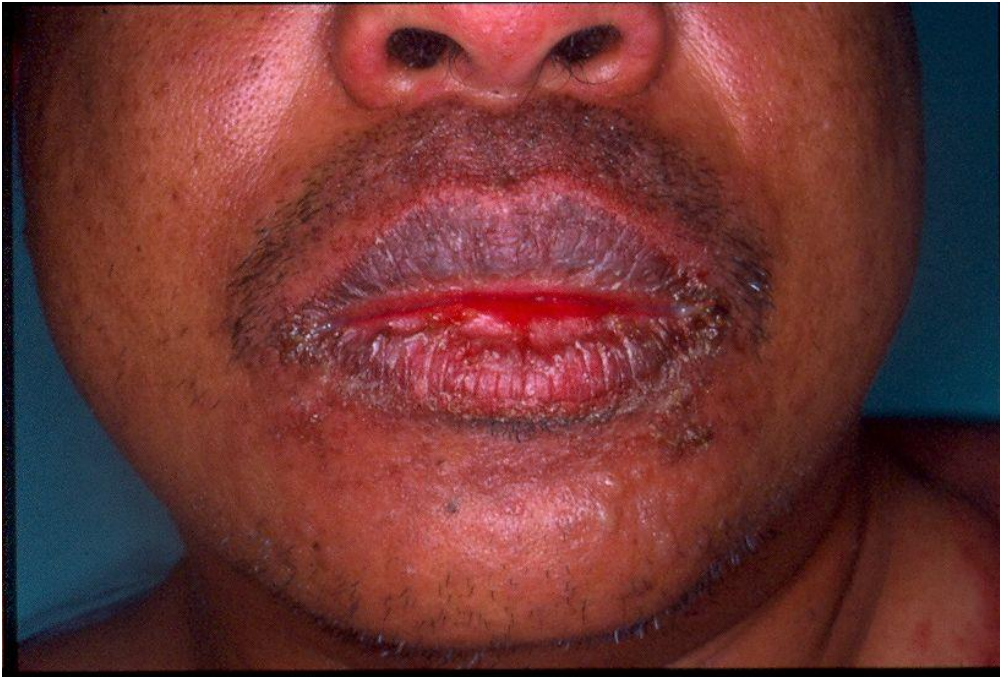








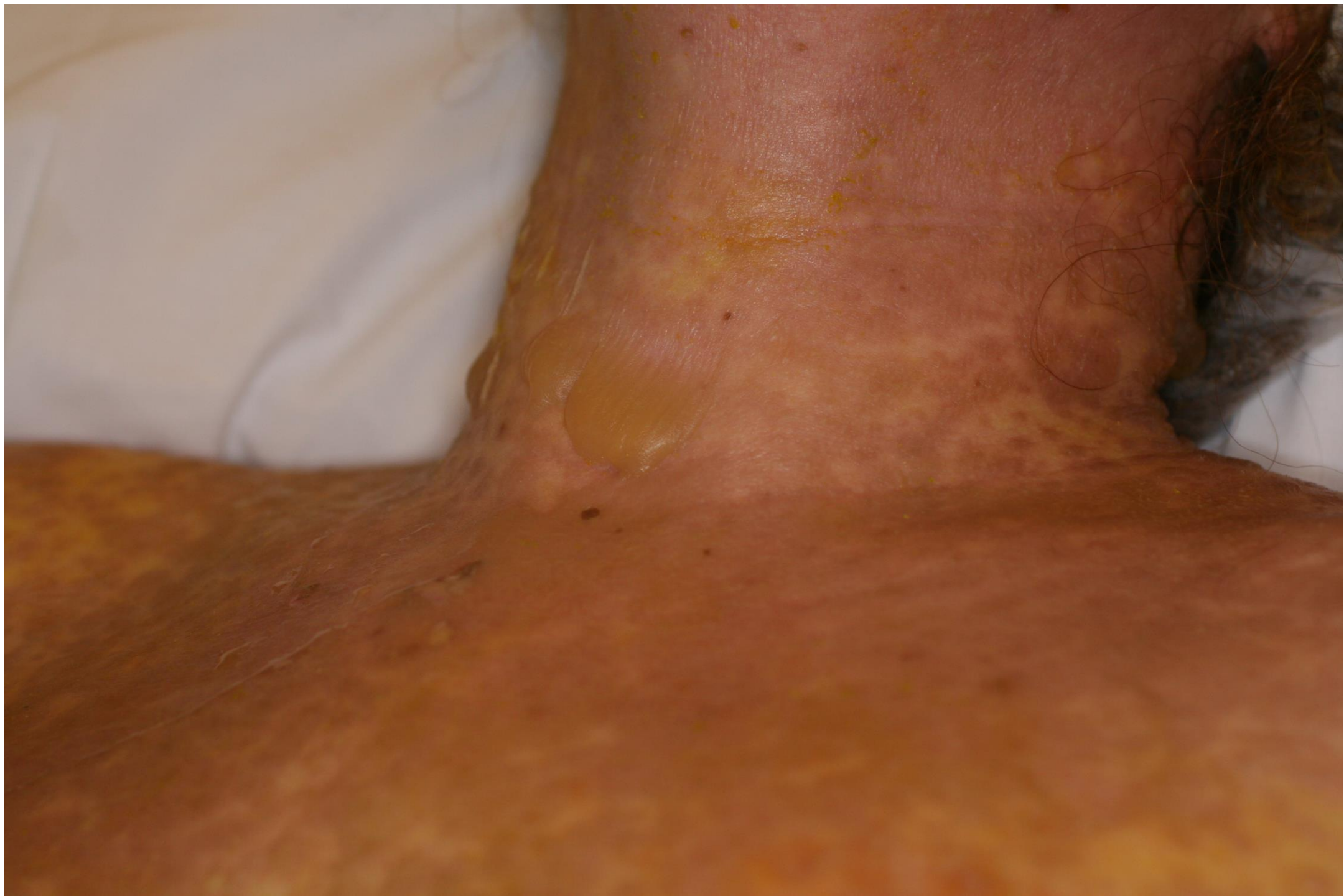






Trop tard...





