

Prise en charge de l'allergie aux pénicillines et bêta-lactamines

(Comité provincial de gérance des antimicrobiens des régions de la santé du Nouveau-Brunswick, septembre 2017)

Points importants

- En général, les bêta-lactamines ne posent pas de danger; les réactions allergiques et les effets indésirables sont surdiagnostiqués et **déclarés plus fréquemment**
- Des éruptions non urticariennes et non prurigineuses surviennent chez jusqu'à 10% des patients qui reçoivent des pénicillines. Ces éruptions ne sont habituellement pas de nature allergique et ne constituent pas une contre-indication à l'utilisation d'une différente bêta-lactamine.
- Le risque de réactions croisées entre les pénicillines et les céphalosporines cité comme étant de l'ordre de 8 à 10 % est une surestimation fondée sur des études des années 1970 qui sont maintenant considérés comme imparfaites.
- On peut prévoir des nouvelles intolérances (c.-à-d. n'importe quelle allergie ou effet indésirable signalé au dossier du patient) à être rapporté après 0.5 à 4% de tous traitements antimicrobiens, dépendant du sexe du patient et de l'antimicrobien prescrit. On peut s'attendre à un taux supérieur de nouvelles intolérances chez les patients ayant eu au moins 3 intolérances médicamenteuses antérieurement.¹
- Pour les réactions d'hypersensibilité immédiate de type 1 (médiée par les IgE), la réaction croisée entre les pénicillines (tableau 1) s'explique par les similarités dans la structure principale ou par les déterminants antigènes majeurs ou mineurs; l'utilisation sans désensibilisation n'est pas recommandée
- Pour les réactions d'hypersensibilité immédiates de type 1, la réaction croisée entre les pénicillines (tableau 1) et les céphalosporines s'explique par les similarités entre les chaînes latérales, dont le risque de réaction croisée sera significatif seulement entre les pénicillines et les céphalosporines ayant des chaînes latérales similaires.
- Seule l'hypersensibilité immédiate de type 1 aux pénicillines qui se manifeste sous forme d'anaphylaxie, de bronchospasme, d'angioedème, d'hypotension, d'urticaire ou d'éruption prurigineuse justifie d'éviter les céphalosporines ayant des chaînes latérales semblables et les autres pénicillines.
- Les patients qui présentent une hypersensibilité immédiate de type 1 à une pénicilline peuvent recevoir de façon sécuritaire des céphalosporines ayant des chaînes latérales sans ressemblance à celles de l'agent nocif (**voir la figure 1 & 2 ci-après**).
 - Par exemple, la céFAZoline ne partage aucune chaîne latérale avec les autres bêta-lactamines, donc une réaction croisée n'est pas prévue.
- La fréquence de réactions croisées entre les céphalosporines est faible en raison de l'hétérogénéité entre les chaînes latérales; par conséquent, on peut prescrire à un patient ayant une allergie à une céphalosporine, une autre céphalosporine avec une chaîne latérale différente.
- La fréquence de réactions croisées entre les pénicillines et les carbapénèmes est faible. Les carbapénèmes seraient une alternative raisonnable lorsque que les antibiotiques sont nécessaires chez les patients ayant une réaction d'hypersensibilité immédiate de type 1 aux pénicillines.
- Les patients atteints du syndrome de Stevens-Johnson, de nécrolyse épidermique toxique, de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse [syndrome DRESS], d'hépatite auto-immune, d'anémie hémolytique, de maladie sérique ou de néphrite interstitielle secondaire à l'utilisation de bêta-lactamines doivent éviter les bêta-lactamines et ne doivent pas subir de tests cutanés aux bêta-lactamines, de méthodes de provocations par doses progressives ou des désensibilisations.
- Les tests cutanés à la pénicilline peuvent être utilisés pour prévoir la sensibilité à la pénicilline et ont une valeur prédictive négative de 97 à 99%.
- N'importe quel patient avec possibilité d'hypersensibilité de type 1 aux bêta-lactamines devrait être référé pour confirmation de l'allergie.

Prise en charge de l'allergie aux bêta-lactamines (figure 1 et figure 2)^{1,2,3,4}

1. Éviter l'utilisation inutile des antimicrobiens, particulièrement pour traiter les infections virales.
2. Effectuer une investigation poussée des allergies du patient, y compris, sans toutefois s'y limiter : le médicament exact que le patient a reçu, une description détaillée de la réaction, la relation temporelle entre le début de la réaction et le moment où le médicament a été administré, les médicaments administrés en concomitance lorsque la réaction s'est produite, le temps écoulé depuis la réaction et la tolérabilité de tout composé apparenté sur le plan structural. Si le patient:
 - a. signale une **intolérance** (p. ex. nausées, vomissements, diarrhée, céphalée) : il n'est probablement **pas allergique**, essayer un traitement par bêta-lactamine.
 - b. a fait une réaction documentée d'hypersensibilité **grave non-médiée par les IgE** à une bêta-lactamine (p. ex. néphrite interstitielle, hépatite auto-immune, anémie hémolytique, maladie sérique, réactions cutanées graves comme le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique, le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse [syndrome DRESS]) : **éviter tous les antibiotiques bêta-lactamines** incluant leur utilisation pour les tests cutanés, les méthodes de provocations par doses progressives et les désensibilisations.
 - Les options de traitement inclus les antibiotiques non bêta-lactamine.
 - c. a fait une réaction documentée d'hypersensibilité **immédiate de type 1 (médiée par les IgE)** à une pénicilline (p. ex. anaphylaxie, urticaire, angioedème, hypotension, bronchospasme, stridor, éruption prurigineuse) : éviter les autres pénicillines et les céphalosporines avec des chaînes latérales similaires sauf si le patient fait l'objet d'une désensibilisation.
 - Les options de traitement inclus : céphalosporines avec des chaînes latérales différentes, une carbapénème ou un antibiotique non bêta-lactamine – note : la céFAZoline **ne partage pas** de chaîne latérale avec aucun antibiotique bêta-lactamine.
 - d. a fait une réaction sévère documentée d'hypersensibilité **immédiate de type 1 (médiée par les IgE)** à une céphalosporine (p. ex. anaphylaxie, urticaire, angioedème, hypotension, bronchospasme, stridor, éruption prurigineuse) : éviter les céphalosporines et les pénicillines ayant des chaînes latérales similaires (voir la figure 2), sauf si une désensibilisation est effectuée.
 - Les options de traitement dans ce cas sont notamment les pénicillines et les céphalosporines ayant des chaînes latérales différentes, une carbapénème ou un antibiotique non bêta-lactamine.

