

Votre expérience avec un outil clinique pour une meilleure gestion des allergies croisées potentielles entre bêta-lactamines

Audrey Vachon^{1,2}, B.Pharm., M.Sc.

¹Pharmacienne, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Québec (Québec) Canada;

²Professeure de clinique, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada

Reçu le 27 novembre 2014; Accepté après révision le 26 janvier 2015

Résumé

Objectif : Cet article a pour but de résumer l'état des connaissances actuelles portant sur les réactions d'hypersensibilité croisées entre bêta-lactamines et de présenter un outil clinique, élaboré par l'auteur, qui permet de mieux gérer ces réactions.

Mise en contexte : Les bêta-lactamines sont reconnues pour être la cause la plus fréquente de réaction allergique d'origine médicamenteuse.

Résultats : L'étude de l'immunochimie des bêta-lactamines permet de mieux comprendre les mécanismes qui sous-tendent les réactions d'hypersensibilité croisées entre ces antibiotiques et met en lumière le rôle prépondérant des chaînes latérales de ces molécules. Les lignes directrices publiées en 2010 par l'*American Academy of Allergy, Asthma and Immunology* définissent clairement la marche à suivre lorsqu'on désire administrer une bêta-lactamine à un patient allergique à une pénicilline ou à une céphalosporine.

Discussion : Sachant qu'environ un patient sur dix présente une allergie à la pénicilline à son dossier médical, la gestion de l'antibiothérapie, tant prophylactique que thérapeutique, représente un défi de taille pour les pharmaciens.

Conclusion : L'outil clinique récemment élaboré au département de pharmacie de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec regroupe plusieurs données utiles pour guider la prise de décision du clinicien. Il présente une information basée sur les données probantes facilement utilisable en pratique.

Mots clés : Allergie croisée, bêta-lactamine, céphalosporine, hypersensibilité, pénicilline

Introduction

La pénicilline et les autres antibiotiques de la classe des bêta-lactamines sont connus pour être la cause la plus fréquente d'hypersensibilité immédiate et d'anaphylaxie médicamenteuse. Environ 10 % des patients rapportent des réactions allergiques à la pénicilline. Cependant, 90 % de ces patients sont capables de tolérer la prise de pénicilline et sont considérés à tort comme y étant allergiques¹⁻⁶. En effet, la plupart des personnes qui se déclarent allergiques à la pénicilline mentionnent généralement une réaction survenue durant l'enfance, une éruption cutanée non médiée par les immunoglobulines de type E (IgE) ou un effet indésirable non allergique qui ne reflète pas une réelle hypersensibilité (dite de type I) selon la classification de Gell et Coombs (tableau I)^{3,4}. De plus, même chez les patients souffrant d'allergie bien documentée, l'hypersensibilité peut ne pas persister dans le temps, puisqu'on estime que les patients perdent environ 80 % des anticorps IgE anti-pénicilline sur une période de dix ans^{2,5}.

Par ailleurs, 15 à 24 % des personnes nécessitant une antibiothérapie auraient une allergie à la pénicilline consignée dans leur dossier. La présence d'une allergie à la pénicilline est associée à un allongement du séjour hospitalier, à un plus grand nombre d'infections à germes résistants (comme

Tableau I. Classification des réactions d'hypersensibilité selon Gell et Coombs³

Type	Classification	Délai d'apparition	Manifestation
I	Médiée par les IgE	30 - 60 minutes	Angioedème, asthme, rhinite, urticaire, anaphylaxie
II	Cytotoxique	> 72 heures	Anémie hémolytique, thrombocytopenie, neutropénie
III	Complexe immun	> 72 heures et jusqu'à 21 jours	Syndrome de Stevens-Johnson, lésion tissulaire, maladie sérique (« serum sickness »)
IV	Médiée par la cellule (retardée)	> 48 heures	Dermatite de contact

le staphylocoque résistant à la méthicilline ou l'entérocoque résistant à la vancomycine) et à d'importants coûts pour la société^{2,3,7}. La mention d'une telle allergie dans le dossier du patient amène le prescripteur à dévier du traitement standard dans près de 40 % des cas. Il en résulte une augmentation de l'utilisation d'antibiotiques à large spectre, ce qui n'est pas sans conséquence^{1-3,8}.

