

## Les allergies croisées aux antibiotiques : comment s'y retrouver?

*Hélène Paradis, Daniel J.G. Thirion, Luc Bergeron*

### Résumé

**Objectif :** Le regroupement des pharmaciens en infectiologie de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec a rédigé un manuscrit ayant pour objectif d'améliorer la compréhension des allergies croisées afin de permettre au clinicien d'optimiser le choix de l'antibiothérapie pour le patient.

**Sources des données et sélection des études :** Une revue de la littérature scientifique a été effectuée à l'aide de PubMed. Les études cliniques, les revues systématiques et les méta-analyses portant sur les allergies croisées aux médicaments ont été examinées.

**Analyse des données :** Cet article présente un résumé de la pathophysiologie, une description des étapes d'évaluation et des facteurs de risque des allergies médicamenteuses ainsi qu'un aperçu des tests cutanés disponibles pour dépister les réactions aux antimicrobiens. Il décrit ensuite l'allergie croisée pour chacune des classes d'antibiotiques. Un tableau résume les différentes classes afin de faciliter l'identification des problèmes lors de la prise en charge des patients allergiques aux antimicrobiens.

**Conclusion :** Le risque d'allergies croisées entre antibiotiques d'une même classe est élevé et, de façon générale, l'administration d'un antibiotique à un patient allergique à un médicament de la même classe est contre-indiquée. La complexité entourant les allergies croisées varie d'une classe à l'autre et nécessite souvent une approche individualisée. La mise au courant auprès des patients et des professionnels de la santé reste essentielle à une bonne prise en charge des infections touchant le patient allergique.

**Mots clés :** allergie croisée, agents antibactériens, antibiotiques, hypersensibilité médicamenteuse

### Introduction

Lorsqu'un patient mentionne avoir développé une allergie à la suite de la prise d'un médicament, peu d'outils sont disponibles pour permettre d'établir un diagnostic fiable d'allergie. Sans évaluation complète, le patient se verra souvent attribuer l'étiquette « allergique à ». Combien de patients reçoivent de la vancomycine durant les soins périopératoires en raison d'une « allergie à la pénicilline » ? S'agit-il d'une allergie réelle ? Seulement 5 à 20 % des patients rapportant une allergie à la pénicilline sont réellement allergiques lorsque cette information est

validée à l'aide d'un test cutané<sup>1,2</sup>. Les conséquences cliniques liées à cette étiquette peuvent être importantes. Elles forcent le clinicien à envisager des options thérapeutiques probablement moins efficaces, comportant plus d'effets secondaires et parfois plus coûteuses. Cet article a été écrit dans le but d'améliorer la compréhension des allergies croisées afin de permettre au clinicien d'optimiser le choix de l'antibiothérapie pour le patient. Il a nécessité une revue de la littérature scientifique au moyen de PubMed. Les auteurs ont pris en compte les études cliniques, les revues systématiques et les méta-analyses portant sur les allergies croisées aux médicaments. Ce travail est un complément au tableau sur les allergies croisées (tableau I) créé par le regroupement des pharmaciens en infectiologie de l'A.P.E.S. (Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec) (<http://www.apesquebec.org>).

L'allergie (ou hypersensibilité) est une réaction médicamenteuse imprévisible. Elle n'est habituellement liée ni à la dose ni à l'action pharmacologique du médicament<sup>3,4</sup>. Elle compte pour environ 6 à 10 % de toutes les réactions indésirables médicamenteuses<sup>5</sup>.

Les antibiotiques sont parmi les classes de médicaments le plus souvent impliquées dans les réactions allergiques. Les classes d'antibiotiques les plus souvent associées à des réactions allergiques sont les pénicillines, les céphalosporines, les sulfamidés et les macrolides. Les autres antibiotiques, même s'ils sont plus rarement mis en cause, peuvent également être à l'origine de réactions allergiques<sup>5</sup>.

---

*Hélène Paradis, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne à l'Hôpital général du Lakeshore*

*Daniel J.G. Thirion, M.Sc., Pharm.D., FCSHP, est pharmacien au département de pharmacie du Centre universitaire de Santé McGill et professeur agrégé de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal*

*Luc Bergeron, B.Pharm., M.Sc., est pharmacien au CHUL du CHUQ et professeur de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval*

*pour le regroupement des pharmaciens en infectiologie de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.). Avec la collaboration de Sylvie Carle, B.Pharm., M.Sc.; Carole Delorme, B.Pharm., M.Sc.; François Giguère, B.Pharm., M.Sc.; Lysanne Sénécal, B.Pharm., M.Sc.; Nancy Sheehan, B.Pharm., M.Sc.; Isabelle Tremblay, B.Pharm., M.Sc.; Michel Savoie, B.Pharm., M.Sc.; Stéphane Gagnon, B.Pharm., M.Sc.*