Figure 1 : Diagramme de prise en charge

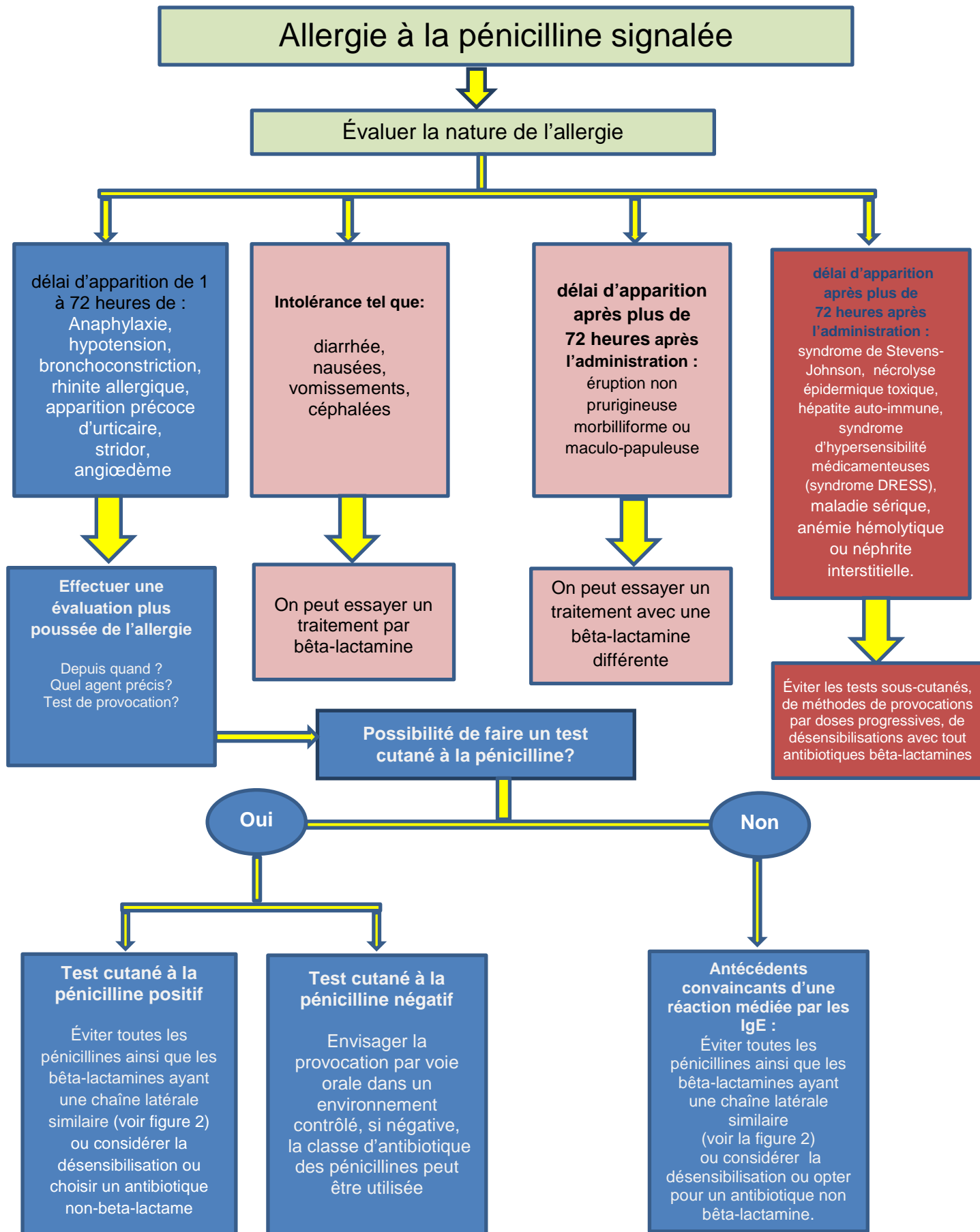


Figure 2 : Matrice de l'allergie croisée aux bêta-lactamines (selon leur structure principale et leurs chaînes latérales)^{5,6,7,8,9} :

« * » : indique une chaîne latérale ou un déterminant antigène majeur et mineur entre deux antimicrobiens. Pour l'hypersensibilité immédiate de type 1, il existe un risque d'allergie croisée lié aux chaînes latérales similaires ou aux déterminants antigènes majeurs et mineurs; l'utilisation sans désensibilisation n'est pas recommandée.

