Revues générales

Suspicion d'allergie aux antibiotiques : quelle stratégie d'exploration ?

RÉSUMÉ : Le terme d'hypersensibilité (HS) aux médicaments recouvre l'ensemble des réactions ressemblant cliniquement à de l'allergie après la prise d'un médicament et l'allergie est une HS dont le mécanisme immunologique est identifié. Les HS sont fréquentes (7-10 % de la population), le plus souvent non-allergiques et bénignes (exanthème maculopapuleux). Cependant, certaines réactions peuvent être graves (anaphylaxie, nécrolyse épidermique toxique…).
L'entretien méticuleux doit permettre de distinguer la chronologie de la réaction (immédiate ou non), la gravité des manifestations et, finalement, si une exploration allergologique est nécessaire ou non, prenant en compte la pertinence et la disponibilité des examens biologiques (prick-tests, intradermo-réactions, patch-tests, voire IgE spécifiques, tests d'activation des basophiles ou de lympho-prolifération). Le test de provocation reste le *gold standard*. Un avis spécialisé est indispensable, au moindre doute, pour éviter un diagnostic "d'allergie" par excès et l'éviction de molécule(s) de façon inadéquate.

G. POUESSEL
Service de pédiatrie, Pavillon médicochirurgical de pédiatrie, ROUBAIX, Unité de pneumologie et allergologie pédiatriques, Hôpital Jeanne de Flandre, CHRU Lille et Université Lille2, Réseau d'Allergo-Vigilance, VANDŒUVRE-LÈS-NANCY.

Fréquence de suspicion d'hypersensibilité

Les suspicions d'hypersensibilité (HS) aux médicaments sont fréquentes chez l'enfant, surtout pour les bêtalactamines.

Le terme d'hypersensibilité aux médicaments recouvre l'ensemble des réactions ressemblant cliniquement à de l'allergie après la prise d'un médicament. L'allergie est une HS dont le mécanisme immunologique est identifié. Les HS non allergiques sont les réactions les plus fréquentes.

Les suspicions d'HS médicamenteuse sont un motif fréquent de consultation en médecine générale : 7 à 10 % des patients sont suspects d'une HS médicamenteuse et, chez l'enfant, les principaux médicaments en cause sont les antibiotiques, notamment les bêtalactamines, avant les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les antipyrétiques. Le diagnostic d'allergie est souvent porté par excès et les allergies prouvées sont rares, identifiées dans moins de 10 % des suspicions d'HS. On estime que le risque de développer une réaction d'HS après un traitement par bêtalactamines est proche de 0,7 %. Cependant, la plupart de ces réactions sont cutanées et bénignes, même si des réactions anaphylactiques voire des décès sont rapportés dans 0,01 et 0,001 % des cas, respectivement [1]. Une des principales difficultés en pratique courante est la distinction entre réelle allergie médicamenteuse et éruption d'une autre cause, notamment infectieuse (virale surtout).

Ces suspicions d'HS sont un problème pour les patients et leur famille mais aussi les médecins, en termes de diagnostic et de prise en charge ultérieure. En cas de suspicion d'HS, le choix d'une molécule alternative peut s'avérer problématique, responsable d'un

surcoût financier, d'une utilisation inadéquate d'une molécule moins efficace ou plus dangereuse, de l'émergence de résistances microbiennes aux antibiotiques d'un allongement de la durée d'hospitalisation [2].

Ainsi, il ne faut pas poser le diagnostic "d'allergie" médicamenteuse sans avis allergologique mais préférer le terme "d'HS" médicamenteuse à noter dans le carnet de santé. Un avis spécialisé auprès d'un allergologue est donc indispensable, au moindre doute, pour déterminer si un patient a authentiquement une HS médicamenteuse ou non.

Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques de l'HS sont variées, bénignes à graves, de chronologie immédiate ou retardée. Du point de vue clinique, on distingue les réactions immédiates, qui surviennent dans l'heure suivant la prise du médicament, des réactions non immédiates, dont le délai d'apparition se situe entre 1 heure à plusieurs jours.