**Tableau I : Classes d'antibiotiques et allergies croisées**

Aminosides	Amikacine Gentamicine Néomycine* Nétilmicine Paromomycine Streptomycine Tobramycine	
Quinolones	Ciprofloxacine (Cipro <sup>MD</sup> ) Gatifloxacine (Tequin <sup>MD</sup> ) Lévofloxacine (Levaquin <sup>MD</sup> ) Moxifloxacine (Avelox <sup>MD</sup> ) Norfloxacine Ofloxacine (Floxin <sup>MD</sup> ) Acide nalidixique (NegGram <sup>MD</sup> )	
Sulfamidées et associations	Dapsone Sulfadiazine (Coptin <sup>MD</sup> PO, Flamazine <sup>MD</sup> crème) Sulfisoxazole / érythromycine (Pediazole <sup>MD</sup> ) Triméthoprimé-sulfaméthoxazole ou TMP-SMX (Septra <sup>MD</sup> ) Sulfacétamide*	
Macrolides et dérivés	Azithromycine (Zithromax <sup>MD</sup> ) Clarithromycine (Biaxin <sup>MD</sup> ) Érythromycine Sulfisoxazole / érythromycine (Pediazole <sup>MD</sup> ) Télithromycine (Ketek <sup>MD</sup> )	
Tétracyclines	Déméclocycline (Declomycin <sup>MD</sup> ) Doxycycline (Vibra-Tabs <sup>MD</sup> ) Minocycline (Minocin <sup>MD</sup> ) Tétracycline	
β-Lactamines	Pénicillines, dérivés et associations	Pénicilline G, V Ampicilline Amoxicilline Amoxicilline-clavulanate (Clavulin <sup>MD</sup> ) Cloxacilline Pipéracilline-tazobactam (Tazocin <sup>MD</sup> ) Pipéracilline Pivampicilline (Pondocillin <sup>MD</sup> ) Ticaracilline-clavulanate (Timentin <sup>MD</sup> )
	Céphalosporines	Céfaclor Céfadroxil (Duricef <sup>MD</sup> ) Céfazoline Céfépime (Maxipime <sup>MD</sup> ) Céfixime (Suprax <sup>MD</sup> ) Céfotaxime (Claforan <sup>MD</sup> ) Céfoxitine Cefprozil (Cefzil <sup>MD</sup> ) Ceftazidime Ceftriaxone (Rocephin <sup>MD</sup> ) Céfuroxime (Zinacef <sup>MD</sup> IV, Cefitin <sup>MD</sup> PO) Céphalexine
	Carbapénèmes	Ertapéném (Invanz <sup>MD</sup> ) Imipéném-cilastatine (Primaxin <sup>MD</sup> ) Méropéném (Merrem <sup>MD</sup> )
Autres antibiotiques	Acide fusidique (Fucidin <sup>MD</sup> ) Clindamycine (Dalacin <sup>MD</sup> C) Fosfomycine (Monuro <sup>MD</sup> ) Linézolide (Zyvoxam <sup>MD</sup> ) Métronidazole (Flagyl <sup>MD</sup> ) Nitrofurantoïne (MacroBID <sup>MD</sup> ) Rifampine (Rifadin <sup>MD</sup> ) Triméthoprimé Vancomycine (Vancocin <sup>MD</sup> )	

- Si une personne est allergique à la pénicilline :
  - Risque élevé de réaction allergique en présence des antibiotiques de la même classe (pénicillines)
  - Risque d'allergie croisée avec les céphalosporines (1-10 %)
  - Allergie croisée possible avec l'utilisation de carbapénèmes (< 50 %)

- Si une personne est allergique à un antibiotique, il est fort probable qu'elle ait une réaction allergique aux autres antibiotiques de la même classe de médicaments.

- Si on soupçonne une allergie, aviser le médecin traitant. Dans le cas où l'administration d'un produit est requise pour un patient ayant des antécédents d'allergie(s), il faut avoir le matériel à disposition au chevet du malade pour gérer une réaction allergique possible. Les antécédents d'allergies à un antibiotique constituent un facteur de risque d'allergie à toute autre classe d'antibiotiques.

- Il faut faire une distinction entre intolérance (ex. : irritation gastrique, céphalées) et allergies (ex. : éruption cutanée, difficulté respiratoire) à un médicament. Une bonne description des symptômes peut vous guider.

N.B. : Les antibiotiques énumérés ci-dessus apparaissent selon leur dénomination commune suivie du nom commercial usuel. Les noms commerciaux des compagnies génériques ne sont pas inscrits, car ils sont sujets à des changements.

\* Produit disponible sous la forme topique uniquement

PO : par voie orale; IV : par voie intraveineuse

Pour un patient qui a une allergie médicamenteuse connue à un antibiotique, le meilleur moyen d'éviter une réaction allergique est de ne pas prendre ce médicament, de même que les antibiotiques de la même classe pharmacologique. Généralement, on évitera certains antibiotiques d'autres classes de crainte de provoquer une allergie croisée.

## Pathophysiologie

La présentation clinique d'une allergie médicamenteuse varie énormément. Elle peut se limiter à une simple urticaire localisée, se manifester par une réaction fulgurante (syndrome Stevens Johnson) ou peut même être mortelle (choc anaphylactique). Il est important de souligner que certaines réactions ne sont pas des réactions allergiques anaphylactoides même si elles en ont toutes les apparences. La connaissance de la physiopathologie des réactions allergiques est limitée, ce qui rend difficile le diagnostic de ces dernières<sup>3,4</sup>.

En ce qui a trait à la classification des réactions allergiques, la classification de Gell et Coombs est la plus connue (tableau II)<sup>3,4</sup>. Elle divise les réactions allergiques en quatre types. Malgré des définitions assez précises, certaines réactions ne peuvent être classifiées, puisque leurs mécanismes ne sont pas tous bien compris<sup>3,4</sup>. De plus, plusieurs types de réactions peuvent coexister lors d'un même épisode d'allergie médicamenteuse.