Par exemple, un patient allergique à l'amoxicilline sera susceptible de manifester une réaction à l'ampicilline, à la cloxacilline, à la pipéracilline, à la ticarcilline, au céfadroxil, à la céphalexine, au céfador, au cefprozil mais pas à la céFAZoline, au céfuroxime ou au céfTRIAXone, etc.

Allergie croisée aux bêta-lactamines

		pénicilline	amoxicilline	ampicilline	cloxacilline	pipéracilline	ticarcilline	céfadroxil	céFAZoline	céphalexine	céphalothine	céfador	cefprozil	céfuroxime	céfOXitine	céfixime	céfotaxime	cefTAZidime	cefTRIAXone	céfépime	méropénème	impipénème	ertapénème	aztréonam	
PÉNICILLINES	pénicilline	*	*	*	*	*	*			*				*											
	amoxicilline	*	*	*	*	*	*	*	*	*		*	*												
	ampicilline	*	*	*	*	*	*	*	*	*		*	*												
	cloxacilline	*	*	*	*	*	*																		
	pipéracilline	*	*	*	*	*	*																		
	ticarcilline	*	*	*	*	*	*																		
CÉPHALOSPORINE 1^{ERE} GÉNÉRATION	céfadroxil		*	*			*	*	*	*		*	*												
	céFAZoline							*	*	*		*	*												
	céphalexine		*	*			*	*	*	*		*	*												
	céphalothine	*								*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
CÉPHALOSPORINE 2^E GÉNÉRATION	céfador		*	*			*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	cefprozil		*	*			*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	céfuroxime												*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	céfOXitine	*									*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
CÉPHALOSPORINE 3^E GÉNÉRATION	céfixime														*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	céfotaxime									*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	cefTAZidime															*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	cefTRIAXone															*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
CÉPHALO 4^E GÉN.	céfépime														*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
CARBAPÉNÈMES	méropénème																			*	*	*	*	*	*
	impipénème																			*	*	*	*	*	*
	ertapénème																			*	*	*	*	*	*
Monobactame	aztréonam															*	*	*	*	*	*	*	*	*	

*À noter que la Matrice de l'allergie croisée aux bêta-lactamines doit seulement être utilisée pour évaluer le risque de réaction croisée chez les patients ayant une réaction d'hypersensibilité **immédiate de type 1 (médiée par les IgE)** à une bêta-lactamine (p. ex. anaphylaxie, urticaire, angioœdème, hypotension, bronchospasme, stridor, éruption prurigineuse). Veuillez-vous référer à la figure 1 pour tous les autres types de réaction.

Révision thérapeutique

Les bêta-lactamines, qui comprennent les pénicillines, les céphalosporines, les carbapénèmes et les monobactames (tableau 1), sont les antimicrobiens les plus souvent prescrits.⁹ Il est généralement admis que les pénicillines, les céphalosporines et les carbapénèmes produisent une réaction croisée significative avec d'autres classes de bêta-lactamines en raison des similarités dans leur noyau bêta-lactame.^{5,9,10,11} Dans le passé, on disait qu'environ 10% des patients allergiques aux pénicillines étaient également allergiques aux céphalosporines et qu'un taux de réactions croisées jusqu'à 50% se produisaient entre les pénicillines et les carbapénèmes.^{4,5,9,10,11} Il était donc recommandé que les patients présentant une réaction allergique grave à l'une des classes de bêta-lactamines ne reçoivent aucune bêta-lactamine.⁹ Cette surestimation historique du taux de réactions croisées parmi les bêta-lactamines est inexacte et basée sur des méthodologies imparfaites.¹²

Selon certaines études, les médecins sont plus portés à prescrire des antimicrobiens d'autres classes aux patients ayant des antécédents documentés d'allergie aux pénicillines ou aux céphalosporines.^{13,14} Les solutions de rechange aux bêta-lactamines peuvent être : moins efficaces, plus toxiques, à plus larges spectres, plus coûteuses et plus susceptibles de causer une infection ou une colonisation par des organismes résistants.^{4,13,15,16,17} La documentation inexacte d'une allergie à la pénicilline peut entraîner des résultats indésirables pour les patients. Par exemple, une étude a démontré que les patients ayant une allergie à la pénicilline documentée à l'admission sont hospitalisés plus longtemps et sont à plus haut risque d'être exposés aux antibiotiques associés avec le *C. difficile* et l'*Entérocoque* résistant à la vancomycine.¹⁸ En plus, ils avaient des taux augmentés d'infections à *C. difficile*, d'infections à *Entérocoque* résistant à la vancomycine, et d'infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline.¹⁸ Une autre étude a démontré que les patients qui présentent une «allergie» signalée (à n'importe quel antimicrobien) dans leur dossier médical étaient plus susceptibles d'avoir une hospitalisation prolongée, d'être transféré aux soins intensifs, de recevoir plus d'un antibiotique pendant l'hospitalisation et de décéder pendant l'hospitalisation.³⁶