Ces dernières années, une meilleure connaissance des mécanismes immuns de l'hypersensibilité médiée par les IgE, en relation avec la structure chimique des médicaments, a permis de mieux comprendre les réactions de sensibilisation croisées. Par exemple, en raison de la faible incidence de sensibilisation croisée entre les pénicillines et les céphalosporines, plusieurs céphalosporines sont maintenant administrées aux patients souffrant d'une allergie à la pénicilline documentée. Une revue des données sur la réactivité croisée entre les pénicillines et les carbapénèmes montre qu'un patient allergique à la pénicilline et qui prend une carbapénème est peu susceptible d'avoir une réaction d'hypersensibilité de type I; par conséquent, il n'est pas nécessaire d'éliminer de façon systématique les carbapénèmes pour ces patients^{9,10}. L'outil que nous avons conçu permet de repérer facilement et rapidement les bêta-lactamines à favoriser ou à éviter en présence d'un antécédent d'allergie de type I à une pénicilline ou à une céphalosporine.

Concepts de base

Structure et propriétés antigéniques des pénicillines

Les pénicillines sont formées d'un noyau bicyclique composé d'un pentamère thiazolidine lié à un anneau bêta-lactame auquel, dans le cas des pénicillines semi-synthétiques, une chaîne latérale est fixée au niveau du carbone 7 (C7) (figure 1)^{9,11}. Toutes les pénicillines sont des composés instables qui se dégradent spontanément en benzylpénicilloyl, plus stable. Ce métabolite principal, aussi connu sous le nom de « déterminant majeur », se lie facilement aux protéines tissulaires ou sériques pour créer un haptène immunogène qui est responsable de la majorité des réactions allergiques. Les autres produits de dégradation des pénicillines incluent notamment le pénilloate et le pénicilloate. Ces deux composés, tout comme la benzylpénicilline, forment ce qu'on appelle les « déterminants mineurs », car ils sont responsables d'une minorité des réactions d'hypersensibilité^{3,5,9,11-13}. La dégradation de la chaîne latérale (en C7) des pénicillines semi-synthétiques produit également d'autres métabolites uniques, qui peuvent aussi être des agents sensibilisants^{3,5,9}.

Lorsque deux déterminants donnés ne sont pas similaires sur le plan structurel, une réaction d'hypersensibilité à un déterminant n'implique pas nécessairement de réactivité croisée avec l'autre. Par exemple, une personne peut être allergique à un métabolite de la chaîne latérale de l'amoxicilline sans être allergique à la pénicilline G sodique, qui ne possède pas cette chaîne latérale. À l'inverse, une allergie au déterminant majeur de la pénicilline G sodique implique généralement une hypersensibilité croisée avec l'amoxicilline, car les deux antibiotiques produisent ce même déterminant lors de leur dégradation^{3,9}.

Structure et propriétés antigéniques des céphalosporines

Bien que les céphalosporines possèdent le même anneau bêta-lactame que les pénicillines, ces deux types d'antibiotiques présentent plusieurs différences structurales (figure 1). Premièrement, les céphalosporines possèdent deux chaînes latérales, une sur le carbone 7 et une sur le carbone 3, qui modifient leur pharmacocinétique et leur pharmacodynamie¹¹⁻¹³. Deuxièmement, l'anneau sulfure du noyau de la céphalosporine est une dihydrothiazine à six membres. En raison de ces différences sur le plan chimique, les céphalosporines se dégradent de façon complètement différente. En effet, les métabolites instables générés par la dégradation rapide des deux anneaux des céphalosporines ne présentent généralement pas de similarité structurelle avec le déterminant majeur (benzylpénicilloyl) ou les déterminants mineurs des pénicillines^{3,4,9,11-14}. Toutefois, des études *in vitro* et des études d'observation clinique ont récemment démontré que les chaînes latérales des céphalosporines constituent les déterminants majeurs responsables des réactions allergiques. Ainsi, l'hypersensibilité croisée entre les céphalosporines et les pénicillines est généralement due à une similarité de la structure des chaînes latérales, plutôt que du noyau bêta-lactame^{3,4,6,9,11-13,15}. Les lignes directrices de l'*American Academy of Allergy, Asthma and Immunology* (AAAAI) sur les allergies médicamenteuses estiment que le risque de réactivité croisée entre une pénicilline et une céphalosporine est d'environ 2 %, mais que certaines des réactions encourues sont fatales¹. Ce chiffre est toutefois beaucoup plus élevé si les deux bêta-lactamines possèdent des chaînes latérales identiques ou similaires, d'où l'importance d'avoir une démarche structurée¹.