Une sensibilisation à l'allergène préalable est nécessaire pour qu'il y ait formation d'IgE et une réaction de type I. Cette sensibilisation peut avoir été non thérapeutique, comme une exposition *in utero* ou encore l'ingestion de produits alimentaires. Lors d'une réaction de type I, le nombre de cellules éosinophiles augmente<sup>3,4</sup>.

## Évaluation de la réaction allergique

Le terme « allergie » possède une très large définition auprès des patients. Une description détaillée de la réaction allergique permet d'évaluer le risque réel de réaction s'il y a une réexposition (tableau III)<sup>3</sup>. Toutefois, il est important de mentionner que même une description détaillée ne peut permettre d'éliminer avec certitude une réaction de type I (soit médiée par les IgE). Ainsi, un doute persiste lors de l'administration subséquente du médicament impliqué. De plus, la prise de plusieurs médicaments à la fois peut rendre le diagnostic d'allergie plus difficile. Les antécédents du patient permettent souvent de mettre en évidence un effet secondaire prévisible plutôt qu'une réaction allergique. En cas de doute, il est préférable de considérer une solution de remplacement. Pour établir un diagnostic précis, un spécialiste devra faire une évaluation du patient, comportant au besoin des tests cutanés. La question qui reste toujours en suspens est de savoir si le patient a réellement subi

**Tableau II.** Classification des réactions d'hypersensibilité selon Gell et Coombs<sup>3,4</sup>

	Type de réaction	Délai d'apparition	Mécanisme immunologique	Commentaires
Type I	Immédiate	0 à quelques heures	IgE	Anaphylaxie Angioedème/Hypotension/arythmie Asthme Urticaire
Type II	Cytotoxique	Environ 6 heures	IgG-IgM	Maladie auto-immune Leucopénie Anémie hémolytique Thrombocytopénie Néphrite Incompatibilité feoto-maternelle, transfusionnelle Vasculite
Type III	Complexe immunitaire	24 heures à 3 semaines	IgG-IgM	Glomérulonéphrite Maladie sérique « Serum sickness » Néphrite interstitielle Fièvre Vasculite
Type IV	Hypersensibilité retardée	> 48-72 h	Cellule T	Dermatite de contact
Type IV idiopathique		Variable	Inconnu	Syndrome Stevens-Johnson, Dermatite exfoliative Nécrolyse épidermique toxique Infiltration pulmonaire (nitrofurantoïne) Fièvre médicamenteuse Rash aux aminopénicillines

**Tableau III : Composantes importantes lors de la recherche d'antécédents d'allergie chez un patient<sup>4,2,4,3</sup>**

Éléments essentiels lors de l'entretien	Commentaires
<b>1- Identifier le médicament en cause</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Il est parfois difficile de répondre à cette question, puisque plusieurs médicaments peuvent être présents lors de la réaction.</li><li>- Y a-t-il eu des ajouts récents ? Vérifier les médicaments en vente libre, y compris les produits naturels.</li></ul>
<b>2- Obtenir une description précise de la réaction allergique</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Nature de la réaction (rash, difficulté respiratoire, etc.).</li><li>- Gravité de la réaction.</li><li>- Cette réaction est-elle déjà survenue en l'absence de l'agent en cause ?</li></ul>
<b>3- Chronologie de l'événement</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Âge du patient au moment de la réaction. Le temps écoulé depuis la réaction est important, puisque certaines allergies, comme celles à la pénicilline, peuvent disparaître avec le temps.</li><li>- Délai d'apparition depuis la première/dernière prise du médicament impliqué. Si la réaction survient &gt; 72 heures après l'administration, elle ne serait pas causée par les IgE.</li><li>- Effet de l'arrêt du médicament sur la réaction.</li><li>- Traitement de la réaction, arrêt ou hospitalisation.</li></ul>
<b>4- Vérifier la prise d'autres médicaments depuis la réaction</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Rechercher la prise de médicaments de la même classe ou d'une classe apparentée à un autre moment. Certains patients rapportent une allergie à la pénicilline mais tolèrent un traitement à l'amoxicilline.</li></ul>
<b>5- Indication du médicament ou pathologies concomitantes</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Les symptômes d'une maladie sous-jacente peuvent être faussement attribués au médicament, par exemple, une éruption cutanée au tronc lors d'une pharyngite à streptocoques traitée à la pénicilline. Il faut aussi porter une attention aux pathologies associées, comme les réactions d'hypersensibilité au triméthoprim/sulfaméthoxazole (TMP/SMX) chez les patients atteints de VIH et l'ampicilline chez les patients atteints de mononucléose par exemple.</li></ul>

IgE : immunoglobuline E; TMP/SMX : triméthoprim/sulfaméthoxazole; VIH : virus de l'immunodéficience humaine

une réaction due à une allergie croisée ou s'il a tout simplement développé une allergie à un nouvel antibiotique. Un mécanisme de réaction croisée n'est pas toujours en cause et l'allergie pourrait provenir d'une prédisposition génétique<sup>6</sup>.

### **Facteurs de risques associés à une allergie médicamenteuse**

Les patients ayant des antécédents d'atopie ne courent pas plus de risques de développer une réaction allergique, mais celle-ci risque d'être plus grave. Les adultes de 20 à 49 ans sont plus exposés à ce risque que les enfants et les personnes âgées, et les femmes le sont plus que les hommes. L'utilisation de la voie d'administration intraveineuse comporte des risques plus importants que la voie topique et per os respectivement. De plus, on a rapporté que l'utilisation intermittente et répétée de l'antibiotique est plus sensibilisante qu'une utilisation continue<sup>7</sup>.