La pratique évolue cependant grâce à une meilleure définition des allergies et une meilleure compréhension du rôle de la structure chimique relativement à la probabilité des réactions croisées. Des données récentes montrent que le taux de réactions allergiques croisées entre les pénicillines et d'autres bêta-lactamines est beaucoup plus faible que ce que l'on estimait auparavant.^{4, 5, 8,11}

Une étape importante pour faire la distinction entre une réaction allergique et un effet indésirable (nausées, vomissements, diarrhée et céphalées) consiste à déterminer la nature de la réaction du patient.^{5, 8} En règle générale, on classe les réactions immunologiques aux médicaments selon la classification des réactions d'hypersensibilité de Coombs et Gell (voir tableau 2).^{5,9} Pour classer la réaction et ainsi déterminer si une bêta-lactamine peut être administrée, on peut aussi se servir des données sur le délai d'apparition et du tableau clinique de la réaction (tableau 2).^{5,9} Les réactions d'hypersensibilité immédiates (type 1) sont des réactions médiées par les IgE et sont les seules vraies réactions allergiques pour lesquelles le risque potentiel de réaction croisée entre les bêta-lactamines doit être envisagé.^{5,9} Les réactions de type 1 surviennent habituellement une heure après l'exposition et se manifestent typiquement sous forme d'anaphylaxie, de bronchospasme, d'angioedème, de stridor, de sibillance, d'hypotension et d'éruption urticarienne ou prurigineuse.⁵ L'incidence de ces réactions est très faible.¹⁹ Il est pratiquement certain que les éruptions non urticariennes et non prurigineuses ne sont pas médiées par les IgE.⁵

Pénicillines

L'allergie à la pénicilline est l'allergie médicamenteuse la plus souvent signalée, et de 5 à 10% de la population disent en souffrir.^{20,21,22} En fait, des études démontrent que 80 à 95% ou plus des patients qui disent souffrir d'allergie à la pénicilline ne présentent pas de véritables réactions d'hypersensibilité et la grande majorité de ces patients peuvent tolérer une bêta-lactamine.^{1,10,21,22,23,24,25}

L'utilisation de pénicillines peut être associée, chez jusqu'à 10% des patients, à une éruption non immédiate, non urticarienne et non prurigineuse qui ne devrait pas être médiées par les IgE et qui serait souvent idiopathique ou médiée par les cellules T.^{5,26} Bien que désagréables, ces réactions ne sont pas associées à une anaphylaxie ou à un risque de réaction croisée avec d'autres bêta-lactamines.²⁶ Un exemple est l'éruption non prurigineuse maculo-papuleuse souvent observée après l'administration de l'ampicilline ou l'amoxicilline chez les enfants souffrant d'une mononucléose infectieuse secondaire au virus Epstein-Barr.²⁷

Seule une réaction d'hypersensibilité de type 1 (médiée par les IgE) aux pénicillines qui se manifeste sous forme d'anaphylaxie, de bronchospasme, d'angioedème, d'hypotension, d'urticaire ou d'éruption prurigineuse justifie la non-utilisation d'autres pénicillines et des céphalosporines ayant des chaînes latérales semblables.^{4,5,6,11} Une réaction croisée entre pénicillines (figure 1) peut être causée par des déterminants antigéniques communs liés aux similarités de leur structure cyclique principale qui est retrouvée dans chaque pénicilline et/ou de leurs chaînes latérales qui distinguent les pénicillines l'un de l'autre; par conséquent, la similarité des chaînes latérales ne peut être la seule source des réactions croisées.

Il existe actuellement un test cutané à la pénicilline normalisé ayant été homologué par Santé Canada. Le PRE-PEN contient le déterminant antigénique majeur de la pénicilline et est utilisé pour écarter la possibilité d'une allergie à la pénicilline immédiate de type 1 (médiée par les IgE). Selon les publications, le test cutané qui utilise à la fois les déterminants antigéniques majeurs et mineurs permet de prévoir l'hypersensibilité à la pénicilline à un taux d'environ de 50 à 60% et a une valeur prédictive négative oscillant entre 97 et 99%.⁴ Lorsque le test cutané à la pénicilline n'est pas accessible, l'approche adoptée auprès des patients allergiques à la pénicilline est fondée sur leurs antécédents de réactions et la nécessité d'un traitement par pénicilline.²⁸ S'il est vrai que les patients ayant des antécédents convaincants de réactions sont plus susceptibles d'être allergiques, il ne faut pas pour autant écarter la possibilité d'allergie chez les patients ayant des antécédents flous, car ceux-ci peuvent également être allergiques à la pénicilline.²⁸ Le temps écoulé depuis la dernière réaction est aussi un renseignement utile, car la sensibilité à l'antibiotique s'estompe chez de 50 à 80% des patients allergiques à la pénicilline après une période de 5 et 10 ans, respectivement.^{2,29,30}

Il ne faut pas soumettre les patients atteints du syndrome de Stevens-Johnson, de nécrolyse épidermique toxique, du syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (Syndrome DRESS), de maladie sérique, d'hépatite auto-immune, d'anémie hémolytique ou de néphrite interstitielle secondaire à l'utilisation de bêta-lactamines au test de provocation aux bêta-lactamines, à la désensibilisation, ou au test cutané.⁵

Céphalosporines

Les réactions cutanées induites par les céphalosporines, décrites comme de l'urticaire, une éruption, un exanthème et du prurit, surviennent chez environ de 1 à 3% des patients.³¹