Structure et propriétés antigéniques des carbapénèmes

À l'instar des pénicillines, les carbapénèmes possèdent un anneau bêta-lactame relié à un pentamère (figure 1). Structurellement, elles diffèrent des pénicillines par l'absence de l'atome de soufre sur le pentamère, par la substitution de l'atome d'azote par un carbone en position R1 et par la présence de deux chaînes latérales^{3,9,10}. La dégradation des carbapénèmes entraîne la formation de carbapénéoyl, un métabolite principal, stable et structurellement similaire au benzylpénicilloyl⁹. Historiquement, le risque d'hypersensibilité croisée entre une pénicilline et un carbapénème se situait entre 0,9 et 47,4 %⁹. L'écart important entre ces deux valeurs s'expliquerait par les différentes

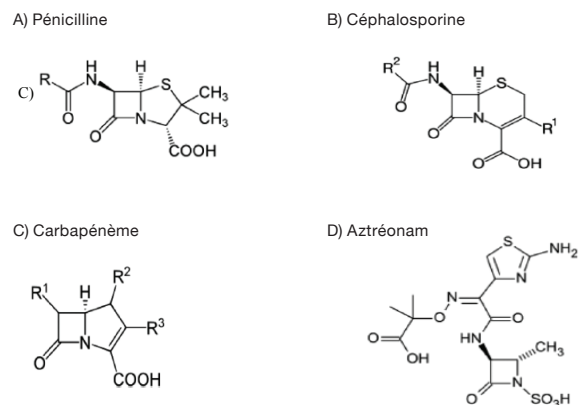


Figure 1. Structure chimique des bêta-lactamines³

méthodologies employées dans les études, l'utilisation de diverses méthodes pour valider la présence d'allergie (test cutané, dose test, etc.) et le recours à des définitions peu précises de la notion d'allergie^{9,10}. Les études plus récentes qui utilisaient des tests cutanés pour valider l'allergie, suivis d'une dose test de carbapénème, ont rapporté un taux de réactivité croisée autour de 1 %^{1,9,16}.

Structure et propriétés antigéniques de l'aztréonam

L'aztréonam, une molécule complètement synthétique, est le seul monobactame actuellement disponible au Canada³. Il possède une structure unique composée exclusivement de l'anneau bêta-lactame auquel est fixée une chaîne latérale (figure 1)^{3,9}. Lorsqu'il se dégrade, il ne génère pas de métabolite qui ressemble aux déterminants majeurs ou mineurs des pénicillines ou des carbapénèmes^{1,9}. Comme dans le cas des céphalosporines, ce sont les produits de dégradation de la chaîne latérale de l'aztréonam qui peuvent servir d'haptènes; on considère donc que cette chaîne latérale est le déterminant majeur de l'antibiotique⁹. En effet, plusieurs études ont démontré un taux de réactivité croisée très élevé entre l'aztréonam et la ceftazidime, une céphalosporine possédant une chaîne latérale identique à celle du monobactame^{3,9}.

Test cutané à la pénicilline

Le test cutané à la pénicilline est la méthode la plus fiable pour évaluer et confirmer une hypersensibilité médiée par les IgE. Il est associé à une réduction considérable de l'utilisation d'antibiotique à large spectre^{1,2,4}. Lorsque le test, effectué par du personnel qualifié, utilise les déterminants majeurs et mineurs, il a une valeur prédictive négative de 97 à 99 % et une valeur prédictive positive d'environ 50 %¹⁻³. Puisqu'aucun mélange de déterminants mineurs n'est disponible au Canada ou aux États-Unis, la pénicilline G diluée est aujourd'hui considérée comme un déterminant mineur approprié. Elle est administrée avec le benzylopénicilloyl polylysine (Pre-Pen^{MD}) lors du test cutané^{1,2,13}. Pour augmenter la sensibilité du test aux chaînes latérales, certains experts recommandent d'effectuer également le test avec un troisième réactif, à savoir une pénicilline synthétique, comme l'ampicilline^{3,5,11,17}.

