

## Prise en charge de l'allergie aux pénicillines et bêta-lactamines - résumé (Comité provincial de gérance des antimicrobiens des régions de la santé du Nouveau-Brunswick, septembre 2017)

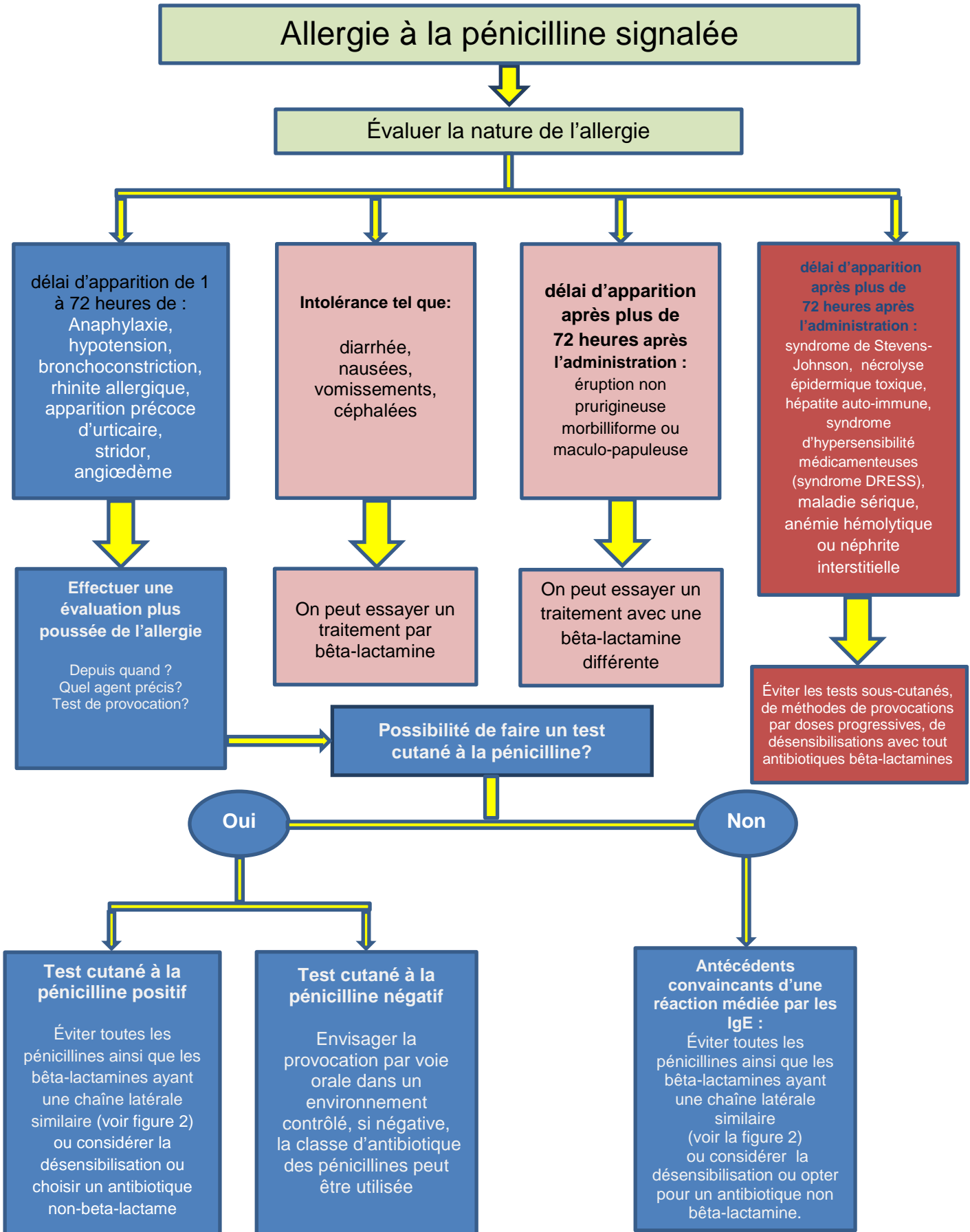
### Points importants

- 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 considérées 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.<sup>1</sup>
- 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'angioœdème, 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)<sup>1,2,3,4</sup>

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, angioœdème, 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 autre 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, angioœdème, 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)<sup>5,6,7,8,9</sup> :**