Les réactions immédiates peuvent comporter des signes et symptômes caractérisant l'anaphylaxie : urticaire et angiœdème, bronchospasme, dyspnée laryngée, vomissements, crampes abdominales, atteinte hémodynamique… Les réactions non immédiates sont le plus souvent bénignes (exanthème maculopapuleux), mais plus rarement graves (pustulose exanthématique aiguë généralisée, néphrite interstitielle, hépatite…) et pouvant menacer le pronostic vital (nécrolyse épidermique toxique – Lyell et Stevens-Johnson –, *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* [DRESS]…) (***fig. 1***) [3].

En dehors des signes d'anaphylaxie, les signes de gravité d'une toxidermie doivent être recherchés : douleurs, atteinte muqueuse (≥ 2 localisations), atteinte cutanée étendue (> 50 % de la surface corporelle), œdème centro-facial, fièvre > 38,5 °C et altération de l'état général, papules purpuriques infiltrées, atteinte nécrotique.

Diagnostic

Le diagnostic repose essentiellement sur l'anamnèse, complétée, selon le contexte, par des tests *in vivo* et/ou *in vitro*, voire un test de provocation.

1. Anamnèse

L'anamnèse est une étape essentielle de la démarche diagnostique. Un certain nombre de questions se posent au clinicien qui doit aussi recueillir des informations indispensables pour étayer le diagnostic (***tableau I***). Les objectifs sont notamment de déterminer la chronologie de la réaction suspectée (immédiate ou retardée), la gravité de la réaction initiale

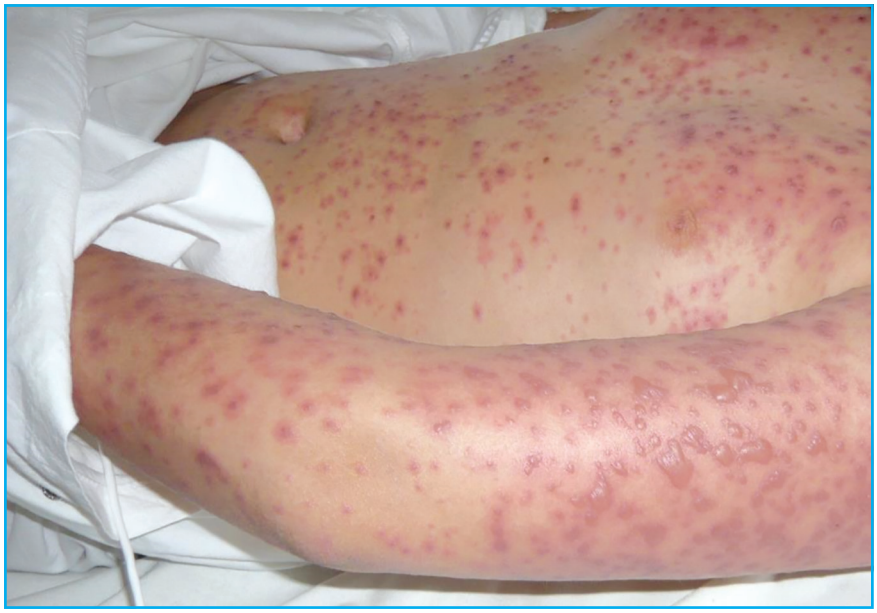

Fig. 1 : Nécrolyse épidermique toxique 12 jours après le début d'un traitement par carbamazépine.

Informations à recueillir dans l'analyse d'une possible hypersensibilité médicamenteuse	Questions posées dans la démarche diagnostique
• Date de la réaction • Contexte de la prescription du (des) médicament(s) • Nom du (des) médicament(s) utilisé(s) • Nombre de dose(s) avant puis après le début des signes • Intervalle de temps entre la dernière dose et le début des signes • Description la plus précise possible des signes/lésions (photos ?) • Traitement avant et pendant la réaction • Délai pour la résolution des signes/lésions • Maladie sous-jacente ? • Le(s) médicament(s) a (ont)-t-il(s) été réutilisé(s) depuis ?	• Le(s) médicament(s) est (sont)-il(s) utile(s) pour le patient ? • Le(s) médicament a (ont)-t-il(s) une alternative d'efficacité comparable ? • La réaction a-t-elle des critères de gravité ? • Les examens complémentaires, *in vitro* ou *in vivo*, sont-ils disponibles/utiles pour le diagnostic ?