L'évaluation non critique d'une « réaction allergique » a compliqué l'analyse préliminaire de l'utilisation des céphalosporines chez les patients allergiques à la pénicilline.^{5,9,11} Les effets indésirables aux céphalosporines, quels qu'ils soient, étaient souvent classés comme « réaction allergique ».^{5,9,11} Ce classement, combiné à la contamination possible par la pénicilline au début de la production des céphalosporines, a donné lieu à des surestimations de la sensibilité croisée.^{5,9} De plus, les patients allergiques à la pénicilline sont plus susceptibles de présenter une allergie à tout autre médicament que les autres patients.^{4,5,9,10,11} Des études ont montré que les personnes souffrant d'une allergie à la pénicilline sont trois fois plus susceptibles de présenter de nouvelles allergies à des composés non apparentés, ce qui contribue également à la surestimation des réactions croisées.^{5,9,10}

La réaction croisée entre les pénicillines et les céphalosporines est liée aux similarités des chaînes latérales en position C-3 ou C-7, tel qu'il est indiqué dans le tableau 3 ci-après, et non aux similarités dans le noyau bêta-lactame, comme on le supposait auparavant.^{4,5,9,11} Selon l'American Academy of Pediatrics, le risque qu'un patient allergique à la pénicilline fasse une réaction à une céphalosporine ayant une chaîne latérale différente est identique à celui que présente un patient non allergique à la pénicilline.⁵ Une étude prospective portant sur le test cutané et une dose déclenchante a confirmé que l'allergie à la pénicilline était associée à un taux de réaction croisée de 0% avec la céFAZoline, le céfuroxime et la céfTRIAxone. Aucun de ces agents n'a de chaînes latérales identiques à celles de la pénicilline.³² Le risque de réaction croisée entre les pénicillines et les céphalosporines ayant des chaînes latérales du groupe R semblables peut toutefois atteindre 40%.^{3,33} Une analyse de population rétrospective de 3,9 million patients a démontré qu'il n'y avait pas de différence significative entre le taux d'anaphylaxie secondaire à une céphalosporine chez les patients avec ou sans «allergie» à la pénicilline. Cette étude a aussi souligné que la pratique d'éviter les céphalosporines de 1^{ère} ou 2^e génération et d'utiliser les céphalosporines de 3^e ou de 4^e génération au lieu était associée à un taux accru d'infections à *C. difficile*. Les auteurs ajoutent: «Les avertissements contre l'administration des céphalosporines chez les patients ayant une allergie à la pénicilline non-confirmée devraient être retirée du dossier médical électronique. Le public serait mieux servi par des avertissements que l'utilisation des céphalosporines de 3^e génération (ou plus) est associée à un risque accru d'infection à *C. difficile* dans les 90 jours suivants. (Traduit) »³⁸

Le risque de réactions croisées entre les céphalosporines est faible en raison de l'importante hétérogénéité des chaînes latérales en les deux positions C-3 et C-7.^{9,34} Ainsi, lorsqu'un patient présente une allergie à céphalosporine, on peut lui prescrire sans danger une autre céphalosporine ayant des chaînes latérales distinctes en position C-3 et en position C-7.³⁴ Une étude prospective évaluant l'utilisation des céphalosporines alternatives chez les patients ayant une allergie confirmée à une céphalosporine a démontré que les allergies aux céphalosporines ne sont pas un effet de classe et que les patients ayant une allergie confirmée à une céphalosporine peuvent recevoir, en toute sécurité, une céphalosporine ayant des chaînes latérales différentes.³⁷

La céFAZoline ne devrait pas entraîner de réaction croisée avec une pénicilline ou une céphalosporine, car elle n'a aucune chaîne latérale commune avec les bêta-lactamines.^{4,34}

Carbapénèmes

Les premières études visant à évaluer le risque de réactions croisées entre la pénicilline et les carbapénèmes ont indiqué des taux supérieurs à 47%. Toutefois, ces études utilisaient de piètres définitions des allergies et des méthodes variables pour déterminer la présence d'allergies.⁹ Plus

récemment, un examen systématique a été mené afin de recueillir et de combiner toutes les données publiées sur les patients adultes et pédiatriques ayant des antécédents cliniques d'hypersensibilité immédiate de type 1 (médiée par le IgE) à la pénicilline ou à la céphalosporine à qui l'on a administré un carbapénème.³⁵ Dans cette étude, les réactions allergiques étaient classées comme suit : prouvée, soupçonnée ou à médiation possible par les IgE et non médiée par les IgE.³⁵ Dans l'ensemble, chez les patients présentant des antécédents de réaction à une pénicilline prouvée, soupçonnée ou à médiation possible par les IgE, 4,3% (36/838) ont fait une réaction d'hypersensibilité soupçonnée à un carbapénème, mais seulement 20 correspondaient à une réaction médiée par les IgE et seulement une a été considérée comme prouvée.³⁵ Les auteurs ont conclu que les carbapénèmes étaient une option raisonnable pour traiter par antibiotiques les patients qui présentent des réactions aux pénicillines médiées par les IgE.³⁵ Ils ont conseillé aux cliniciens de faire preuve de prudence et d'administrer la dose de départ de carbapénème dans un contexte où l'anaphylaxie peut être prise en charge et d'envisager d'administrer le médicament selon la méthode de provocation par doses progressives.³⁵ Si, à tout moment, le patient fait une réaction, les options consistent à exécuter un protocole de désensibilisation aux carbapénèmes ou à opter pour un antibiotique non bêta-lactamine.³⁵