Les antécédents du patient sont essentiels, mais même sans précédents du même genre, on ne peut jamais exclure totalement l'allergie. Il est donc important d'évaluer les risques associés à l'antibiotique qui fait craindre une allergie croisée. Dans le doute, il est préférable d'éviter l'administration de l'antibiotique et de choisir une option de remplacement appropriée.

La décision de redonner un antibiotique de la même classe que celui qui avait provoqué une réaction autrefois ou d'administrer un antibiotique d'une classe apparentée, sur la simple base d'un questionnaire, est critiquée par certains auteurs, même si la réaction était bénigne. On peut faire le test cutané ou de provocation orale pour déterminer l'allergie du patient. Selon le cas, on devra prendre en considération une thérapie de désensibilisation.

### **Les tests d'allergie aux antibiotiques**

Différents tests sont possibles pour établir le diagnostic d'une allergie aux antibiotiques. Cependant, depuis le retrait du polylysine penicilloyl (Prépen<sup>MD</sup>) du marché en 2004, aucun test standardisé n'est disponible pour la réalisation de tests cutanés. La principale limite à l'interprétation des tests est l'ignorance de la sensibilité et de la spécificité de ceux-ci pour la plupart des médicaments<sup>8,9</sup>. Un test cutané négatif à un médicament ne devrait pas être le seul critère pour éliminer le diagnostic d'allergie. Par ailleurs, un test cutané positif devrait toujours être interprété à la lumière des antécédents cliniques du patient<sup>8</sup>. Dans ce cas, le patient devrait recevoir des conseils sur les mesures à prendre pour éviter une nouvelle exposition au médicament en cause ainsi que sur le risque de réaction croisée avec d'autres médicaments de la même famille. Avant d'entreprendre des tests d'al-

lergie, le clinicien devrait s'interroger sur la nécessité de ces tests et sur l'importance réelle pour la santé du patient de connaître la cause de la réaction présentée<sup>8,9</sup>. Le choix des tests à réaliser sera habituellement dicté par le type de réaction, soit immédiate (induite par les IgE) ou retardée (induite par les lymphocytes T)<sup>8,9</sup>. Certains facteurs peuvent influencer la réaction de l'organisme lors des différents tests (médicaments, maladie), et il est important d'en tenir compte avant de débiter<sup>8</sup>.

Le test percutané (aussi appelé *prick test*) est réalisé en piquant la peau avec une aiguille stérile à travers une goutte d'allergène déposée sur l'avant-bras. La réaction débute généralement en cinq minutes et atteint son maximum après 20 à 30 minutes<sup>8-10</sup>. Il est possible d'utiliser une goutte de préparation injectable ou même un comprimé dilué dans un peu de sérum physiologique<sup>10</sup>. Cette technique sûre et simple à réaliser est couramment utilisée en allergologie, entre autres pour le diagnostic des allergies alimentaires et respiratoires. Elle permet la mise en évidence des réactions allergiques induites par les IgE, mais est modérément sensible pour détecter les réactions aux médicaments<sup>3,8,10</sup>.

Dans le cas d'une réaction négative au test percutané, on peut réaliser un test par injection intradermique qui permet une lecture rapide<sup>8,10</sup>. On injecte dans le derme de 0,02 à 0,05 mL de solution d'allergène à concentration variable pour produire une papule de 3 à 5 mm de diamètre<sup>8,10</sup>. La réalisation de ce test nécessite absolument une préparation injectable du médicament à tester. La lecture est possible après 20 à 30 minutes et on augmente la concentration du médicament après chaque lecture s'il y a absence de réaction. Ce test est plus sensible que le test percutané, mais comporte des risques de résultats faussement positifs par irritation et peut aussi entraîner, dans de rares cas, une réaction systémique<sup>8,11</sup>. On peut aussi réaliser le test par injection intradermique pour diagnostiquer une allergie dite tardive (qui n'est pas causée par les IgE)<sup>8,11,12</sup>. Dans ce cas, la lecture sera réalisée 48 à 72 heures après l'injection, voire même après sept jours<sup>8,11,12</sup>.

On utilise le test épicutané (ou *patch test*) pour la révélation des hypersensibilités retardées de type IV (médiation par les lymphocytes T)<sup>8,12,13</sup>. Ce type de test est la méthode de référence pour le diagnostic des allergies de contact en dermatologie<sup>13</sup>. L'allergène est d'abord dispersé dans un véhicule. Il s'agit le plus souvent de gelée de pétrole blanche<sup>12,13</sup>. Par la suite, à l'aide de bandes adhésives spéciales, l'allergène est appliqué dans le dos du patient pendant 24 à 48 heures. La lecture des résultats est faite après 48 et 72 heures, parfois plus selon les besoins<sup>3,8,12,13</sup>. Dans le cas d'un érythème pigmenté fixe, on réalisera plutôt le test épicutané sur le site de la lésion pour diagnostiquer cette réaction précise<sup>14, 15</sup>.