Si le test cutané est complètement négatif, l'administration d'une pénicilline entraîne un risque minimal (estimé à moins de 5 %) et est considérée comme sans danger. On peut également envisager d'utiliser une dose croissante d'antibiotique, selon la gravité de la réaction qui a mené à l'exécution du test^{1,2}. Après les injections épicutanées et intradermiques, plusieurs experts préconisent d'administrer une dose test orale de 500 mg de pénicilline ou d'amoxicilline (en une seule dose ou en doses croissantes, selon la gravité de la réaction allergique antérieure) aux personnes dont le test cutané est négatif, pour écarter complètement la possibilité d'une réaction allergique immédiate et pour rassurer le patient^{2,17}.

Si le test cutané est positif à l'un des réactifs, il faut éviter la classe des pénicillines, de même que les céphalosporines qui possèdent des chaînes latérales similaires (comme la céfoxitine). Il est également possible d'avoir recours à un traitement d'induction de tolérance (longtemps appelé désensibilisation)^{1,2}. La seule exception à cette règle est un test cutané positif à la pénicilline synthétique, mais négatif à

la pénicilline G et au Pre-Pen^{MD}. Un tel cas sous-entend que le patient pourrait tolérer une pénicilline qui ne possède pas de chaîne latérale similaire à celle de la pénicilline synthétique administrée, puisque les IgE sont probablement dirigées contre la chaîne latérale^{1,11}. Par ailleurs, si le test cutané est complètement négatif, l'administration d'une pénicilline implique un risque minimal (estimé à moins de 5 %) et est considérée sécuritaire. L'administration de l'antibiotique en dose croissante peut également être envisagée selon la gravité de la réaction qui a mené à l'exécution du test^{1,2}.

Test cutané aux céphalosporines

Contrairement à la pénicilline, les céphalosporines ne bénéficient d'aucun test standardisé évaluant l'hypersensibilité de type I, parce que notre connaissance des déterminants qui provoquent une réponse immunitaire est beaucoup plus restreinte^{4,9,11,13,14}. Il est possible de recourir parfois à un test cutané avec l'antibiotique « mère », bien qu'on ne connaisse pas la sensibilité ou la spécificité de ce test^{4,8,11}. Certains experts s'accordent toutefois pour dire qu'un test cutané positif, réalisé avec une concentration d'antibiotique reconnue comme ne provoquant aucune irritation, indiquerait la présence d'IgE spécifiques à cette bêta-lactamine^{11,13,14}. En effet, selon une étude menée auprès de 128 personnes, la valeur prédictive négative du test cutané réalisé avec une céphalosporine serait supérieure à 80 %⁸. Cependant, ce test ne tient pas compte des métabolites formés lors de la dégradation de l'antibiotique, et un test négatif réalisé avec la molécule mère ne peut donc pas complètement écarter la possibilité d'une hypersensibilité immédiate à la céphalosporine^{11,13}.