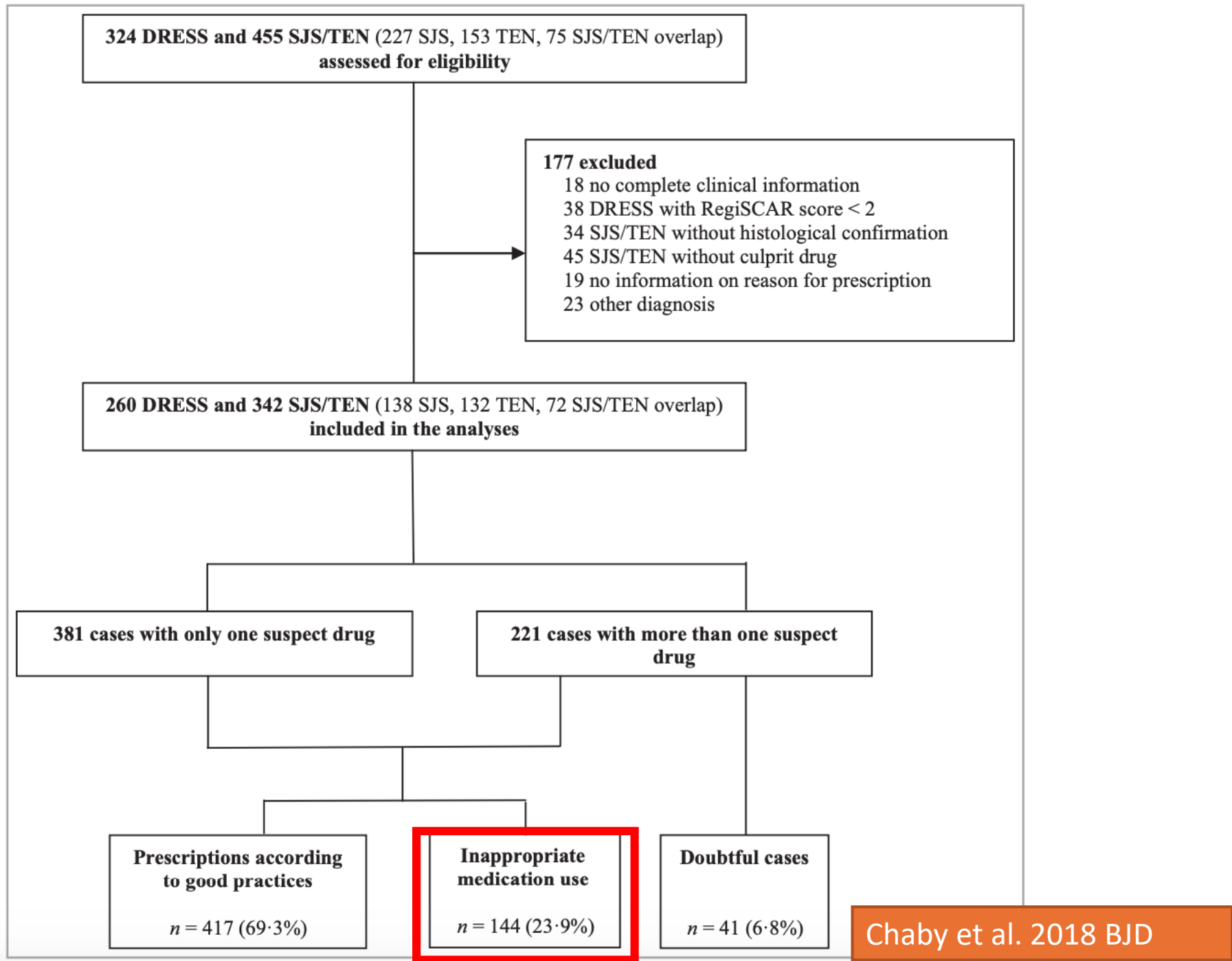












# Antibiotiques et nécrolyse épidermique toxique (SJS/TEN)

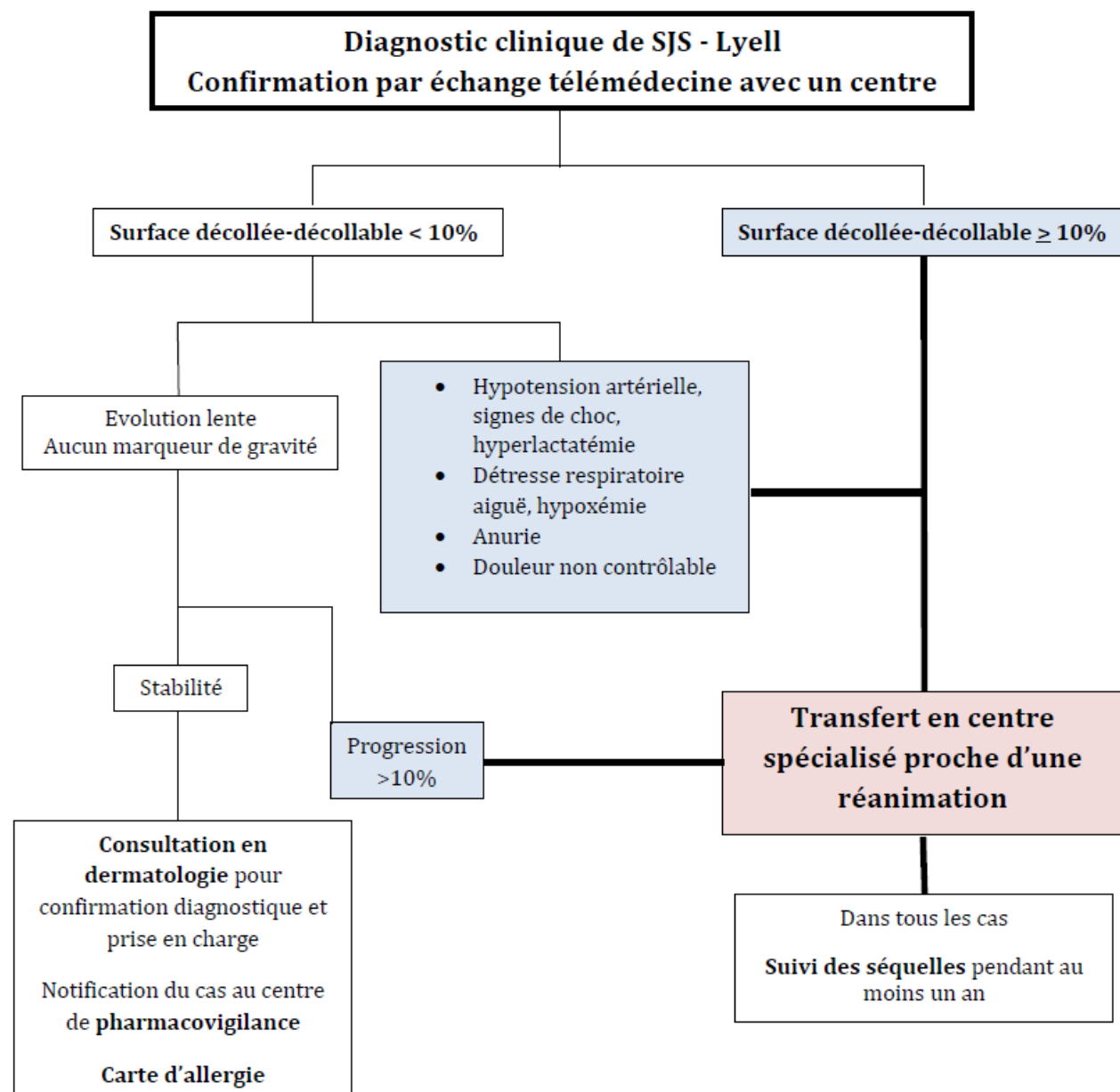


- 38 études / 2917 patients
- Proportion des SJS/TEN liés aux antibiotiques : 28 % des cas dans le monde
- Antibiotiques les plus souvent impliqués :
  - Sulfamides : 32 %.
  - Pénicillines : 22 %.
  - Céphalosporines : 11 %.
  - Fluoroquinolones : 4 %.
- Risque augmenté de réaction sévère au bactrim (OR 1,33 IC95% 1,04-1,70, p=0,02) en cas de dose journalière plus élevée



**Annexe 1 : Algorithme de transfert en milieu spécialisé d'un patient suspect de nécrolyse épidermique**

# PNDS Lyell 2023



Tout ce qui décolle n'est pas une NET...