Finalement, si toutes les épreuves cutanées sont né-

gatives, il est possible de procéder à un test de provocation orale<sup>3,11,16</sup>. C'est l'épreuve ultime, puisque si aucune réaction ne survient, le patient pourra généralement recevoir à nouveau le médicament de façon sûre. On doit administrer le produit suspect à très faible dose et sous supervision médicale étroite. Par la suite, on augmente la dose graduellement, en deux et jusqu'à six étapes, pour atteindre une dose thérapeutique<sup>3,16</sup>. L'intervalle entre chaque dose peut varier entre 30 et 60 minutes, parfois un peu plus selon la gravité de la réaction antérieure ou la rapidité de son apparition<sup>11,17</sup>. Cette procédure diffère de la désensibilisation, puisque le but n'est pas de faire développer au système immunitaire une tolérance à un médicament en présence d'une vraie allergie, mais bien d'éliminer l'allergie comme diagnostic en présence d'un doute sérieux<sup>3,16</sup>. Le test de provocation orale comporte certains risques, puisque la réaction originale pourrait survenir à nouveau<sup>17</sup>. Par contre, comme on administre environ l'équivalent d'une dose en quelques heures, les symptômes sont habituellement plus courts et plus légers que la réaction d'origine<sup>17-20</sup>.

Dans le cas de réactions graves, tels le syndrome de Stevens-Johnson ou la nécrolyse épidermique toxique, le risque de réactivation de la réaction doit être pris très au sérieux et est souvent considéré comme une contre-indication à l'administration d'un test de provocation orale et parfois même aux injections intradermiques<sup>8,16,20</sup>.

## Allergie croisée : pénicillines

La structure de base des pénicillines est constituée d'un noyau bêta-lactame et d'un noyau thiazolidine. L'acide 6-aminopénicillanique (cycle thiazolidine lié au cycle bêta-lactame) est le noyau de base des pénicillines. Il peut être substitué par acylation sur sa fonction aminée pour donner naissance à des dérivés. Sur la base de la nature des substituants et du spectre antibiotique, on distingue quatre sous-groupes de pénicillines : les benzylpénicillines, les pénicillines résistantes aux pénicillinases, les aminopénicillines et les pénicillines anti-pseudomonales (carboxypénicillines et acyluréidopénicillines). Les benzylpénicillines sont des pénicillines naturelles tandis que les autres sous-groupes sont semi-synthétiques<sup>4,5</sup>.

La pénicilline est la cause la plus fréquente d'anaphylaxie associée à un médicament et compte pour environ 75 % des décès par anaphylaxie aux États-Unis<sup>4,5</sup>. L'hypothèse veut que ces réactions allergiques trouvent leur origine dans l'instabilité chimique relative des pénicillines. Leurs produits de dégradation (pénicilloyl-) se lieraient de façon covalente aux protéines plasmatiques et constitueraient ainsi des haptènes<sup>21</sup>.

Même si une réaction anaphylactique peut se produire avec tous les antibiotiques, seule la fréquence des cas associés à la pénicilline est bien décrite (0,0001-0,0002 %)<sup>16</sup>. Environ 10 % des patients rapportent une allergie à la

pénicilline, mais lorsqu'on évalue les antécédents du patient, on constate qu'approximativement 90 % de ceux-ci ne sont pas réellement allergiques à ce médicament et le tolèrent bien. Cette différence peut être attribuée à divers facteurs, comme la maladie sous-jacente, une erreur de diagnostic au départ et aussi à la perte de sensibilité avec le temps aux réactions de type 1<sup>3</sup>. Par exemple, on a rapporté que 80 % des patients ayant eu une anaphylaxie à la pénicilline n'ont plus de réaction 10 ans plus tard<sup>3</sup>. Le mécanisme responsable de la réaction allergique et aussi de la réaction croisée possible entre différentes pénicillines semble être non seulement lié au noyau bêta-lactame mais aussi à la chaîne latérale. Lorsque le test cutané est négatif, la pénicilline peut être réadministrée avec peu de risque de réaction de type 1.

Les patients allergiques à la pénicilline doivent être considérés comme étant allergiques à toutes les pénicillines semi-synthétiques. Donc, si un patient est allergique à une pénicilline, il ne devrait pas recevoir d'antibiotique de type pénicilline à moins qu'un test cutané soit négatif.

### Allergies croisées : céphalosporines

Les céphalosporines peuvent causer des réactions allergiques de type immédiat (médiées par les IgE), mais seraient moins allergisantes que les pénicillines<sup>2</sup>. La fréquence des allergies cutanées aux céphalosporines serait d'environ 1 à 3 % et la fréquence des anaphylaxies est rare, soit 0,0001-0,1 %<sup>2</sup>.

Tout comme les pénicillines, la structure chimique de base des céphalosporines est constituée d'un noyau bêta-lactame mais renferme aussi un noyau dihydrothiazine (au lieu d'un noyau thiazolidine). Les céphalosporines ont en commun un noyau acide 7-aminocéphalosporanique. Le noyau 6-aminopénicillanique des pénicillines possède un carbone supplémentaire, mais la distance séparant la fonction carboxylique de l'amide cyclique reste intacte. On distingue, à l'heure actuelle, quatre générations de céphalosporines<sup>2,22</sup>.

Bien que les céphalosporines aient une structure chimique similaire à celle des pénicillines, le lien entre la structure chimique et la réponse immunologique est beaucoup moins clair avec les céphalosporines qu'avec les pénicillines<sup>2</sup>. La dégradation des céphalosporines peut, par ailleurs, produire plusieurs métabolites différents, et ceci atténuerait le lien possible entre les allergies et la présence du noyau bêta-lactame. Ces métabolites ont une structure unique, pouvant induire une réponse immunologique spécifique<sup>22</sup>. Ainsi, une réaction allergique aux céphalosporines peut survenir à cause d'un déterminant commun aux céphalosporines et aux pénicillines ou encore, la réaction serait liée uniquement à la structure « haptène » de la céphalosporine<sup>22</sup>. Un test cutané positif avec la pénicilline ne permet toutefois pas de prédire la survenue de réaction allergique croisée.