Recommandations pour la prise en charge du patient allergique

Allergie à la pénicilline

Lorsque l'administration d'une pénicilline à une personne qui aurait des antécédents d'allergie se révèle indispensable, la démarche préconisée est de commencer par procéder à un test cutané¹. Une telle approche permettra d'administrer l'antibiotique en toute sécurité. En cas de résultat négatif, elle permettra également d'éliminer du dossier la mention d'allergie, pour les soins futurs. S'il n'est pas possible de procéder au test, l'approche clinique dépendra du degré de probabilité d'une réaction allergique (en fonction des détails donnés par le patient, du souvenir qu'il en garde, etc.) et du temps écoulé depuis une telle réaction (en gardant à l'esprit que les individus qui ont manifesté une allergie médiée par les IgE perdent 50 % de leurs anticorps IgE anti-pénicilline après cinq ans, et que cette proportion augmente à environ 80 % après dix ans)^{1,2}. Lorsque la probabilité d'une réaction allergique est faible (p. ex. parce que l'allergie est très ancienne ou que l'histoire de la réaction est discutable et peu convaincante), il serait adéquat d'administrer la pénicilline en doses tests croissantes (« *graded challenge* »). L'administration de la pénicilline pourrait se faire en trois étapes : la première dose ne contiendrait que 1 % de la dose totale du médicament à administrer, suivie de 10 % de la dose et de 100 %. Le procédé se déroulerait sous stricte observation et nécessiterait le respect d'un certain délai entre les doses (30 minutes entre deux administrations intraveineuses, 60 minutes entre deux administrations

orales)^{1,13}. Par contre, si les antécédents sont convaincants (p. ex. anaphylaxie) ou que la réaction est récente, on recommande plutôt de procéder d'emblée à un traitement d'induction de tolérance¹.

À l'origine, on estimait le risque de réactivité croisée entre les pénicillines et les céphalosporines à environ 10 %. À l'époque, ce pourcentage s'expliquait en partie par la contamination de la céphalosporine par de la pénicilline lors du processus de fabrication^{6,15}. Des données plus récentes indiquent que la fréquence de ces réactions croisées serait plutôt d'environ 1 %^{13,15,18}. D'ailleurs, les lignes directrices de l'American Academy of Pediatrics (AAP) concernant le traitement de la sinusite bactérienne et celui de l'otite moyenne approuvent l'utilisation de certaines céphalosporines (dont le céfuroxime et la ceftriaxone) pour les patients avec une notion d'allergie à la pénicilline, dans la mesure où les antécédents de réaction allergique n'étaient pas graves^{4,12}. En effet, certains experts estiment que les patients allergiques à la pénicilline courent un risque supplémentaire de présenter une hypersensibilité aux céphalosporines d'environ 0,5 % avec les céphalosporines de 1^{re} génération, et que le risque serait quasi nul avec les céphalosporines de 2^e ou de 3^e génération, surtout celles approuvées par l'AAP^{4,12,19}. Ces résultats s'expliquent probablement par le fait que les céphalosporines de 2^e ou de 3^e génération présentent habituellement des chaînes latérales différentes de celles de la benzylpénicilline et de l'amoxicilline^{4,12,14,19}. Néanmoins, les lignes directrices de l'AAAAI recommandent de procéder à un test cutané à la pénicilline avant d'administrer une céphalosporine à un patient qui possède des antécédents de réaction allergique à la pénicilline^{1,11}. Si le résultat est négatif, on pourra administrer la céphalosporine sans risque supplémentaire¹¹. Si le résultat est positif ou si le test cutané ne peut être effectué, les experts proposent trois options : remplacer la céphalosporine par un antibiotique d'une autre classe; procéder d'emblée à un traitement d'induction de tolérance; administrer une céphalosporine qui ne possède pas de chaîne latérale similaire à la pénicilline, au moyen de doses tests croissantes et uniquement pour les personnes qui n'ont pas présenté de réaction grave ou récente^{1,3,8,11}. On pourrait également envisager d'effectuer un test cutané avec une concentration non irritante de la céphalosporine en question¹. Si le test est négatif, les experts recommandent malgré tout d'administrer la céphalosporine en doses tests croissantes. Si le résultat est positif, on propose un traitement d'induction de tolérance¹. Par ailleurs, une étude prospective réalisée auprès de patients présentant une allergie à la pénicilline confirmée par le test cutané a démontré un taux de réactivité croisée de 0 % en présence de céfazoline, de ceftriaxone et de céfuroxime au moyen de tests cutanés et de doses tests croissantes³.