Forme érosive post bulleuse















# Erythème pigmenté fixe bulleux

= Forme sévère d'EPF

Délai très court (24-48h)

Pigmentation séquellaire

Formes bulleuses généralisées → NET-like

ATB en cause :

- sulfamides

- pyostacine

- cyclines



Photo Pr Oro – APHP Hospital H Mondor, Créteil







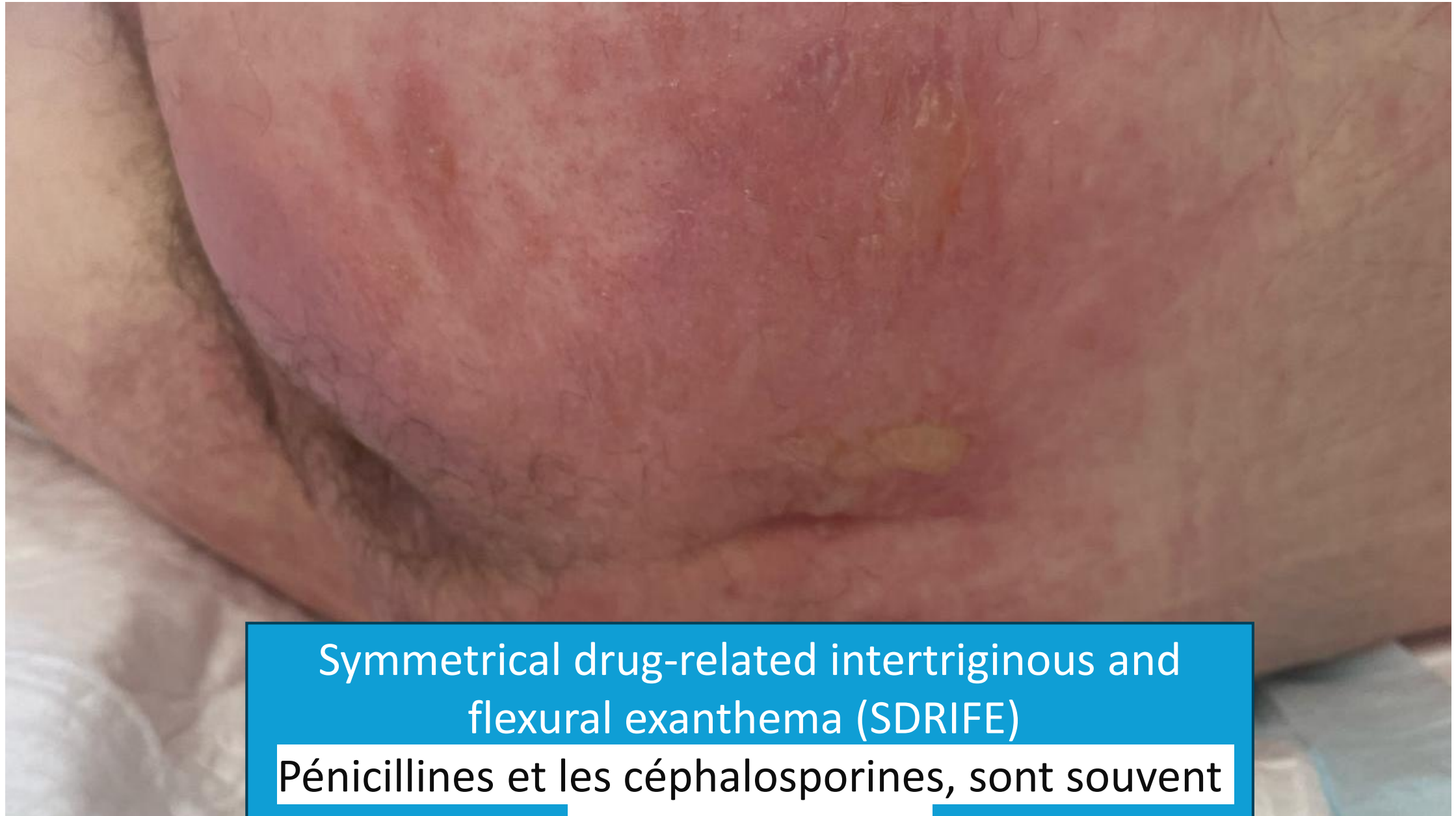
Photo Pr Oro – APHP Hopital H Mondor, Créteil



Importance de la localisation







Symmetrical drug-related intertriginous and  
flexural exanthema (SDRIFE)

Pénicillines et les céphalosporines, sont souvent  
impliquées (>50%)