Désensibilisation

La désensibilisation, ou induction temporaire de la tolérance à un médicament, est utilisée chez les patients qui ont des antécédents documentés ou convaincants d'allergie immédiate de type 1 (médiée par les IgE) aux bêta-lactamines ou qui ont fait un test cutané positif et qui sont atteints d'une infection grave pour laquelle un traitement de remplacement sans risque de réaction croisée n'est pas adéquat^{2,28} Le but de la désensibilisation consiste à modifier la réponse immunitaire du patient afin de pouvoir lui prescrire un traitement sûr par le médicament allergène.²⁸

La désensibilisation n'empêche pas la survenue de réactions non médiées par les IgE et ne doit jamais être entreprise chez les patients ayant fait des réactions touchant des organes importants ou des réactions cutanées graves (p. ex. néphrite interstitielle, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, syndrome DRESS).²

Cette thérapie consiste à administrer le médicament allergène en augmentant les doses de façon graduelle.³ En général, le processus dure quelques heures et commence à une dose de quelques microgrammes.²⁸ On double habituellement les doses toutes les quinze à vingt minutes jusqu'à l'atteinte de la dose thérapeutique.²⁸ Une fois le processus de désensibilisation terminé, il faut entreprendre le traitement par bêta-lactamine choisi immédiatement, et celui-ci doit être poursuivi sans interruption.^{2,28} En général, la désensibilisation ne dure que deux jours une fois la thérapie terminée et, si un nouveau traitement par bêta-lactamine s'avère nécessaire ultérieurement, elle devra être refaite au complet.^{2,28}

Provocation par doses progressives

La provocation par doses progressives est utilisée dans le cas où il existe un faible risque d'allergie au médicament, et cette technique diffère de la désensibilisation en ce sens qu'elle ne modifie pas la réponse immunitaire sous-jacente du patient au médicament en question.²⁸ Son objectif consiste à permettre l'administration prudente du médicament chez les patients qui sont peu susceptibles de

présenter une allergie lorsqu'on n'a pas l'intention de modifier la réponse immunitaire du patient.²⁸ Si le test de provocation est bien toléré, le patient est considéré comme n'étant pas allergique et ne présentant pas de risque accru de réactions futures.²⁸ La provocation par doses progressives ne doit jamais être effectuée chez les patients ayant fait des réactions touchant des organes importants ou des réactions cutanées graves non médiées par les IgE (p. ex. néphrite interstitielle, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, syndrome DRESS).²⁸

La dose de départ d'une provocation par doses progressives est souvent plus élevée que celle utilisée pour la désensibilisation. Le processus ne compte habituellement que deux ou trois étapes et dure quelques heures.²⁸ Pour un antibiotique administré par voie intraveineuse, dans le cas de la provocation par doses progressives, on administre d'abord 1% de la dose totale, puis 10% et ensuite la dose totale, chaque administration étant effectuée à un intervalle allant de 30 minutes à une heure, et ce, sous surveillance constante.^{2,3} Si, à tout moment, une réaction survient, on met fin au processus.

La décision de recourir à cette méthode dépend du risque de réaction croisée et de la description de la réaction allergique en question ainsi que du moment où elle a eu lieu. Les options de traitement qui nécessitent une désensibilisation ou une provocation par doses progressives sont à éviter dans les cas d'infections graves (p. ex. neutropénie fébrile, sepsie, méningite) pour lesquelles le fait de tarder à entreprendre la thérapie médicamenteuse est associé à un piètre résultat pour le patient; dans ces situations, il convient d'envisager des options de traitement par des médicaments autres que des bêta-lactamines comme thérapie empirique.

Évaluation des allergies

L'évaluation des allergies et le désétiquetage («*de-labelling*») est une nouvelle intervention de gérance des antimicrobiens. Selon les lignes directrices récentes de l'*IDSA*, les programmes de gérance des antimicrobiens devraient promouvoir l'évaluation des allergies et les tests cutanés à la pénicilline, le cas échéant, puisque ceux-ci peuvent améliorer l'utilisation des agents de premier recours.³⁹ Une étude prospective multicentrique a démontré que les tests cutanés et les provocations par doses progressives aux bêta-lactamines, effectués au point de service par des pharmaciens en gérance des antimicrobiens, étaient associés à une plus grande utilisation des traitements bêta-lactamines privilégiés sans augmenter le risque d'effets indésirables.⁴⁰

Tableau 1 : Classification des bêta-lactamines

Pénicillines	Céphalosporines				Carbapénèmes	Monobactames
	Première génération	Deuxième génération	Troisième génération	Quatrième génération		
pénicilline ampicilline amoxicilline cloxacilline pipéracilline ticarcilline	céfadroxil céFAZoline céphalexine	céfaclor céfOXitine cefprozil céfuroxime	cefTAZidime céfixime cefTRIAxone céfotaxime	céfépime	ertapénem imipénème méro pénème	aztréonam

Tableau 2 : Classification des réactions d'hypersensibilité de Coombs et Gell^{4, 5,31,38,41,42,43,44}