Quoique peu nombreuses, des données font état d'une quasi-absence de réactivité croisée entre les pénicillines et les carbapénèmes^{1,3,17}. En effet, une revue systématique récente a évalué à 0,3 % la fréquence de réactivité croisée à un carbapénème parmi les patients allergiques à la pénicilline qui avaient obtenu un test cutané positif à la pénicilline¹⁸. Lorsqu'un test n'a pas été réalisé ou qu'il est positif, les experts recommandent malgré tout de faire preuve de prudence en administrant la carbapénème en doses tests croissantes¹. Toutefois, ils affirment qu'il est possible d'administrer sans crainte une carbapénème aux personnes

dont le test cutané à la pénicilline est négatif. Il n'existe pas de test cutané standardisé évaluant les carbapénèmes, et l'administration de l'antibiotique à une concentration non irritante possède une valeur prédictive plus que discutable selon les lignes directrices de l'AAAAI¹. Malgré tout, il est intéressant de noter qu'une étude publiée en 2006 rapporte que sur 112 personnes ayant obtenu un test cutané positif à la pénicilline, un seul patient (0,9 %) a obtenu un résultat positif à un test cutané comportant de l'imipénem à une concentration de 0,5 mg/ml¹⁶. De plus, les chercheurs ont administré l'imipénem en doses tests croissantes intramusculaires à 110 des 111 patients dont le test était négatif, sans qu'aucune manifestation allergique n'ait été observée, ce qui a amené les auteurs à remettre en question la position de l'AAAAI sur l'intérêt du test cutané avec la molécule mère en ce qui concerne l'imipénem¹⁶. En outre, la seule publication concernant l'utilisation de l'ertapénem chez des patients allergiques à la pénicilline présente elle aussi des données rassurantes²⁰. Les auteurs rapportent que sur une période de six mois, 42 personnes ayant des antécédents d'allergie à la pénicilline non confirmée par le test cutané ont reçu de l'ertapénem pendant une durée moyenne de 8,3 jours, sans test cutané préalable ni recours à des doses croissantes. Les 24 personnes qui avaient des antécédents d'hypersensibilité non anaphylactique n'ont manifesté aucune réaction allergique à l'ertapénem, tout comme les 18 autres qui déclaraient avoir déjà présenté une anaphylaxie à une pénicilline. Les auteurs mentionnent que ces données sont le reflet de leur pratique clinique actuelle et qu'ils utilisent l'ertapénem depuis toujours, sans dose test croissante et avec confiance, pour leurs patients ayant déjà manifesté une réaction allergique à une pénicilline, même de type anaphylactique²⁰.

Allergie à une céphalosporine

Globalement, la fréquence des réactions allergiques à une céphalosporine est dix fois moindre qu'à la pénicilline, et on pense que la plupart des réactions d'hypersensibilité seraient dues à la chaîne latérale plutôt qu'au noyau bêta-lactame^{1,4}. Il faut cependant garder à l'esprit que dans le cas des céphalosporines, la réaction allergique peut être dirigée contre la chaîne latérale entière, une portion de celle-ci, le noyau bêta-lactame ou encore la molécule entière^{6,13}. Ainsi, on recommande de procéder à un test cutané à la pénicilline si on désire administrer une pénicilline à un patient ayant des antécédents de réaction allergique à une céphalosporine¹. Si le test est négatif, la pénicilline pourra être administrée sans danger, alors que si le résultat est positif, il faudra soit changer l'antibiotique, soit effectuer un traitement d'induction de tolérance¹. Si le test cutané ne peut être réalisé, les experts recommandent d'administrer la pénicilline avec prudence, en utilisant des doses tests croissantes et en prenant soin d'éviter les pénicillines synthétiques qui possèdent une chaîne latérale similaire à celle de la céphalosporine en question¹.

Quand un patient est allergique à une céphalosporine mais qu'il a besoin d'une antibiothérapie avec une autre céphalosporine, il faut commencer par éviter de lui administrer une molécule dont la chaîne latérale est similaire à celle à laquelle il est allergique^{1,13}. On peut ensuite réaliser un test cutané avec la céphalosporine à concentration non irritante, bien que ce test ne soit pas standardisé. Si le résultat

est positif, cela indique la présence d'IgE dirigées contre cet antibiotique, et il faudra donc éviter l'administration de cette céphalosporine^{1,4}. Si le résultat est négatif ou si le test cutané ne peut être réalisé, on recommande l'administration prudente de la céphalosporine au moyen de doses tests croissantes, ou encore un traitement d'induction de tolérance, selon la gravité de la réaction allergique que le patient a déjà manifestée¹.