### Allergies croisées pénicillines/céphalosporines

Auparavant, les préparations de céphalosporines provenaient de cultures de moisissures du genre *cephalosporium*, qui pouvaient contenir des traces de pénicilline, ce qui faisait surestimer le risque de réaction croisée (pouvant aller jusqu'à 50 %). On estime actuellement l'incidence d'hypersensibilité aux céphalosporines chez un patient allergique à la pénicilline à environ 3 %, ce qui est comparable aux risques d'allergie à une céphalosporine sans antécédents d'allergie à la pénicilline<sup>3,22</sup>. Le risque d'anaphylaxie après l'administration d'une céphalosporine chez un patient ayant eu une réaction allergique à la pénicilline est très faible (< 0,001 %) <sup>6</sup>.

Le mécanisme par lequel l'allergie croisée entre les pénicillines et les céphalosporines se produit semble être lié au noyau bêta-lactame commun ou à une chaîne latérale identique. Cette réaction croisée résulterait partiellement de la présence des IgE dirigées contre un groupement méthyl, liant la chaîne latérale au reste de la molécule de pénicilline<sup>22</sup>. Mais dans la grande majorité des cas, c'est le noyau qui est similaire.

Si les anticorps IgE sont dirigés vers le noyau de la structure, alors il y a une réactivité croisée entre toutes les céphalosporines. Si, par contre, les anticorps existent au niveau R1 ou R2 des chaînes latérales, alors la situation est beaucoup plus complexe<sup>5</sup>. Une allergie croisée entre une pénicilline et une céphalosporine de troisième génération est beaucoup moins probable qu'avec une céphalosporine de première ou de deuxième génération<sup>22</sup>. La céphalosporine de première génération étant encore plus problématique, car sa structure ressemble davantage à celle de la pénicilline, à l'exception de la céfazoline qui possède une chaîne latérale différente de la pénicilline. En fait, la réaction croisée entre une pénicilline et une céphalosporine de deuxième ou de troisième génération n'est probablement pas supérieure à celle entre une pénicilline et d'autres classes d'antibiotiques<sup>22</sup>. Il faut par contre prêter attention à la céphalexine, qui a une chaîne latérale identique à l'ampicilline, et au céfadroxil, qui est très proche de l'amoxicilline<sup>22</sup>.

La fréquence des allergies croisées entre une céphalosporine de quatrième génération (céfépime) et les autres classes de céphalosporines est inconnue. Une allergie croisée pourrait survenir entre la céfépime et une céphalosporine de troisième génération, puisqu'elles ont une chaîne latérale acétyl identique (ceftriaxone, céfotaxime) ou similaire (ceftazidime). Par contre, une étude de cas rapporte qu'un patient allergique à la céfépime a bien toléré un traitement à la ceftazidime, ce qui contredit l'hypothèse qui vient d'être énoncée<sup>23</sup>.

### **Que faire s'il y a des antécédents d'allergie à la pénicilline et que l'on doit prescrire une céphalosporine ?**

On rapporte que 5,6 % des patients ont présenté une réaction allergique dans les 24 heures qui ont suivi le début d'un traitement avec une céphalosporine lorsque l'allergie à la pénicilline avait été confirmée par un test cutané positif, alors que seulement 1,7 % des patients présentaient une réaction allergique à la céphalosporine lorsque le test cutané à la pénicilline avait été négatif<sup>24</sup>.

Si le test à la pénicilline est négatif, on pourrait prescrire une céphalosporine. Dans le cas où le test est positif, il faut envisager de prescrire un antibiotique d'une autre classe pharmacologique, donner la céphalosporine graduellement (réaction dans moins de 2 % des cas dans les 24 heures qui suivent l'administration, mais les réactions sont anaphylactiques) ou administrer une thérapie de désensibilisation du patient avec la céphalosporine en question<sup>22</sup>.

Dans l'éventualité où aucun test n'est disponible, il faut procéder avec le patient à un examen complet de ses antécédents pour évaluer le type et la gravité de la réaction. Après avoir tout de même administré la céphalosporine, on a constaté moins de 1 % de risque d'allergie, mais il existe néanmoins un risque de réaction anaphylactique<sup>22</sup>.

### **Que faut-il faire s'il y a des antécédents d'allergie à une céphalosporine et qu'il faut prescrire une pénicilline ?**

Dans le contexte où le test cutané à la pénicilline est négatif, on peut administrer la pénicilline. Si le test cutané à la pénicilline est positif, il faut alors envisager de donner un antibiotique d'une autre classe ou pratiquer une thérapie de désensibilisation à la pénicilline<sup>2,22</sup>.

En résumé, la décision d'administrer un antibiotique non bêta-lactame permet d'éviter le risque de réactions croisées mais n'est pas toujours l'option optimale en termes d'efficacité, de coût ou de potentiel de résistance. Comme le risque d'une réaction croisée entre une pénicilline et une céphalosporine est controversé et que le risque d'anaphylaxie ou d'effets indésirables aigus est très faible, certains auteurs mentionnent la possibilité d'administrer une céphalosporine à un patient allergique à la pénicilline, ayant eu une réaction légère à modérée<sup>6,22</sup>. Les lignes directrices du Joint Taskforce on practice parameters ne préconisent pas cette option, mais recommandent plutôt l'utilisation d'un test cutané avant l'administration de la céphalosporine qui, par contre, est parfois plus difficile à effectuer et peut être cause de retard dans l'administration de l'antibiotique<sup>22</sup>.