Type	Méiateur	Délai d'apparition	Réaction clinique	Commentaires
I – Hypersensibilité immédiate et aiguë	Anticorps IgE	en moins de 1 h (rarement jusqu'à 72 heures)	Anaphylaxie, urticaire, angioœdème, hypotension, bronchospasme, stridor, prurit	Anaphylaxie : pénicillines De 0,015 à 0,2 % Céphalosporines de 0,0001 à 0,1 % Éviter l'agent nocif et les agents ayant des chaînes latérales apparentées (Voir la figure 2)
II – Hypersensibilité cytotoxique retardée à médiation par les anticorps	Anticorps IgG et IgM	plus de 72 heures	Anémie hémolytique, thrombocytopénie, neutropénie	Propre au médicament, éviter l'agent nocif
III – Hypersensibilité médiée par les complexes immuns	Complexes IgG et IgM	plus de 72 heures	Maladie sérique, glomérulonéphrite, angéite des petits vaisseaux, fièvre médicamenteuse	Les complexes immuns se déposent dans les tissus et peuvent toucher les organes cibles
IV – Hypersensibilité de type retardée	Cellules T	plus de 72 heures	Dermatite de contact, pustulose	Faible incidence Exemples : éosinophilie, exanthème bulleux, dermatite exfoliative grave (syndrome Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique etc.), néphrite interstitielle, hépatite auto-immune et des éruptions morbilliformes ou maculo-papuleuses
Réactions idiopathiques	Inconnu	Habituellement plus de 72 heures	Éruptions maculo-papuleuses ou morbilliformes	Chez de 1 à 4 % des patients qui reçoivent des bêta-lactamines N'est pas une contre-indication à l'utilisation ultérieure des bêta-lactamines

*Anaphylaxie : réaction d'hypersensibilité sévère avec apparition rapide qui peut mener à la mort, impliquant habituellement la peau et/ou les muqueuses et soit difficultés respiratoires (p.ex. dyspnée, sibilance, bronchospasme, stridor, débit expiratoire de pointe diminué, hypoxémie) ou hypotension (ou signes associés) ou les signes d'atteinte des organes cibles.

Tableau 3 : Groupes de bêta-lactamines avec chaînes latérales similaires

Chaîne latérale similaire en C-7 (réactions croisées possibles entre les agents d'un groupe)			Chaîne latérale similaire en C-3 (réactions croisées possibles entre les agents d'un groupe)						
Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4	Groupe 5	Groupe 6	Groupe 7
pénicilline céfOXitine	amoxicilline ampicilline céfACLOR céphALEXINE céfADROXIL céfPROZIL	céfÉPIME céfOTAXIME cefTRIAxone	céfADROXIL céphALEXINE		céfOTAXIME céphALOTHINE		céfUROXIME céfOXitine	céfIXIME	cefTAZidime aztrÉONAM
<p>Remarque :</p> <ul style="list-style-type: none"> • La céFAZoline n'a pas de chaîne latérale commune avec aucune des bêta-lactamines et ne devrait pas provoquer de réaction croisée avec d'autres agents. • L'amoxicilline, l'ampicilline, la pénicilline, la cloxacilline, la pipéracilline et la ticarcilline ont des déterminants allergiques majeurs communs liés à des similarités de leur structure principale ou de leurs chaînes latérales; par conséquent, les ressemblances dans les chaînes latérales ne sont pas la seule source des réactions croisées. 									

Références

1. Macy E and Ngor E. Recommendations for the Management of Beta-Lactam Intolerance. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2014; 47:46-55
2. Blondel-Hill and Fryters. B-Lactam Allergy. *Bugs and Drugs: An antimicrobial/infectious disease reference*. 2012:87-90.
3. PL Detailed-document, Allergic Cross-reactivity Among Beta-lactam Antibiotics: An Update. *Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter*. October 2013
4. Terico AT and Gallagher JC. Beta-lactam allergy and cross-reactivity. *J Pharm Pract*. 2014 Dec;27(6):530-44.
5. Pichichero, Michael E. A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendations for prescribing cephalosporin antibiotics in penicillin allergic patients. *Pediatrics*. 2005(115):1048-55.
6. DePestel DD, Benninger MS, Danziger L, LaPlante KL, May C, *et al*. Cephalosporin use in treatment of patients with penicillin allergies. *J Am Pharm Assoc*. 2008; 48:530-540
7. Mirakian R, Leech SC, Krishna MT, Richter AG, Huber PAJ, *et al*. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. *Clinical & Experimental Allergy*45:300-327
8. Pichichero ME and Zagursky R. Penicillin and Cephalosporin Allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 112(2014):404-412
9. Lagacé-Wiens P. and Rubinstein E.. Adverse reactions to B-Lactam antimicrobials. *Expert Opin. Drug Saf*. 2012(11):381-99.
10. Herbert ME, Brewster GS, Lanctot-Herbert M. Medical Myth: Ten percent of patients who are allergic to penicillin will have serious reactions if exposed to cephalosporins. *West J Med* 2000;172:341
11. Pichichero ME. Use of selected cephalosporins in penicillin allergic patients. A paradigm shift. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2007(52):13-18.
12. Pichichero ME and Casey JR. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: A meta-analysis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2007; 136:340-347
13. Lee CL, Zembower TR, Fotis MA, Postelnick MJ; Greenberger PA, *et al*. The Incidence of Antimicrobial Allergies in Hospitalized Patients. *Arch Intern Med* 2000; 160:2819-2822
14. Solensky R., Earl, H.S., Gruchalla R.S. Clinical Approach to Penicillin-Allergic Patients: A Survey. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000. Mar; 84(3):329-333
15. MacLaughlin EJ, Saseen JJ and Malone DC. Cost of β -Lactam Allergies: Selection and Costs of Antibiotics for patients with a Reported β -lactam Allergy. *Arch Fam Med*. 2000; 9:722-726
16. Schweizer ML, Furuno JP, Harris AD, Johnson JK, Shardell MD, *et al*. Comparative effectiveness of nafcillin or cefazolin versus vancomycin in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *BMC Infectious Diseases* 2011; 11:279