Comme nous l'avons expliqué plus tôt, la ceftazidime, une céphalosporine de 3^e génération, et l'aztréonam possèdent la même chaîne latérale⁹. Plusieurs études ont décrit la réactivité croisée entre ces deux antibiotiques. Il faut donc éviter d'administrer de l'aztréonam sous toutes ses formes à une personne allergique à la ceftazidime¹.

Allergie à une carbapénème

Il existe actuellement peu de données formelles publiées sur l'immunogénicité des carbapénèmes, puisque ces molécules sont généralement bien tolérées. Les études de postcommercialisation de l'imipénem, du méropénem, de l'ertapénem et du doripénem mentionnent des réactions d'hypersensibilité qui surviennent à une fréquence allant de 0,3 % à 3,7 % et qui se caractérisent essentiellement par une éruption cutanée, un prurit et de l'urticaire^{3,10}.

Allergie à l'aztréonam

Conformément à la description précédente, l'aztréonam possède une structure chimique distincte de celle des pénicillines et des carbapénèmes, ce qui expliquerait son faible potentiel d'immunogénicité^{1,10}. L'expérience clinique confirme en effet que les réactions allergiques à l'aztréonam sont peu communes et que la fréquence de réaction de type I dans la population générale est de 0,2 %^{3,10}. Toutefois, cette fréquence est plus importante dans la population fibro-kystique, en raison d'une hypersensibilisation due aux multiples expositions à l'antibiotique³. À l'exception de la ceftazidime, l'aztréonam ne semble pas entraîner d'hypersensibilité croisée avec les autres bêta-lactamines^{1,3,5}.

Présentation de l'outil

Bien que le scénario idéal consiste à effectuer un test cutané pour quasiment tous les patients potentiellement allergiques à une bêta-lactamine, cette démarche n'est pas toujours réaliste. Le département de pharmacie de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (l'IUCPQ) a créé un outil (en annexe) pour regrouper et rendre facilement accessible toute l'information sur les allergies aux bêta-lactamines. Cet outil résume la conduite à tenir lorsqu'il est impossible d'effectuer les différents tests cutanés et qu'on désire administrer une bêta-lactamine en toute sécurité dans un contexte d'allergie à

une pénicilline ou à une céphalosporine. Il faut toutefois garder à l'esprit qu'une allergie à la pénicilline augmente la probabilité d'une réaction allergique à d'autres médicaments, même à des composés complètement distincts du point de vue structurel³⁻⁶.

Des algorithmes imprimés au verso de l'outil rappellent l'information fournie plus haut, dans la section « Recommandations pour la prise en charge du patient allergique », pour permettre au clinicien de garder les lignes directrices à l'esprit. Au recto figure un tableau résumant principalement l'information sur les similarités et les différences entre les chaînes latérales des antibiotiques. Ainsi, il est possible de voir rapidement qu'en présence d'une allergie à l'amoxicilline, le céfadroxil n'est pas une solution à privilégier, mais qu'on peut envisager d'administrer avec prudence de la céfazoline. L'outil fournit également des données sur la réactivité croisée avec les carbapénèmes et l'aztréonam et résume la marche à suivre pour administrer un antibiotique au moyen de doses tests croissantes.

Conclusion

Pour les pharmaciens, la gestion de l'antibiothérapie prophylactique ou thérapeutique pour une personne allergique à une bêta-lactamine représente un défi clinique quotidien. Ils doivent absolument mener une enquête poussée pour déterminer notamment l'antibiotique impliqué, la réaction encourue, le lien temporel avec l'exposition, les autres médicaments reçus ainsi que les antibiotiques déjà tentés et bien tolérés. L'outil élaboré à l'IUCPQ permet non seulement aux professionnels de la santé de se remémorer rapidement les lignes de conduite émises par les sociétés savantes, mais aussi d'accéder rapidement et en tout temps à de l'information cruciale concernant les chaînes latérales des pénicillines et des céphalosporines, un enjeu majeur dans la prise en charge du patient.