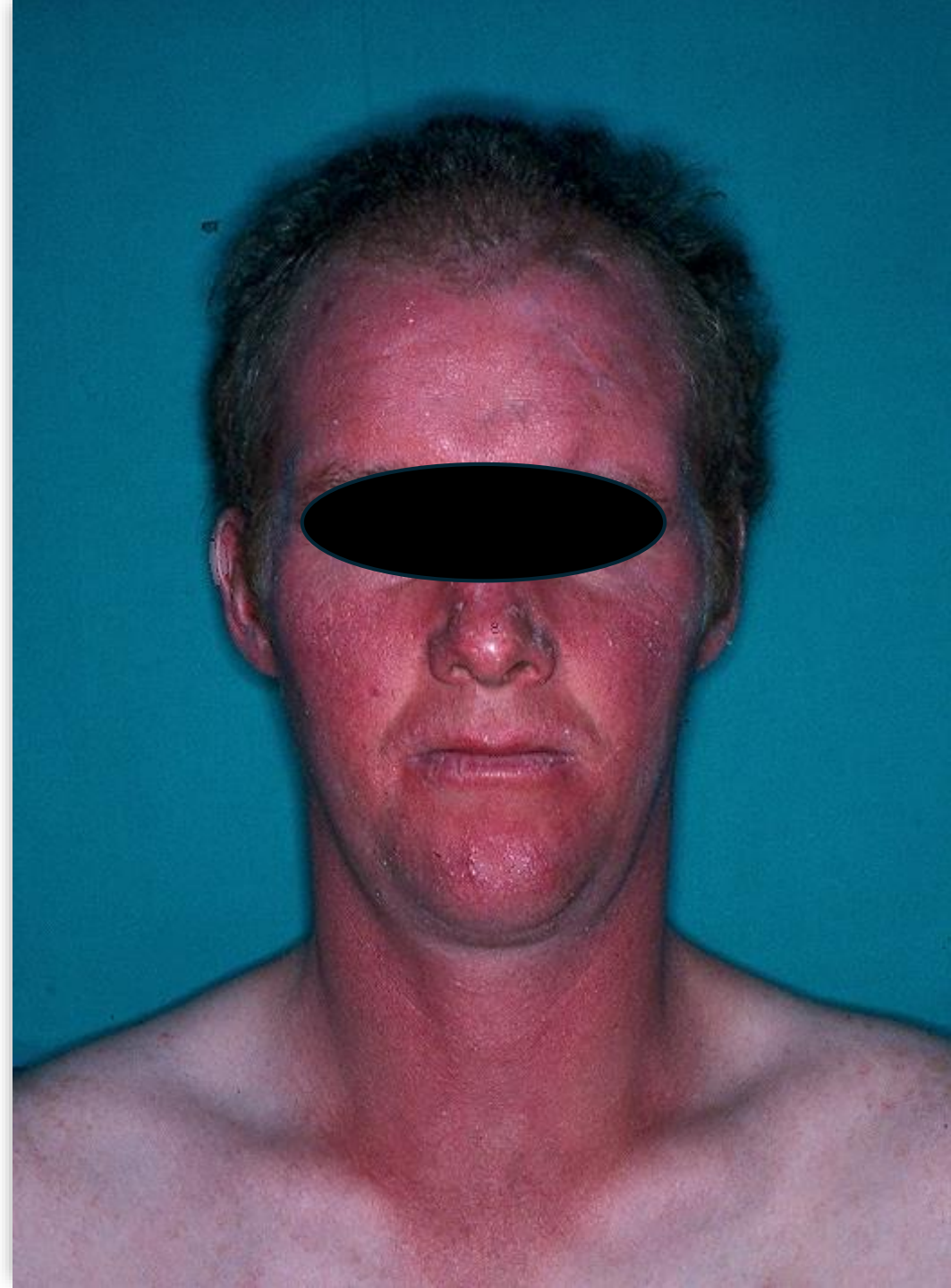
# Red Man Syndrome à la vancomycine

- Prurit, érythème, hypotension, angioedème
  - Peut survenir rapidement après la première dose
  - Libération d'histamine par les mastocytes
  - Non immunologique, réaction pseudo-allergique
- 
- Facteurs de Risque :
    - Vitesse rapide d'administration
    - Première dose de vancomycine
    - Doses élevées ou prolongées
    - Autres traitement stimulant la libération d'histamine
- 
- Gestion et Prévention :
    - Arrêt de l'infusion de vancomycine
    - Administration antihistaminique
    - Administration lente pour minimiser les effets indésirables



# Réaction de phototoxicité

- Grands pourvoyeurs : bactrim, cyclines, fluoroquinolones +++
- Facteurs de Risque :
  - Exposition au soleil ou aux rayons UV pendant le traitement
  - Peau claire ou sensible
  - Dose élevée ou traitement prolongé
- Prévention :
  - Utilisation de crème solaire à large spectre (50+)
  - Éviter l'exposition directe au soleil
  - Port de vêtements protecteurs (chapeau, chemise à manches longues)
  - Informer le médecin si une réaction cutanée se produit





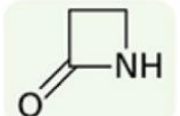
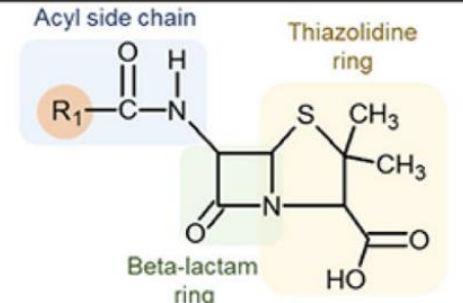
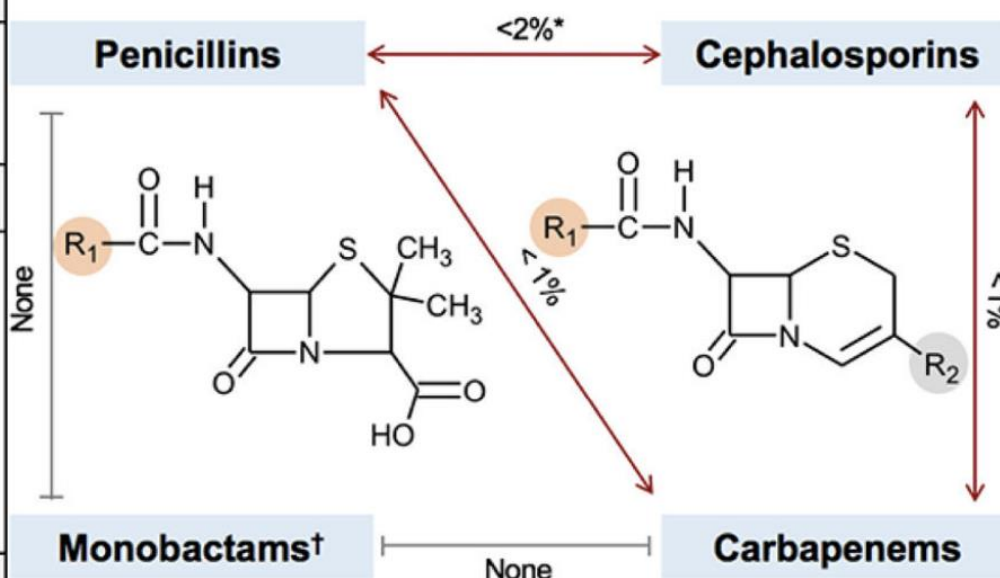
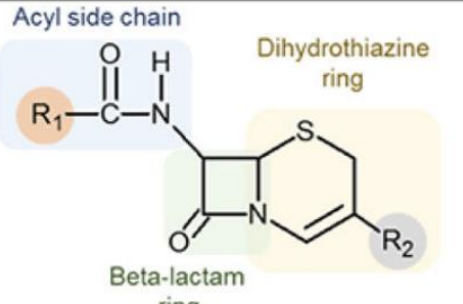
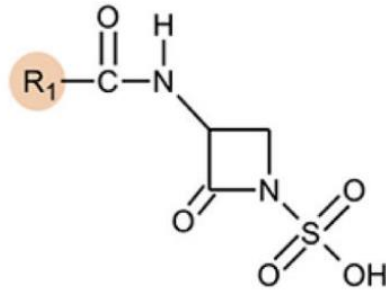
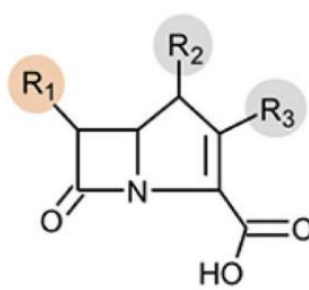
# Réactions croisées

---

# Grands principes sur les réactions croisées

- La cross-réactivité est possible à travers :
  - Le **noyau central  $\beta$ -lactame**,
  - **L'anneau adjacent** thiazolidine (pénicilline) ou dihydrothiazine (céphalosporine)
  - La **chaîne latérale**, groupe R1 ou R2
- Les céphalosporines ont à la fois un groupe R1 et un groupe R2, tandis que les pénicillines n'ont qu'un groupe R1.
- Les véritables réactions croisées sont largement basées sur les **chaînes latérales R1**.
- Les monobactames n'ont aucune cross-réactivité partagée avec d'autres  $\beta$ -lactames, à l'exception de l'aztréonam et de la ceftazidime, qui partagent un R1 identique.
- L'amoxicilline et l'ampicilline sont des aminopénicillines structuralement similaires ainsi qu'avec les céphalosporines respectives partageant les groupes R1.