### **Allergies croisées des céphalosporines entre elles**

La fréquence des allergies croisées entre céphalosporines semble être faible. Ceci peut s'expliquer par la présence d'une chaîne latérale identique (généralement en position 7 sur le noyau bêta-lactame, comme dans le

cas de la ceftriaxone et du céfotaxime) ou similaire (ex : ceftriaxone et céfuroxime)<sup>22</sup>.

L'attitude à adopter face à un patient ayant des antécédents d'allergie à une céphalosporine demeure controversée. Plusieurs cliniciens considèrent qu'un patient présentant des antécédents d'allergie à une céphalosporine peut recevoir de façon sûre une autre céphalosporine possédant une chaîne latérale différente (ex : céfazoline et ceftazidime). Par contre, d'autres auteurs recommandent d'utiliser un antibiotique de classe différente, puisque la littérature médicale est peu abondante sur le sujet<sup>2,3</sup>.

### **Que faire si on doit donner une céphalosporine à un patient ayant des antécédents d'allergie à une autre céphalosporine ?**

Le clinicien pourrait choisir une céphalosporine qui a une structure comportant des chaînes latérales différentes ou encore faire un test cutané avec la nouvelle céphalosporine devant être administrée à une concentration non irritante de 2 à 3 mg/mL<sup>22,25</sup>.

Si le test est négatif, on peut alors donner la céphalosporine en augmentant la dose de façon progressive ou prévoir une désensibilisation, puisque cette réponse n'exclut pas une hypersensibilité. Généralement, si on administre la céphalosporine de façon graduelle, la dose de départ est de 1/10 à 1/100 de la dose totale en augmentant d'environ cinq fois la dose toutes les 30 à 60 minutes jusqu'à ce qu'on atteigne la dose thérapeutique<sup>22,25</sup>. Si le test est positif, il faut utiliser un antibiotique d'une classe non apparentée ou prévoir une thérapie de désensibilisation, puisque cette réponse peut être l'indice d'une réaction allergique de type IgE<sup>3,22</sup>. Il est important d'ajouter qu'il n'existe pas encore de test cutané validé pour diagnostiquer une réaction croisée entre deux céphalosporines, et leur valeur prédictive est inconnue<sup>3</sup>. Bernstein et collaborateurs présentent un algorithme sur la conduite à suivre en présence d'une hypersensibilité médicamenteuse<sup>3,22,26</sup>.

### **Allergies croisées : carbapénèmes**

Les carbapénèmes sont dérivés de la thiénamycine. Leur cycle de base diffère de celui des pénicillines par la présence d'une double liaison et l'absence de soufre endocyclique. L'incidence des réactions allergiques aux carbapénèmes est en général inférieure à 3 %<sup>27</sup>. L'incidence des réactions croisées entre un carbapénème et une pénicilline était de 50 % selon les rapports initiaux. Les études plus récentes avancent maintenant l'idée d'une incidence de 9 à 11 %<sup>1</sup>. Plus spécifiquement, on a rapporté que le risque d'allergie croisée entre une pénicilline et un carbapénème est environ de 10 à 25 % si l'allergie à la pénicilline a été rapportée par le patient et de 47 % si l'allergie à la pénicilline a été confirmée par un test cutané. De plus, les réactions d'hypersensibilité à la pénicilline

rapportées il y a des dizaines d'années, lorsqu'on utilisait des substances comportant plus d'impuretés qu'aujourd'hui, pourraient être moins pertinentes de nos jours.

Différentes études rapportent l'incidence de réactions croisées avec les carbapénèmes. On retrouve une incidence de 9,5 à 25 % et  $\leq 11$  % lorsque l'allergie à la pénicilline est rapportée par les patients ou consignée dans les dossiers (non confirmée par un test cutané) pour l'imipénem et le méropénem respectivement<sup>27-29</sup>. Lorsque l'allergie à la pénicilline est confirmée par un test cutané (déterminants antigéniques majeurs et mineurs : MAD, mAD), l'incidence rapportée est de 47 % et de = 5,2 % pour l'imipénem et le méropénem respectivement<sup>30</sup>. Finalement, les rapports révèlent que l'incidence de réactions croisées entre l'imipénem et les céphalosporines serait de = 11 % lorsque l'allergie à la céphalosporine est rapportée par le patient ou mentionnée dans les dossiers (non confirmée par un test cutané)<sup>27-28</sup>.

Il n'existe aucune donnée sur le risque d'allergies croisées entre les pénicillines et l'ertapénem ; cependant, puisque la structure chimique (noyau bêta-lactame) est similaire aux pénicillines, il existe un potentiel d'incidence d'allergies croisées qui peut être comparable à celui existant en présence des autres carbapénèmes. En attendant d'avoir plus de données, on recommande d'éviter l'utilisation de l'ertapénem en présence d'antécédents d'anaphylaxie induite par les pénicillines, l'imipénem ou le méropénem.

Si un patient ayant des antécédents d'allergie à la pénicilline nécessite l'administration du méropénem, Romano et collaborateurs recommandent d'effectuer un test cutané avant d'entreprendre le traitement. Un résultat négatif serait un indice de tolérance à la substance<sup>30</sup>.