Annexe

Cet article comporte une annexe; elle est disponible sur le site de *Pharmactuel* (www.pharmactuel.com).

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par l'auteur.

Conflits d'intérêts

L'auteur a rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflit d'intérêts potentiel. L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Références

1. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology; American College of Allergy, Asthma, and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma, and Immunology. Drug allergy: an update practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:259-73.
2. Unger NR, Gauthier TP, Cheung LW. Penicillin skin testing: potential implications for antimicrobial stewardship. *Pharmacotherapy* 2013;33:856-67.
3. Terico AT, Gallagher JC. Beta-lactam hypersensitivity and cross-reactivity. *J Pharm Pract* 2014;27:530-44.
4. Pichichero ME. A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients. *Pediatrics* 2005;115:1048-57.
5. Yates AB. Management of patients with a history of allergy to beta-lactam antibiotics. *Am J Med* 2008;121:572-6.
6. Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med* 2001;345:804-9.
7. Macey 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;133:790-6.
8. Romano A, Guéant-Rodriguez RM, Viola M, Pettinato R, Guéant JL. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med* 2004;141:16-22.
9. Lagacé-Wiens P, Rubinstein E. Adverse reactions to β -lactam antimicrobials. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11:381-99.
10. Frumin J, Gallagher JC. Allergic cross-sensitivity between penicillin, carbapenem, and monobactam antibiotics: what are the chances? *Ann Pharmacother* 2009;43:304-15.
11. Solensky R. Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;3:201-20.
12. Pichichero ME. Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;57(3 suppl):13S-18S.
13. Dickson SD, Salazar KC. Diagnosis and management of immediate hypersensitivity reactions to cephalosporins. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013;45:131-42.
14. Madaan A, Li JT. Cephalosporin allergy. *Immunol Allergy Clin N Am* 2004;24:463-76.
15. Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review. *J Emerg Med* 2012;42:612-20.
16. Romano A, Viola M, Guéant-Rodriguez RM, Gaeta F, Pettinato R, Guéant JL. Imipenem in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *N Engl J Med* 2006;354:2835-7.
17. Solensky R. Allergy to β -lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(6):1442-1442.e5.
18. Kula B, Djordjevic G, Robinson JL. A systematic review: can one prescribe carbapenems to patients with IgE-mediated allergy to penicillins or cephalosporins? *Clin Infect Dis* 2014;59:1113-22.
19. Pichichero ME, Casey JR. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:340-7.
20. Cunha B, Jose A, Hage J. Ertapenem: lack of allergic reactions in hospitalised adults reporting a history of penicillin allergy. *Int J Antimicrob Agents* 2013;42:585-6.
21. de San Pedro BS, Mayorga C, Torres MJ, Florido JF, Quirarte J, Blanca M. Boosted IgE response after anaphylaxis reaction to cefuroxime with cross-reactivity with cefotaxime. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:101-3.
22. Moss RB. Sensitization to aztreonam and cross-reactivity with other beta-lactam antibiotics in high-risk patients with cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:78-88.

Abstract

Objective: The purpose of this article is to summarize the current state of knowledge regarding cross-hypersensitivity reactions between beta-lactams and to present a clinical tool for better managing such reactions.

Background: Beta-lactam antibiotics are known to be the most common cause of drug-induced allergic reactions.

Results: Investigating the immunochemistry of beta-lactams provides a better understanding of the mechanisms underlying cross-hypersensitivity reactions between these antibiotics and sheds light on the preponderant role of these molecules' side chains. The guidelines published by the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology in 2010 clearly define the procedure to follow when planning to administer a beta-lactam to a patient with a penicillin or cephalosporin allergy.

Discussion: Given that about 1 patient in 10 has a documented penicillin allergy, managing antibiotic therapy, both prophylactic and therapeutic, constitutes a significant challenge for pharmacists.

Conclusion: The clinical tool recently developed by the Department of Pharmacy at the Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec includes a series of useful input variables for informing the clinician's decision-making and presents evidence-based information that is easy to use in practice.

Keywords: Beta-lactam, cephalosporin, cross-allergy, hypersensitivity, penicillin