17. Stryjewski ML, Szczech LA., Benjamin, Jr DK., Inrig JK., Kanafani ZA., *et al.* Use of vancomycin or first-generation cephalosporins for the treatment of hemodialysis-dependent patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2007; 44:190-196
18. Macy E. and 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
19. Romano A and Caubet JC. Antibiotic Allergies in Children and Adults: From Clinical Symptoms to Skin Testing and Diagnosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:3-12)
20. Solensky R. Allergy to β -lactam Antibiotics. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130(6):1442-1442.e5.
21. Macy E, Schatz M, Lin CK and Poon KY. The Falling Rate of Positive Penicillin Skin Tests from 1995 to 2007. *The Permanente Journal* 2009;13(2):12-18
22. Borch JE., Anderson KE, Bindslev-Jensen C. The Prevalence of Suspected and Challenge-Verified Penicillin Allergy in a University Hospital Population. *Basic & Clinical pharmacology & Toxicology* 2006; 98:357-362
23. Frumin J and Gallagher JC. Allergic Cross-Sensitivity Between Penicillin, Carbapenem and Monobactam Antibiotics: What are the Chances? *The Annals of Pharmacotherapy* 2009 Feb; 43:304-315
24. Jost BC., Wener HJ and Bloomberg GR. Elective Penicillin Skin Testing in a Pediatric Outpatient Setting. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006 Dec; 97(6):807-812
25. Wong BB., Keith PK., Wasserman S. Clinical History as a Predictor of Penicillin Skin Test Outcome. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006 Aug;97(2):169-174
26. Schiavino D., Nucera E., De Pasquale T., Roncoallo C., Pollastrini E., *et al.* Delayed allergy to aminopenicillins : clinical and immunological findings. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2006 Oct-Dec ; 19(4) :831-840
27. Aronson MD and Awwaerter PG. Up-to-Date Infectious mononucleosis in adults and adolescents. In. Accessed online August 2015
28. Solensky R. and Khan DA. (Editors) Joint Task Force on Practice Parameters. Drug Allergy: an Updated Practice Parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105:259-273
29. Blanca M, Torres MJ, Garcia JJ *et al.* Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 103:918-924.
30. Sullivan TJ, Wedner HJ, Shatz GS, *et al.* Skin testing to detect penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1981; 68:171-180
31. Kelkar P.S. and Li J.T.C. Cephalosporin Allergy. *N Engl J Med* 2001; 345(11):804-809
32. Novalbos A, Sastre J, Cuesta J *et al.* Lack of allergic cross-reactivity to cephalosporins among patients allergic to penicillins. *Clin Exp Allergy.* 2001;31(3):438-443
33. Miranda A, Blanca M, Vega JM *et al.* Cross-reactivity between a penicillin and a cephalosporin with the same side chain. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98(3):571-677
34. MSH+UHN Antimicrobial Stewardship Program. Antimicrobial Stewardship Clinical Summaries-Beta-lactam Allergy. http://www.antimicrobialstewardship.com/sites/default/files/asp_simple_messaging_-_beta-lactam_allergy.pdf (accessed March 5, 2015)
35. Kula B, Djordjevic G, and Robinson JL. A Systematic Review: Can one Prescribe Carbapenems to Patients with IgE-Mediated Allergy to Penicillins or Cephalosporins? *CID* 2014;59(8):1113-1122
36. Charneski, L., Deshpande, G. & Smith, S.W. (2011). Impact of an antimicrobial allergy label in the medical record on clinical outcomes in hospitalized patients. *Pharmacotherapy*, 31(8): 742-747.
37. Romano A *et al.* IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: Cross-reactivity and tolerability of alternative cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136 (3); 685-691
38. Macy E & Contreras R. Adverse Reactions Associated with Oral and Parenteral Use of Cephalosporins: A Retrospective Population-Based Analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:745-752
39. Barlam TF *et al.* Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016. e1-e27
40. Leis JA *et al.* Point-of-care Beta-lactam Allergy Skin Testing by Antimicrobial Stewardship Programs: A Pragmatic Multicenter Prospective Evaluation. *Clin Infect Dis.* 2017 [Epub ahead of print]

41. Napoli DC & Neeno TA. Anaphylaxis to Benzathine Penicillin G. *Pediatr Asthma Allergy Immunol* 2000;14(4):329-332
42. Allergic Reactions to Long-Term Benzathine Penicillin Prophylaxis for Rheumatic Fever. International Rheumatic Fever Study Group. *Lancet* 1991 Jun 1; 337(8753):1308-10
43. Idsoe O, Guthe T, Willcox RR & De Weck AL. Nature and Extent of Penicillin Side-Reactions, with Particular Reference to Fatalities from Anaphylactic Shock. *Bull. Wld Hlth Org.* 1968;38:159-188
44. Meyers BR. Comparative Toxicities of Third-Generation Cephalosporins. *Am J Med.* 1985 Aug 9;79(2A):96-103.