



Disponible en ligne sur  
**ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)

REVUE FRANÇAISE  
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2017) xxx–xxx

Revue Générale

# Algorithme diagnostique et alternatives devant une hypersensibilité retardée aux bêtalactamines

*Diagnostic algorithms and alternative beta-lactams in delayed hypersensitivity to beta-lactams*

F. Delcroix<sup>\*</sup>, J.-F. Nicolas

Service d'immunologie et allergologie, hôpital sud, hospices civils de Lyon, 165, chemin du Grand-Revoyet, 69310 Pierre-Bénite, France

Reçu le 9 mars 2018 ; accepté le 15 mars 2018

## Résumé

Les hypersensibilités retardées aux bêtalactamines (BL) ne sont pas forcément allergiques. Ainsi, leur exploration est primordiale pour ne pas contre-indiquer à tort cette classe d'antibiotiques très utile. L'exploration des hypersensibilités retardées aux BL comporte plusieurs étapes : tout d'abord l'interrogatoire minutieux avec réalisation d'une frise chronologique des prises médicamenteuses depuis 2 mois. Puis la réalisation de tests cutanés : des patch-tests plus ou moins des intradermoréactions à lecture retardée (en cas d'anamnèse compatible avec patch-tests négatifs) voire des tests biologiques (en cas de diagnostic difficile). En cas de tests négatifs, on discutera la réalisation d'un test de réintroduction. En cas de tests cutanés positifs, on recherchera les alternatives thérapeutiques au sein des bêtalactamines en réalisant une batterie de tests puis des réintroductions. © 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Hypersensibilité retardée ; Bêtalactamines ; Toxidermies ; Réactivité croisée ; Allergie médicaments

## Abstract

Delayed hypersensitivity to beta-lactams (BL) is not necessarily allergic. It is thus essential to explore such cases of hypersensitivity to avoid unwarranted contraindication of this class of antibiotics. Exploring delayed hypersensitivity to BL involves a number of steps. First, careful questioning is called for with recording of all drugs taken in the previous two months. Skin tests must then be performed consisting of patch tests, and if necessary, intradermal tests (in the case of a compatible history but negative patch tests), or possibly laboratory tests (in the event of diagnostic difficulties). If the skin tests are negative, a challenge test should be considered. With positive tests, alternative beta-lactams should be introduced and then challenged.

© 2018 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

**Keywords:** Delayed hypersensitivity; Beta-lactams; Drug-induced dermatitis; Cross reactivity; Drug allergy

## 1. Introduction

Les bêtalactamines (BL) sont divisées en 5 classes : pénicillines, céphalosporines, carbapénems, monobactams et inhibiteurs des bêtalactamases. L'hypersensibilité allergique aux BL est la plus fréquente des hypersensibilités aux

antibiotiques [1]. Les hypersensibilités de type I, IgE médiées sont les plus fréquentes et les plus étudiées. Les hypersensibilités retardées sont moins fréquentes. Les plus courantes sont les exanthèmes maculopapuleux, les érythèmes pigmentés fixes (EPF), les *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS), les nécrolyses épidermiques toxiques (NET), les *symmetrical drug related intertriginous and flexural exanthema* (SDRIFE), les pustuloses exanthématiques aiguës généralisées (PEAG) [2].

<sup>\*</sup> Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [fanny.delcroix@chu-lyon.fr](mailto:fanny.delcroix@chu-lyon.fr) (F. Delcroix).

## 2. Algorithme diagnostique

Toute réaction cutanée à une bêta-lactamine n'est pas forcément allergique. Ainsi, les explorations allergologiques sont nécessaires pour différencier les authentiques hypersensibilités retardées allergiques des autres étiologies (le plus souvent hypersensibilité non allergique, parfois exanthème viral) [1].

La première étape du diagnostic est constituée par un interrogatoire minutieux précisant le délai d'apparition des symptômes, la prise de médicaments concomitants, la durée d'évolution, la présence d'une desquamation finale, l'existence de prises antérieures et de réactions lors des prises antérieures. On précisera la clinique pour orienter vers une étiologie en particulier vers une toxidermie sévère : étendue des lésions, présence d'un décollement cutané et atteinte muqueuse (NET), œdème du visage et purpura des membres inférieurs (DRESS). On recherchera les signes associés : fièvre, adénopathies périphériques, perturbations du bilan paraclinique en particulier éosinophilie (DRESS), polynucléose neutrophile (PEAG), cytopénies, cytolysse, cholestase, insuffisance rénale, histologie cutanée évocatrice de toxidermie. Parallèlement une enquête recherchant les médicaments pris dans les 2 mois précédents le début de la réaction sera réalisée auprès des médecins ayant pris en charge le patient lors de l'éruption. En cas de dossier compliqué (plusieurs médicaments, perturbations biologiques...), une frise chronologique sera réalisée. Cette étape est chronophage mais cruciale. Elle permet d'émettre les hypothèses diagnostiques et de choisir les tests à réaliser.

La deuxième étape consiste en la réalisation des tests. En 1<sup>re</sup> intention, on réalisera les patchs-tests (PT) au moins 4 semaines après la fin de la réaction pour les toxidermies bénignes et 6 mois pour les toxidermies sévères type DRESS [2]. Les tests se feront dans le dos (peau saine) et en peau anciennement lésée dans le cas des EPF, en absence d'application de dermocorticoïdes et d'exposition aux UV depuis 7 jours et en dehors de tout traitement immunosuppresseur ou de corticoïdes depuis 1 mois. Le test est positif quand une réaction d'eczéma apparaît. En cas de PT négatifs et de faible imputabilité extrinsèque (IE) et intrinsèque (II), on passera à la 3<sup>e</sup> étape. À l'inverse, en cas de fortes II et IE, on poursuivra en réalisant des intradermoréactions (IDR) à lecture retardée à 72 h à une dilution non irritante, soit 2 mg/mL pour les céphalosporines et 20 mg/mL pour les pénicillines [3]. Le test est positif quand une papule érythémateuse indurée apparaît. Les tests cutanés peuvent parfois provoquer des réactions à distance du site voire rarement une récurrence de l'éruption. Si les tests sont négatifs mais que le doute persiste, des tests biologiques peuvent être réalisés. Néanmoins, ceux-ci sont en cours de développement et rarement disponibles en pratique. Il s'agit en particulier de la mesure de l'activation des lymphocytes T par le test de transformation lymphocytaire et des tests de mesure de production d'interféron gamma (Elisa, ELISPOT ou PCR interféron gamma) [4].