Tableau I : Informations à recueillir devant une suspicion d'hypersensibilité médicamenteuse.

Revues générales

et, finalement, si une exploration allergologique est nécessaire ou non, prenant en compte la pertinence et la disponibilité des examens biologiques.

Une exploration doit être envisagée si la réaction est possiblement évocatrice d'une HS, si le médicament incriminé est nécessaire, sans alternative d'efficacité comparable et n'a pas été réutilisé ultérieurement, en prenant en compte le rapport bénéfice/risque. L'exploration doit être discutée au cas par cas après une expertise allergologique si la réaction a été grave.

2. Tests *in vitro* et *in vivo*

Les tests cutanés (prick-tests, intradermoréactions, patch-tests) peuvent aider au diagnostic mais leurs performances (sensibilité, spécificité, valeurs prédictives) et donc leur intérêt en pratique courante varient selon la chronologie de la réaction, le type de réaction et les médicaments (***tableau II et fig. 2***). En pédiatrie, les protocoles de dilution ne sont pas toujours standardisés selon les molécules et sont le plus souvent extrapolés à partir des études chez l'adulte.

Les indications des tests *in vitro* sont limitées. Le dosage des IgE spécifiques est envisagé pour certaines molécules dans le contexte de suspicion d'HS immédiate. D'autres tests comme le test de lymphoprolifération ou celui d'activation des basophiles sont en cours de validation et leur place dans la stratégie d'exploration doit encore être discutée.

3. Test de provocation

Le dogme de la réalisation systématique de tests cutanés avant tout test de provocation fait actuellement l'objet de discussions, surtout lorsque la réaction a été non immédiate et sans critère de gravité (exanthème maculopapuleux sans gravité). Chez l'enfant suspect d'une HS aux bêtalactamines avec une réaction bénigne, non immédiate, il est désormais envisagé de réaliser d'emblée un test de provocation sans test *in vitro*/*in vivo* préalable [4, 5]. Cette stratégie simple et pratique, proposée par l'Académie européenne d'allergie et d'immunologie clinique, doit cependant encore être confirmée [4] (***fig. 2***). Pour les réactions non immédiates mais sévères, une expertise de l'allergologue est indispensable pour déterminer l'intérêt éventuel d'une exploration allergologique prenant en compte un rapport bénéfice/risque individuel (***fig. 2***).

Pour les réactions immédiates, une exploration par des tests cutanés préalables au test de provocation orale reste habituellement réalisée, selon la nature du médicament en cause (***fig. 2***). Les modalités de réalisation des tests de provocation orale (nombre de doses et posologie du médicament administré à l'hôpital, durée d'exposition après la sortie du patient…) ne sont pas consensuelles et doivent faire l'objet de recommandations internationales. Le test de provocation orale doit être réalisé en milieu hospitalier compte tenu du risque de réaction grave.

Les indications de demande de consultation spécialisée auprès d'un allergologue

Preuves plus élevées	Preuves plus faibles
– Bêtalactamines – Anticonvulsivants – Chlorhexidine – Héparines – Curares – Sels de platine – Produits de contraste iodés – Inhibiteurs de la pompe à protons	– Antibiotiques autres que bêtalactamines – Anti-inflammatoires non stéroïdiens non pyrazolés – Anesthésiques locaux – Hormones – Insulines – Opioïdes

Tableau II : Niveaux de preuve pour la réalisation de tests cutanés dans les suspicions d'hypersensibilité médicamenteuse chez l'enfant.