« \* » : 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 cefTRIAXone, 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	
<b>PÉNICILLINES</b>	pénicilline	*	*	*	*	*	*			*				*											
	amoxicilline	*	*	*	*	*	*	*	*	*		*	*												
	ampicilline	*	*	*	*	*	*	*	*	*		*	*												
	cloxacilline	*	*	*	*	*	*																		
	pipéracilline	*	*	*	*	*	*																		
	ticarcilline	*	*	*	*	*	*																		
<b>CÉPHALOSPORINE 1<sup>ERE</sup> GÉNÉRATION</b>	céfadroxil		*	*			*	*	*	*		*	*												
	céFAZoline							*	*	*		*	*												
	céphalexine		*	*			*	*	*	*		*	*												
	céphalothine	*								*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
<b>CÉPHALOSPORINE 2<sup>E</sup> GÉNÉRATION</b>	céfador		*	*			*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	cefprozil		*	*			*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	céfuroxime												*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	céfOXitine	*									*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
<b>CÉPHALOSPORINE 3<sup>E</sup> GÉNÉRATION</b>	céfixime														*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	céfotaxime									*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	cefTAZidime															*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	cefTRIAXone															*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
<b>CÉPHALO 4<sup>E</sup> GÉN.</b>	<b>céfépime</b>														*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
<b>CARBAPÉNÈMES</b>	méropénème																			*	*	*	*	*	*
	impipénème																			*	*	*	*	*	*
	ertapénème																			*	*	*	*	*	*
<b>Monobactame</b>	<b>aztréonam</b>															*	*	*	*	*	*	*	*	*	

\*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.

**Tableau 1 : Classification des réactions d'hypersensibilité de Coombs et Gell**<sup>4,5,15,16,17,18,19,20</sup>

Type	Médiateur	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 <b>(Voir la figure 2)</b>
II – Hypersensibilité cytotoxique retardée à médiation par les anticorps	Anticorps IgG et IgM	plus de 72 heures	Anémie hémolytique, thrombocytopenie, 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, sibillance, bronchospasme, stridor, débit expiratoire de pointe diminué, hypoxémie) ou hypotension (ou signes associés) ou les signes d'atteinte des organes cibles

**Tableau 2 : Investigation détaillée des allergies**

Les questions	
Quand la réaction a-t-elle eu lieu?	Quel était l'âge du patient au moment de la réaction?
Est-ce que le patient se souvient de la réaction? Si ce n'est pas le cas, qui l'a informé de la réaction?	Est-ce que le patient se souvient du médicament?
Pour quelle indication avait-on prescrit le médicament?	Quelle était la voie d'administration?
Combien de temps après la prise du médicament la réaction a-t-elle commencé?	Décrire la réaction.
Est-ce que le patient a obtenu des soins médicaux pour la réaction?	Est-ce que le médicament a été arrêté? Si c'est le cas, que s'est-il passé après l'arrêt du médicament?
Est-ce que le patient a manifesté d'autres problèmes médicaux persistants au moment de la réaction?	Quels sont les autres médicaments que prenait le patient? Quand et pour quelle raison ces médicaments ont-ils été prescrits?
Est-ce que le patient prenait des médicaments similaires avant ou après la réaction? Si c'est le cas, quel a été le résultat?	Est-ce que le patient a déjà eu ce type de réaction sans la prise du médicament soupçonné?

**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. Demoly, P., Kropp, R., Bircher, A. & Pichler, W.J. (1999). Drug hypersensitivity: questionnaire. *Allergy*, 54:999-1003. 11. Salkind, A.R., Cuddy, P.G. & Foxworth, J.W. (2001). Is this patient allergic to penicillin? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy. *JAMA*, 285(19): 2498-2505. 12. Stokes, S. & Tankersle, M. (2011). HIV: Practical implications for the practicing allergist-immunologist. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 107: 1-8. 13. Aota, N. & Shiohara, T. (2009). Viral connection between drug rashes and autoimmune diseases: How autoimmune responses are generated after resolution of drug rashes. *Autoimmunity Reviews*, 8(6): 488-494. 14. Tohyama, M. & Hashimoto, K. (2011). New aspects of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Journal of Dermatology*, 38(3): 222-228. 15. Napoli DC & Neeno TA. Anaphylaxis to Benzathine Penicillin G. *Pediatr Asthma Allergy Immunol* 2000;14(4):329-332 16. Allergic Reactions to Long-Term Benzathine Penicillin Prophylaxis for Rheumatic Fever. International Rheumatic Fever Study Group. *Lancet* 1991 Jun 1; 337(8753):1308-10 17. Idsoe O, GutheT, 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 18. Meyers BR. Comparative Toxicities of Third-Generation Cephalosporins. *Am J Med*. 1985 Aug 9;79(2A):96-103. 19. KelKar P.S. and Li J.T.C. Cephalosporin Allergy. *N Engl J Med* 2001; 345(11):804-809 20. 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