La sensibilité des patchs-tests varie selon la BL testée et augmente avec la sévérité de l'exanthème [5] pouvant aller de 37,8 % en cas de toxidermie bénigne à une pénicilline [6] à 57,6 % en cas de toxidermies sévères [7]. Cette sensibilité mitigée oblige à réaliser des IDR dont la sensibilité dépasse légèrement celle des

patchs [6] voire à surseoir au test de réintroduction (3<sup>e</sup> étape) en cas de forte imputabilité malgré des tests négatifs.

La 3<sup>e</sup> étape est le test de réintroduction. La méthode consiste selon les équipes en la prise d'un seul ou de plusieurs comprimés sur quelques jours du médicament imputable. En cas de réaction non sévère, ce test est réalisé à domicile en début de semaine. Le médecin devra revoir ou contacter le patient une semaine plus tard pour s'assurer de l'absence de réaction. Les toxidermies sévères sont une contre-indication théorique au test de provocation oral (TPO). Néanmoins dans certains centres de compétence, des TPO peuvent être réalisés pour certaines toxidermies comme les DRESS, les PEAG et les EPF.

## 3. Alternatives thérapeutiques

Les réactions croisées (RC) entre bêta-lactamines ont été bien étudiées dans l'hypersensibilité immédiate allergique (HSIA) mais le sont moins dans l'hypersensibilité retardée allergique (HSRA). Néanmoins, les résultats des quelques études disponibles semblent concorder avec les RC des HSIA. Dans une étude de 71 patients avec une HSRA à une aminopénicilline, 97,2 % toléraient une céphalosporine de 3<sup>e</sup> génération (cefepodoxime, céphalosporine et céfixime) [8]. Une autre étude portant sur 17 patients a montré une réactivité croisée de 10,9 % entre pénicillines et céphalosporines de 1<sup>re</sup> génération, et de 1,1 % entre les pénicillines et les céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération [9].

En pratique, on réalisera une batterie de tests cutanés en patch ou en IDR à lecture retardée à 72 h (selon le test ayant réagi à la molécule imputable) comprenant différentes bêta-lactamines. Cette batterie n'est pas consensuelle. Dans le service d'immunologie et allergologie de l'hôpital Lyon sud, nous testons 8 molécules classiquement utilisées en infectiologie (amoxicilline, oxacilline, céfazoline, cefepodoxime, ceftazidime, céfoxitine, imipénem). En cas de tests négatifs, un test de provocation oral ou intraveineux sera réalisé pour une ou plusieurs molécules alternatives afin de confirmer l'absence d'hypersensibilité. On choisira en général des céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération.

En cas d'HSRA avérée à une BL, la contre-indication absolue sera de mise. Il n'existe pas de protocole de désensibilisation consensuel validé dans l'hypersensibilité retardée.

## 4. Conclusion

Les explorations des hypersensibilités retardées aux BL comportent plusieurs étapes : l'interrogatoire minutieux avec réalisation de la chronologie médicamenteuse, des PT plus ou moins des IDR à lecture retardée voire des tests biologiques. En cas de tests négatifs, on discutera la réalisation d'un test de réintroduction. En cas de tests cutanés positifs, on recherchera les alternatives thérapeutiques au sein des bêta-lactamines en réalisant une batterie de tests puis des réintroductions.

## Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts.

## Références

- [1] Villani A, Demoly P, Nicolas JF. Drug hypersensitivity: definitions and mechanisms. *Rev Prat* 2015;65(7):969–71.
- [2] Amsler E, Soria A. Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Rev Med Interne* 2017;38(11):737–48.
- [3] Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs—an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013;68(6):702–12.
- [4] Rozieres A1, Hennino A, Rodet K, Gutowski MC, Gunera-Saad N, Berard F, et al. Detection and quantification of drug specific T cells in penicillin. *Allergy* 2009;64(4):534–42.
- [5] Ben-Said B, Arnaud-Butel S, Rozières A, Rodet K, Bérard F, Nicolas JF, et al. Allergic delayed drug hypersensitivity is more frequently diagnosed in drug reaction, eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome than in exanthema induced by beta-lactam antibiotics. *J Dermatol Sci* 2015; 1:71–4.
- [6] Romano A, Viola M, Mondino C, Pettinato R, Di Fonso M, Papa G, et al. Diagnosing nonimmediate reactions to penicillins by in vivo tests. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;129(2):169–74.
- [7] Barbaud A, Collet E, Milpied B, Assier H, Staumont D, Avenel-Audran M, et al. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three mainclasses of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 2013;168(3):555–62.
- [8] Trcka J, Seitz CS, Bröcker EB, Gross GE, Trautmann A. Aminopenicillin-induced exanthema allows treatment with certain cephalosporins or phenoxymethyl penicillin. *J Antimicrob Chemother* 2007;1:107–11.
- [9] Buonomo A, Nucera E, Pecora V, Rizzi A, Aruanno A, Pascolini L, et al. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with cell-mediated allergy to penicillins. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24(5):331–7.