Basic structures	Beta-Lactam structures and rates of cross-reactivity	Clinically relevant cross-reactivity
<b>Beta-lactam ring</b>		
		Similar side chains, Penicillins (R1)
<b>Penicillin structure</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Penicillin VK &amp; penicillin G</li> </ul>
 <p>Acyl side chain</p> <p>Thiazolidine ring</p> <p>Beta-lactam ring</p>	 <p>Penicillins</p> <p>Cephalosporins</p> <p>Monobactams†</p> <p>Carbapenems</p> <p>None</p> <p>None</p> <p>&lt;2%*</p> <p>&lt;1%</p> <p>&lt;1%</p>	Shared side chains, Penicillins & cephalosporins (R1)
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amoxicillin<sup>^</sup> &amp; cefadroxil, cefprozil, cefatrizine</li> <li>• Ampicillin<sup>^</sup> &amp; cefaclor, cephalixin, cephadrine, cephaloglycine</li> </ul>
<b>Cephalosporin structure</b>		Shared side chains, Cephalosporins (R1)
 <p>Acyl side chain</p> <p>Dihydrothiazine ring</p> <p>Beta-lactam ring</p>	 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefaclor, cephalixin</li> <li>• Cefepime, ceftriaxone, cefotaxime, cefpodoxime, ceftizoxime</li> <li>• Ceftazidime and aztreonam</li> </ul>
		No shared side chains, Penicillins & cephalosporins (R1)
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefazolin</li> </ul>

		Penicillins (Peni)							Cephalosporins (Ceph): 1st generation							2nd							3rd							4th		5th		Mono									
		Flucloxacillin	Dicloxacillin	Penicillin G	Penicillin V	Piperacillin	Ampicillin	Amoxicillin	Pivmecillinam	Cefadroxil	Cefatrizine	Cephalexin	Cefazolin	Cephalothin	Cefradine	Cefoxitin	Cefuroxime	Cefotiam	Cefprozil	Cefaclor	Cefonid	Cefamandole	Ceforamide	Loracarbef	Cefoperazone	Ceftibuten	Cefixime	Ceftriaxone	Cefditoren	Cefodizime	Cefotaxime	Ceftizoxime	Ceftazidime	Cefepime	Cefpirome	Cefatroline fosamil	Ceflozane	Cefiderocol	Aztreonam				
Peni	Flucloxacillin		r1																																								
	Dicloxacillin	r1																																									
	Penicillin G				r1'	r1'	r1'	r1'		r1	r1	r1						r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1'																			
	Penicillin V				r1'	r1'		r1'		r1	r1	r1						r1	r1	r1	r1	r1	r1	r1'																			
	Piperacillin				r1'	r1'		R1'	r1'	r1'	r1'	R1'						r1'	R1'	r1'	r1'	r1	R1'	R1''																			
	Ampicillin				r1'	r1'		R1'		r1	r1	R1			r1			r1	R1	r1	r1	r1	R1	r1'																			
	Amoxicillin				r1'	r1'	r1'	r1'		R1	R1	r1			r1			R1	r1	r1	r1	r1	r1	R1'																			
Pivmecillinam																																											
Ceph 1st	Cefadroxil			r1	r1	r1'	r1	R1			R1	r1			r1			R1	r1	r1	r1	r1	r1	R1'																			
	Cefatrizine			r1	r1	r1'	r1	R1		R1		r1			r1			R1	r1	r1	r1	r1r2	r1	R1'																			
	Cephalexin			r1	r1	R1'	R1	r1		r1	r1				r1			r1	R1	r1	r1	r1	R1	r1'																			
	Cefazolin																																										
	Cephalothin															R1r2	r1'r2																										
2nd	Cefradine						r1	r1		r1	r1	r1											r1																				
	Cefoxitin																																										
	Cefuroxime																																										
	Cefotiam										r2										r2	r2	r2		r2	R1'		r1''	R1''	R1''	R1''	R1''	R1''	R1''	R1''	R1''	R1''	R1''	R1''	R1''	R1''	R1''	R1''
	Cefprozil			r1	r1	r1'	r1	R1		R1	R1	r1			r1				r1	r1	r1	r1	r1	R1'																			
	Cefaclor			r1	r1	R1'	R1	r1		r1	r1	R1			r1				r1		r1	r1	r1	r1'																			
	Cefonid			r1	r1	r1'	r1	r1		r1	r1	r1							r1			R1r2	r1r2	r1	r1'r2																		
	Cefamandole			r1	r1	r1'	r1	r1		r1	r1	r1							r1	r1	R1r2	r1r2	r1r2	r1	r1'R2																		
	Ceforamide			r1	r1	r1	r1	r1		r1	r1r2	r1							r2	r1	r1	r1r2	r1r2	r1	r1r2																		
	Loracarbef			r1	r1	R1'	R1	r1		r1	r1	R1			r1				r1	R1	r1	r1	r1		r1'																		
	Cefoperazone			r1'	r1'	R1''	r1'	R1'		R1'	R1'	r1'						r2	R1'	r1'	r1'r2	r1'R2	r1r2	r1'																			
3rd	Ceftibuten																	R1'										R1'		R1'	R1'	R1'	R1'	R1'	R1'	R1'	R1'	r1	r1	R1'	R1'		
	Cefixime																	r1''	R1'									R1'		R1'	R1'	R1'	R1'	R1'	R1'	R1'	R1'	r1	r1	R1'	R1'		
	Ceftriaxone																		R1''	R1'								R1'		R1'	R1'	R1'	R1'	R1'	R1'	R1'	R1'	R1''	r1	r1	R1''	R1'	
	Cefditoren																											R1'		R1'	R1'	R1'	R1'	R1'	R1'	R1'	R1'	R1''	r1	r1	R1'	R1'	
	Cefodizime																											R1'		R1'	R1'	R1'	R1'	R1'	R1'	R1'	R1''	r1	r1	R1'	R1'		
	Cefotaxime																											R1'		R1'	R1'	R1'	R1'	R1'	R1'	R1'	R1''	r1	r1	R1'	R1'		
	Cefpodoxime																											R1'		R1'	R1'	R1'	R1'	R1'	R1'	R1'	R1''	r1	r1	R1'	R1'		
	Ceftizoxime																											R1'		R1'	R1'	R1'	R1'	R1'	R1'	R1'	R1''	r1	r1	R1'	R1'		
	Cefetamet																											R1'		R1'	R1'	R1'	R1'	R1'	R1'	R1'	R1''	r1	r1	R1'	R1'		
	Ceftazidime																											R1'		R1'	R1'	R1'	R1'	R1'	R1'	R1'	R1''	r1	r1	R1'	R1'		
	Cefepime																											R1'		R1'	R1'	R1'	R1'	R1'	R1'	R1'	R1''	r1	r1	R1'	R1'		
4th	Cefpirome																										R1'		R1'	R1'	R1'	R1'	R1'	R1'	R1'	R1''	r1	r1	R1'	R1'			
	Cefatroline fosamil																										R1'		r1	R1''	R1''	R1''	R1''	R1''	R1''	R1''	r1	r1	R1'	R1'			
5th	Ceftolozane																																										
	Cefiderocol																																										
Mono	Aztreonam																																										

Attention : classifications théoriques basées sur les structures chimiques, à pondérer avec la relevance clinique et le contexte (type de toxidermie, gravité, indication de la molécule, etc...)