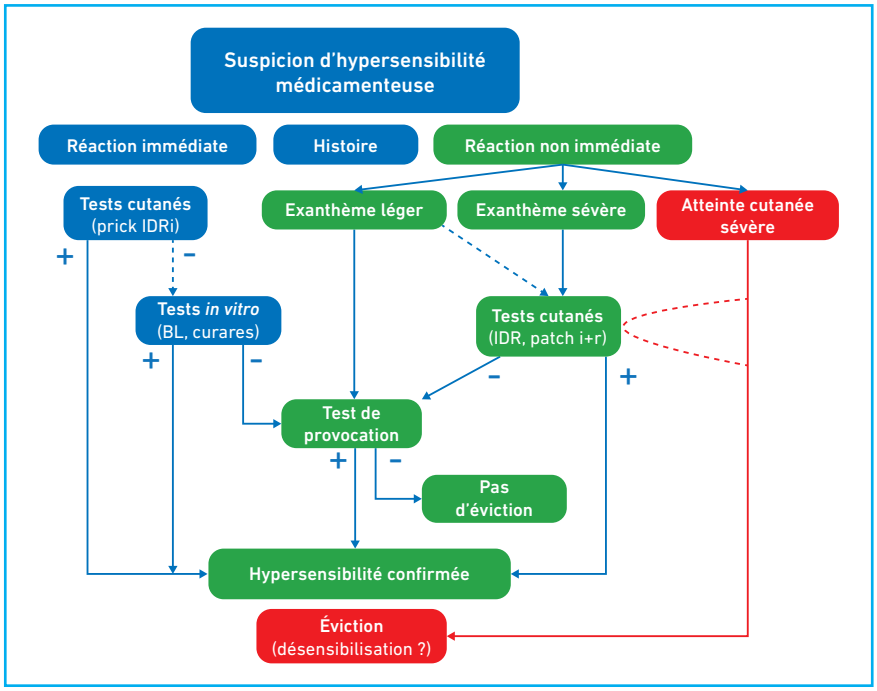

Fig. 2 : Stratégie d'exploration des hypersensibilités médicamenteuses chez l'enfant (adaptée d'après Gomes *et al.* [4]). IDR : intradermoréaction ; i : lecture immédiate ; r : lecture retardée ; BL : bêtalactamines.

pour HS médicamenteuse, notamment aux antibiotiques, sont résumées dans le ***tableau III*** [6].

Préconisations

Après l'avis spécialisé de l'allergologue, des préconisations doivent être adressées au médecin et à l'enfant et sa famille précisant une conduite à tenir claire, notamment les médicaments contre-indiqués, le cas échéant, mais aussi ceux qui sont susceptibles d'être utilisés, tenant compte des résultats de l'enquête allergologique et des éventuelles explorations. Concernant les bêtalactamines, la stratégie d'utilisation des alternatives est résumée dans la ***figure 3***. Une induction de tolérance peut être envisagée par l'allergologue, selon le contexte au cas par cas, en cas d'HS à une molécule indispensable sans alternative possible (par exemple antibiotiques dans la mucoviscidose).

POINTS **FORTS**

- Il est indispensable de confirmer ou non une suspicion d'hypersensibilité médicamenteuse afin de ne pas porter un diagnostic "d'allergie" par excès.
- Les antibiotiques et surtout les bêtalactamines sont les principaux médicaments incriminés dans les suspicions d'hypersensibilité médicamenteuse de l'enfant.
- Les manifestations cliniques de l'hypersensibilité sont variées, bénignes à graves, de chronologie immédiate (< 1 heure après la prise du médicament) ou retardée (> 1 heure après la prise du médicament).
- L'entretien pour une suspicion d'hypersensibilité médicamenteuse doit être précis et détaillé, permettant de savoir si une exploration allergologique est utile et nécessaire ou non.
- Selon le contexte, l'allergologue a recours à des explorations complémentaires (tests *in vivo* – prick-tests, intradermoréactions et patch-tests –, tests *in vitro*, test de provocation).