# Mise en garde !

- Beaucoup d'articles pour les HSI +++
- Pas forcément reproductible pour chaque sous type
- Mécanisme pour chaque patient n'est pas explorable
  - Attitude probabiliste sur le risque d'avoir une réaction croisée
- Pas de corrélation stricte entre la structure et la pertinence clinique

# Approche diagnostique et thérapeutique



# Quand ne pas arrêter ?

## Concept de "treating through"

- EMP non sévère sans « danger signs » cliniques ni biologiques
- Bénéfice majeur du traitement, absence d'alternative
- Surveillance hospitalière
- Interdit pour DRESS, NET, PEAG, EPF, anaphylaxie
- Interdit pour les médicaments connus pour induire des DRESS (AE, bactrim, allopurinol)
- Association aux DC

# Danger signs



Réévaluation régulière des patients  
 Informer les patients des signes d'alerte +++  
 Attention aux patients gérés en ambulatoire

**TABLE 1** Danger signs in beta-lactam allergy

Immediate reactions	Nonimmediate reactions
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Palmo-plantar, genital, ear, and/or head itching</li> <li>• Conjunctival redness</li> <li>• Blood pressure drop symptoms (eg, dizziness, fainting, need to lie down)</li> <li>• Cough</li> <li>• Sneezing</li> <li>• Wheezing</li> <li>• Dyspnea</li> <li>• Dysphonia</li> <li>• Dysphagia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intense facial involvement</li> <li>• Atypical target lesions</li> <li>• Bullous lesions</li> <li>• Widespread dark-red erythema</li> <li>• Extensive pustulosis</li> <li>• Painful skin</li> <li>• Mucosal involvement</li> <li>• Generalized lymphadenopathy</li> <li>• Elevated liver enzymes</li> <li>• Impaired renal function tests</li> <li>• Fever &gt; 38.5°C</li> <li>• Alterations in blood cell counts (ie, anemia, granulocytopenia, thrombocytopenia, neutrophilia, eosinophilia)</li> <li>• Hypocomplementemia</li> <li>• Hepatitis, nephritis, pneumonitis</li> </ul>



# Approche « diagnostique »

Est-ce vraiment une allergie ?

De-labelling

1. Quelle réaction ?
2. Chronologie ? ATCD ?
3. Quelle a été la prise en charge ? Pronostic ? Évolution ?
4. Pour quelle raison aviez-vous reçu des ATB ?
5. Avez-vous pris depuis d'autres antibiotiques? Repris des ATB similaires ?

# PEN FAST

<b>PEN</b>	<u>PEN</u> icillin allergy reported by patient	<input type="checkbox"/> If yes proceed with assessment
<b>F</b>	<u>F</u> ive years or less since reaction <sup>†</sup>	<input type="checkbox"/> 2 points
<b>A</b>	<u>A</u> naphylaxis or angioedema	<input type="checkbox"/> 2 points
<b>S</b>	<u>S</u> evere cutaneous adverse reaction <sup>†</sup>	<input type="checkbox"/> 1 point
<b>T</b>	<u>T</u> reatment required for reaction <sup>†</sup>	<input type="checkbox"/> 1 point
		<input type="checkbox"/> <i>Total points</i>

Interpretation	
Points	
0	Very low risk of true penicillin allergy - <1% (<1 in 100 patients reporting penicillin allergy)
1-2	Low risk of true penicillin allergy - 5% (1 in 20 patients)
3	Moderate risk of true penicillin allergy - 20% (1 in 5 patients)
4-5	High risk of true penicillin allergy - 50% (1 in 2 patients)

# Stratégies de Dé-labelling (ORACLE)



- Réintroduction à l'admission en **réanimation** pour les patients à faible risque
  - PEN-FAST score < 3
  - Randomisation DPT/surveillance
  - 40 DPT => 1 (+)
  - 32 ont eu un 2<sup>ème</sup> DPT post-réa => 0 (+)

<b>PEN</b>	<u>PEN</u> icillin allergy reported by patient	<input type="checkbox"/> If yes proceed with assessment
<b>F</b>	<u>F</u> ive years or less since reaction <sup>†</sup>	<input type="checkbox"/> 2 points
<b>A</b>	<u>A</u> naphylaxis or angioedema	<input type="checkbox"/> 2 points
<b>S</b>	<u>S</u> evere cutaneous adverse reaction <sup>†</sup>	<input type="checkbox"/> 1 point
<b>T</b>	<u>T</u> reatment required for reaction <sup>†</sup>	<input type="checkbox"/> 1 point
		<input type="checkbox"/> Total points
<b>Interpretation</b>		
Points		
0	Very low risk of true penicillin allergy - <1% (<1 in 100 patients reporting penicillin allergy)	
1-2	Low risk of true penicillin allergy - 5% (1 in 20 patients)	
3	Moderate risk of true penicillin allergy - 20% (1 in 5 patients)	
4-5	High risk of true penicillin allergy - 50% (1 in 2 patients)	

DPT (drug provocation test)



# Stratégies de Dé-labelling (PALACE)



- Réintroduction **directe** sans TC
- Étude randomisée versus TC au préalable
- PEN-FAST<3
- HSI
- 382 patients inclus
- ~80% pas de notion de la molécule
- ~80% épisode ancien (>15 ans)



- **0,5% (1 patient positif dans chaque groupe dans l'heure = CJP)**
- Procédure avec risque comparable

Variable	Adverse events, No. (%)	
	Intervention group (n = 22)	Control group (n = 24)
Type of adverse event		
An antibiotic-associated adverse event (any nonimmune mediated reaction)	6 (27)	2 (8)
Nausea/vomiting/diarrhea	2 (9)	0
Immediate diffuse rash/urticaria	2 (9)	1 (4)
Delayed diffuse rash/urticaria (>1 h)	6 (27)	3 (12)
Other nonsevere adverse events	6 (27)	18 (75)
Angioedema/laryngeal involvement/respiratory compromise	0	0
Anaphylaxis (or unexplained collapse)	0	0
Death	0	0

# Approche « thérapeutique » stratégie du de-labelling

- Algorithme en cours d'évaluation

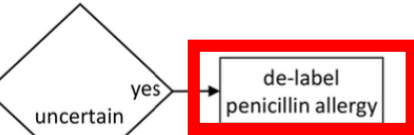
- Plaintes et délais incompatibles
- Rash non grave dans l'enfance
- Récurrence ou persistance de l'urticaire à distance de l'arrêt
- Aucun signe de toxidermie grave



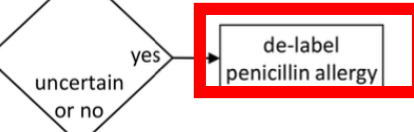
En faveur dé-labelling

question 1: complaints and timing incompatible with an allergic reaction

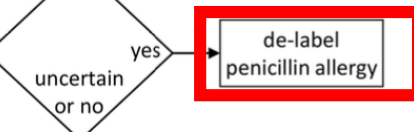
- **reported symptoms** are not compatible with an allergic reaction, e.g., gastrointestinal discomfort, headache, palpitation
- **time interval** between intake of the penicillin and onset of the reaction is not suggestive for allergy, e.g., urticaria more than 2 days after the last dose, onset of exanthema more than 1 week after stopping



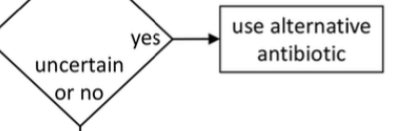
question 2: **reaction confined to the skin** during or after penicillin treatment in **childhood** or **adolescence** (up to the age of 16): urticaria, exanthematous rash



question 3: **acute urticaria** (with or without angioedema) during penicillin treatment **and recurrence** of urticaria for **several days** despite stopping the incriminated penicillin

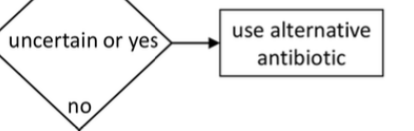


question 4: measles-like (maculo-papular) **exanthema** during penicillin treatment or within 1 week after stopping



question 5: evidence of a severe drug reaction

- **close temporal relationship** of several (up to 30) minutes between intake and reaction: urticaria, anaphylaxis
- signs of **anaphylaxis**, e.g., difficulty in swallowing, throat or chest tightness, shortness of breath, vomiting, dizziness, loss of consciousness, shock
- incident during **general anesthesia**
- **mucous membrane erosions**: mouth, eyes, genitalia
- **skin: blisters**
- systemic reaction: hepatitis (liver parameters ↑), nephritis (kidney parameters ↑)
- decrease of blood cell number: erythrocytes ↓ (haemoglobin ↓), neutrophilic granulocytes ↓, platelets ↓



# Approche « diagnostique » → tests cutanés

Délais longs ...

Incompatible dans le contexte thérapeutique

Tests cutanés :

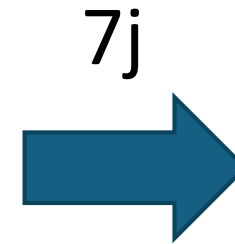
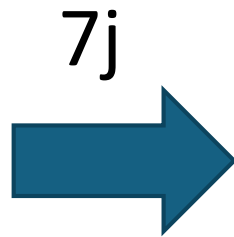
+/- Patch  
Prick  
IDR

Si négatifs

Test de réintroduction  
Oral ou IV

Un test cutané négatif n'élimine pas une réaction allergique  
Seul un test de réintroduction négatif permet de façon quasi certaine d'éliminer une réaction allergique





Surveillance  
rapprochée / 20 min



Ambulatoire (consultation)

# Approche « thérapeutique » = « desensitization »

CI si toxidermie grave !!  
Possible en contexte aigu

12 étapes

Possible 16 étapes

3 poches x 4 vitesses




4-6h

Step	Solution	Rate (mL/h)	Time (in minutes)	Volume infused per step (mL)
1		2.0	15	0.50
2	100-fold dilution of final target concentration	5.0	15	1.25
3		10.0	15	2.50
4		20.0	15	5.00
5		5.0	15	1.25
6	10-fold dilution of final target concentration	10.0	15	2.50
7		20.0	15	5.00
8		40.0	15	10.00
9	Concentration was calculated by subtracting the cumulative dose administered in steps 1–8 from the total target dose	10.0	15	2.50
10		20.0	15	5.00
11		40.0	15	10.00
12		75.0	prolonged to complete target dose	232.50

**TABLE 2** Risk stratification in beta-lactam allergy according to index reaction(s)

High-risk patients <sup>a</sup>	Immediate reactions	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Anaphylaxis</li> <li>o Hypotension</li> <li>o Laryngeal edema</li> <li>o Bronchospasm</li> <li>o Urticaria and/or angioedema</li> <li>o Generalized erythema</li> </ul>
	Nonimmediate reactions	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Stevens-Johnson syndrome</li> <li>o Toxic epidermal necrolysis</li> <li>o Drug reaction (or rash) with eosinophilia and systemic symptoms</li> <li>o Generalized bullous fixed drug eruption</li> <li>o Acute generalized exanthematous pustulosis</li> <li>o Linear IgA bullous dermatosis</li> <li>o Severe maculopapular exanthema (MPE) ①&gt;</li> <li>o Systemic vasculitis/Serum-sickness-like reaction</li> <li>o Specific organ manifestations ②</li> <li>o Drug-induced autoimmune diseases ③</li> </ul>
Low-risk patients <sup>b</sup>	Immediate reactions	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Isolated generalized pruritus that did not require treatment</li> <li>o Isolated gastrointestinal symptoms (eg, nausea, diarrhea, vomiting)</li> <li>o Local urticaria to parenteral administration</li> </ul>
	Nonimmediate reactions	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Contact dermatitis</li> <li>o Systemic contact dermatitis</li> <li>o Local infiltrated reaction to intramuscular administration</li> <li>o Palmar exfoliative exanthema</li> <li>o Fixed drug eruption</li> <li>o Delayed-appearing urticaria</li> <li>o Mild ④/moderate ⑤ MPE (especially in children)</li> <li>o Symmetric drug-related intertriginous flexural exanthema</li> </ul>

# Indication urgente ...

Nonimmediate reactions to penicillins and/or cephalosporins High-risk subjects	Immediate reactions to penicillins and/or cephalosporins High-risk subjects	Nonimmediate or immediate reactions to penicillins and/or cephalosporins Low-risk subjects
 <p>Avoid using penicillins and cephalosporins; use non-BL antibiotics by microbial coverage OR Use carbapenems or aztreonam<sup>a</sup> by graded challenge<sup>b</sup>, after careful risk benefit analysis in SJS/TEN OR Use by graded challenge third-/fourth-/fifth-generation cephalosporins in subjects who reacted to penicillins<sup>b</sup> or penicillins with side chains different from those of the responsible cephalosporins in subjects who reacted to cephalosporins<sup>b</sup>, very carefully in SJS/TEN</p>	 <p>Avoid using the entire class of the responsible BL; OR Use by graded challenge third-/fourth-/fifth-generation cephalosporins in subjects who reacted to penicillins<sup>c</sup> or penicillins with side chains different from those of the responsible cephalosporins in subjects who reacted to cephalosporins<sup>c</sup> OR Use carbapenems or aztreonam<sup>a</sup> by graded challenge<sup>c</sup> OR Use non-BL antibiotics by microbial coverage</p>	 <p>Use full-dose third-/fourth-/fifth-generation cephalosporins in subjects who reacted to penicillins or full dose penicillins with side chains different from those of the responsible cephalosporins in subjects who reacted to cephalosporins OR Use full-dose carbapenems or aztreonam<sup>a</sup> OR Use non-BL antibiotics by microbial coverage</p>