Indications de consultation spécialisée en allergologie pour suspicion d'hypersensibilité médicamenteuse
Suspicion d'anaphylaxie médicamenteuse
Suspicion d'allergie aux anesthésiques locaux ou généraux
Suspicion de réaction allergique aux anti-inflammatoires non stéroïdiens/ antipyrétiques
Suspicion d'allergie aux bêtalactamines pour les enfants
Suspicion d'allergie à un médicament d'intérêt pour l'enfant dans le contexte de besoins spécifiques selon ses antécédents
Suspicion de réactions allergiques sévères (nécrolyse épidermique toxique, DRESS et autres réactions systémiques sévères)

Tableau III : Indications de consultation spécialisée en allergologie pour suspicion d'hypersensibilité médicamenteuse : le rôle du médecin généraliste et du pédiatre [6].

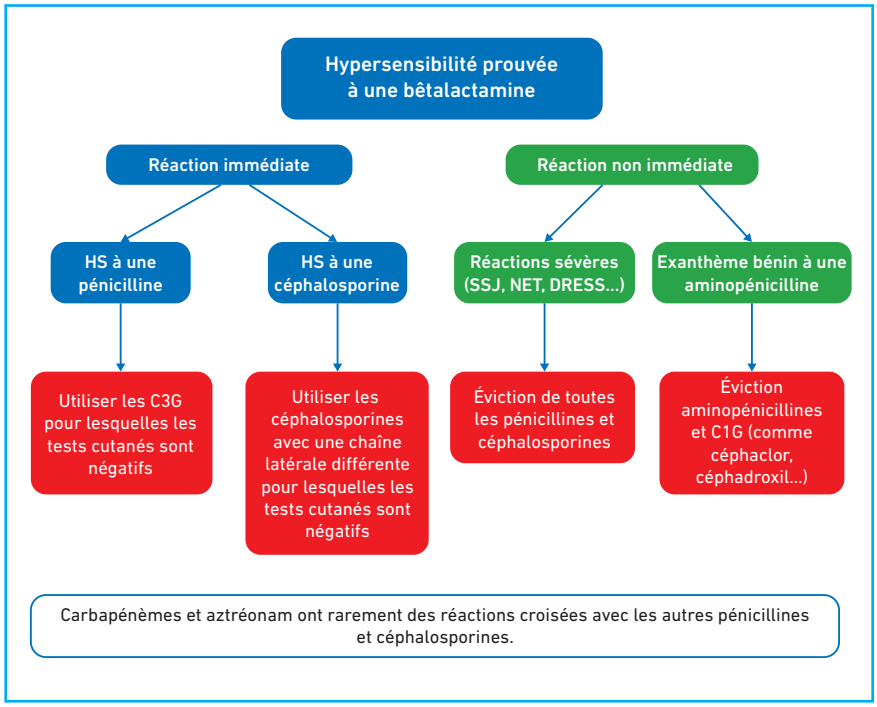

Fig. 3 : Choix des molécules alternatives en cas d'hypersensibilité aux bêtalactamines (adapté d'après Doña *et al.* [6]). HS : hypersensibilité ; SSJ : syndrome de Stevens-Johnson ; NET : nécrolyse épidermique toxique ; DRESS : *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* ; C3G : céphalosporine de 3e génération ; C1G : céphalosporine de 1re génération.

Revues générales

Remerciements au Dr Olivier Carpentier pour l'iconographie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Idsoe O, Wang PN. Penicillin-sensitivity reactions in Taiwan. *Bull World Health Organ*, 1958;18:323-344.
2. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin "allergy" in hospitalized patients: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;133:790-796.
3. Brockow K, Ardern-Jones MR, Mockenhaupt M *et al*. EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Allergy*, 2019;74:14-27.
4. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S *et al*. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy*, 2016;71:149-161.
5. Pouessel G, Winter N, Lejeune S *et al*. Oral challenge without skin testing in children with suspected non-severe betalactam hypersensitivity. *Pediatr Allergy Immunol*, 2019;30:488-490.
6. Doña I, Caubet JC, Brockow K *et al*. An EAACI task force report: recognising the potential of the primary care physician in the diagnosis and management of drug hypersensitivity. *Clin Transl Allergy*, 2018;8:16.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.