# Adresser des patients, demander un avis ?

- [Allergo.dermatologie@chu-lille.fr](mailto:Allergo.dermatologie@chu-lille.fr) si non urgent
- Demander un avis urgent
  - Plateforme omnidoc → chu Lille → dermatologie
- Centre de compétences toxidermies graves et dermatoses bulleuses toxiques (Lille, Mondor)
- Bibliographie
  - Antibiotics allergy, The Lancet 2019 Blumenthal et al.
  - M. Castells +++
  - PNDS Lyell/NET 2023
  - DRESS en 2024

24/7

**URGENCES HENRI MONDOR**  
**RÉSERVÉ AUX MÉDECINS**

**Urgences dermatologiques**  
Tél. : 01 49 81 21 11 DECT 36053

**Réanimateur médical de garde**  
Tél. : 01 49 81 21 11 DECT 36494

**Coordonnateurs du centre de référence**

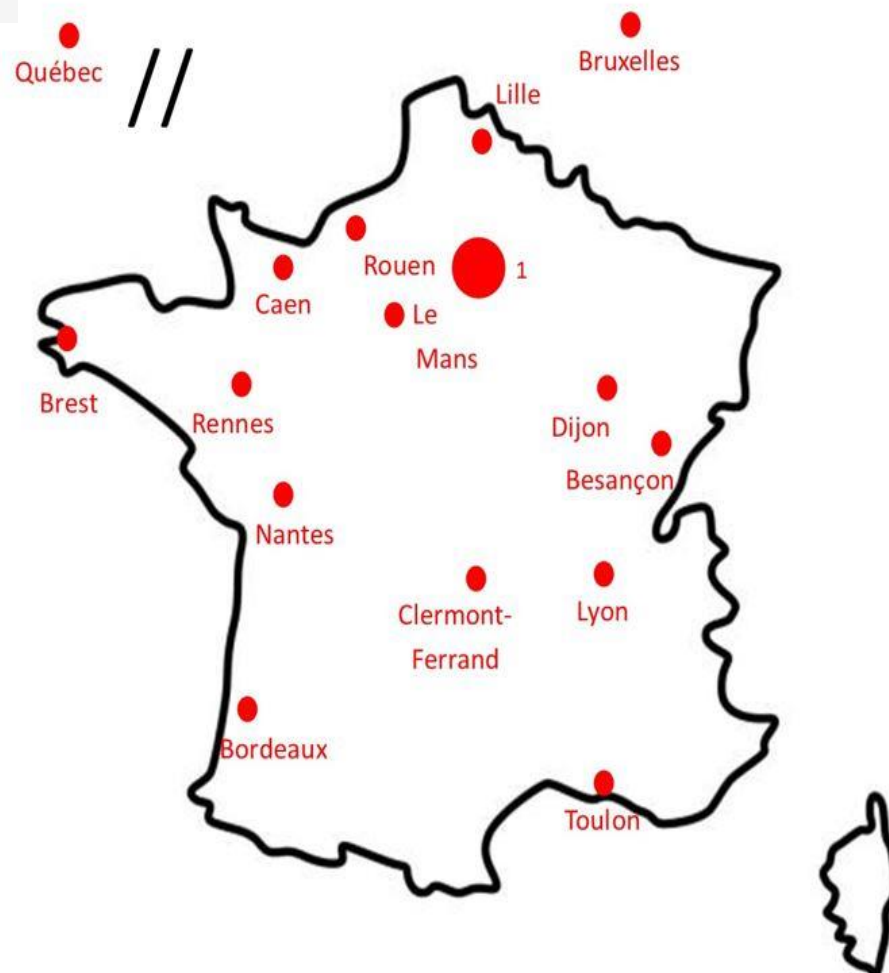
Pr Saskia ORO – Dermatologue

E-mail : saskia.oro@aphp.fr

Pr Nicolas DE PROST – Réanimateur médical

E-mail : nicolas.de-prost@aphp.fr

www.toxibul.fr



(1) Île-de-France (Créteil, Paris, Saint-Mandé)

Ville	Médecins référents	Emails
Besançon	PELLETIER Fabien, CASTELAIN LAKKIS Florence, CASTAGNA Julie	fabien.pelletier@univ-fcomte.fr, fcastelain@chu-besancon.fr, jcastagna@chu-besancon.fr
Bordeaux	MILPIED Brigitte, TOUSSAINT Clémentine	brigitte.milpied@chu-bordeaux.fr, clementine.toussaint@chu-bordeaux.fr
Brest	SASSOLAS Bruno, ROGUEDAS-CONTIOS Anne-Marie, GOURIER Greta	bruno.sassolas@chu-brest.fr, anne-marie.roguedas-contios@chu-brest.fr, greta.gourier@chu-brest.fr
Bruxelles	DUPIRE Gwendy	gwendy.dupire@gmail.com
Caen	MORICE Cécile	morice-c@chu-caen.fr
Clermont-Ferrand	PASTEUR Justine	jpasteur@chu-clermontferrand.fr
Dijon	COLLET Evelyne, LELEU Camille	ecollet@chu-dijon.fr, camille.leleu@chu-dijon.fr
Lille	STAUMONT Delphine, DEZOTEUX Frédéric	delphine.salle@chru-lille.fr, Frederic.DEZOTEUX@chu-lille.fr
Le Mans	Corina BARA	corina.bara@chu-lemans.fr
Lyon	BENSAID Benoît, TAUBER Marie	benoit.ben-said@chu-lyon.fr, marie.tauber@chu-lyon.fr
Nantes	BERNIER Claire	claire.bernier@chu-nantes.fr
Paris (Hôpital Bichat)	DESCAMPS Vincent	vincent.descamps@aphp.fr
Paris, Créteil (Hôpital Henri Mondor)	ASSIER Haudrey, ORO Saskia	haudrey.assier@aphp.fr, saskia.oro@aphp.fr
Paris (Hôpital Necker)	WELFRINGER Anne	anne.welfringer@aphp.fr
Paris (Hôpital Pitié-Salpêtrière)	LEBRUN-VIGNES Bénédicte	benedicte.lebrun-vignes@aphp.fr
Paris (Hôpital Tenon)	BARBAUD Annick, SORIA Angèle, AMSLER Emmanuelle	annick.barbaud@aphp.fr, angele.soria@aphp.fr, emmanuelle.amsler@aphp.fr
Québec	BEAULIEU Valérie	-
Rennes	DROUCOURT Catherine, CARIOU Claire	catherine.droucourt@chu-rennes.fr, claire.cariou@chu-rennes.fr
Rouen	TETART Florence	Florence.Tetart@chu-rouen.fr
Saint-Mandé	ALLANORE-VALEYRIE Laurence	-
Toulon	VALOIS Aude	audevalois4@yahoo.fr

**Membres associés (hors SFD) :**

ORTONNE Nicolas : Service d'Anatomopathologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil  
SANCHEZ PENA Paola : Centre Régional de Pharmacovigilance de Bordeaux