Les patients ayant rapporté avoir des antécédents d'allergie à la pénicilline autre que de type 1 courraient un risque modéré de développer une réaction d'hypersensibilité à une carbapénème. Ce risque serait plus élevé lorsque l'allergie à la pénicilline est rapportée par un professionnel de la santé, si le patient est allergique à plusieurs antibiotiques et si le patient a été soumis à un test cutané qui s'est révélé positif ou s'il a des antécédents d'hypersensibilité de type 1<sup>1</sup>.

### Allergie croisée carbapénème-carbapénème

Aucun cas d'allergie croisée entre l'imipénem et le méropénem n'a été rapporté dans la littérature médicale jusqu'à présent mais, si on prend en compte leur structure chimique similaire, l'allergie ne peut être exclue avec certitude. Bauer et collaborateurs rapportent le cas d'une patiente ayant eu une réaction allergique aiguë à l'imipénem (rash érythémateux maculopapulaire avec urticaire), qui a reçu sans complication du méropénem après avoir subi une thérapie de désensibilisation au méropénem selon le protocole (dose de départ de 125 mg,

surveillance pendant 15 minutes et ensuite : dose doublée toutes les 30 minutes ad 1000 mg)<sup>31</sup>. Gorman et collaborateurs proposent par ailleurs un protocole de désensibilisation à l'imipénem qui pourrait probablement être employé si la situation inverse survenait<sup>32</sup>.

En présence d'allergie à l'imipénem et si la condition clinique du patient exige l'emploi d'une carbapénème, on pourrait tenter l'administration de méropénem en recourant d'abord à une thérapie de désensibilisation.

### Allergies croisée : monobactame

Laztréonam est le seul antibiotique de la classe des monobactames. Il est disponible par l'intermédiaire du programme d'accès spécial aux médicaments de Santé Canada.

L'utilisation de l'aztréonam durant les dernières années confirme que les réactions allergiques à cette substance sont peu fréquentes. Selon les tests *in vitro*, cutanés et de provocation orale, il n'y aurait aucune réaction croisée entre les pénicillines et l'aztréonam<sup>3</sup>. De plus, aucune réaction croisée n'a pu être démontrée entre les céphalosporines et l'aztréonam à l'exception de la ceftazidime, qui a une chaîne latérale (groupe-R) identique à celle de l'aztréonam<sup>3</sup>. Les patients allergiques à la pénicilline ou aux céphalosporines peuvent recevoir l'aztréonam de façon sûre sauf s'ils sont allergiques à la ceftazidime.

### Allergies croisées : quinolones

Les quinolones produisent des réactions d'hypersensibilité par différents mécanismes immunologiques<sup>33</sup>. L'incidence de réactions d'hypersensibilité immédiate est de 0,4 à 2 %<sup>34</sup>. Chez les patients qui développent une réaction de type immédiate (angioedème, anaphylaxie), 50 % possèdent des IgE spécifiques<sup>33</sup>. Lors de réactions retardées, c'est-à-dire l'exanthème maculopapulaire ou hépatite, les cellules T sont directement impliquées. Certaines de ces cellules T peuvent être spécifiques à une seule ou à plusieurs quinolones<sup>33,35</sup>.

Il semble y avoir un lien entre la structure de la quinolone et les réactions croisées. Certaines études démontrent le rôle important que joue le substitut en position 7 et d'autres mentionnent celui du noyau commun aux quinolones<sup>34-35</sup>. Par ailleurs, l'utilisation de tests cutanés n'est pas recommandée, puisqu'ils produisent beaucoup de faux positifs<sup>33,35</sup>.

Des études *in vitro* mentionnent un risque fréquent de réaction croisée. Lors de réactions de type immédiat, un test *in vitro* a démontré que 80 % des patients présentent des IgE spécifiques à plus d'une quinolone. Lors de réactions de type « retardé », on a rapporté un taux de réactions croisées de 50 % en utilisant de la ciprofloxacine<sup>33</sup>. Une étude portant sur la sécurité a rapporté un taux de réaction croisée de 10 % entre la gémifloxacine et



**Tableau IV : Classification des sulfamidés selon leur structure chimique**<sup>3,37</sup>

<b>Sulfonylarylamines</b>	Antibiotiques	Sulfadiazine Sulfaméthoxazole Sulfisoxazole Sulfapyridine
	Inhibiteurs de la protéase	Amprénavir, tipranavir, fosamprenavir
<b>Non-sulfonylarylamines</b>	Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique	Acétazolamide Brinzolamide Borzolamide Méthazolamide
	Sulfonylurées	Chlorpropamide Glimépiride Glyburide Glipizide Tolbutamide
	Diurétiques de l'anse de Henlé	Bumétanide Furosémide Torsemide
	Thiazides	Chlorthalidone Diazoxide Hydrochlorothiazide Indapamide Métolazone
	Inhibiteurs de la cyclooxygénase-2	Célécoxib Valdécoxib Lumiracoxib
	Divers	Probénécid Sulfasalazine Tamsulosine
<b>Dérivés sulfonamides</b>	Antagonistes des récepteurs 5-HT <sub>3</sub>	Naratriptan Sumatriptan
	Divers	Sotalol Topiramate Ibutilide Zonisamide

la ciprofloxacine lors de réactions allergiques légères<sup>33,35</sup>. Il est à noter que l'incidence d'éruptions cutanées augmente lors d'une exposition prolongée à la gémifloxacine (traitement de plus de 7 jours) sans pour autant que ce soit une réaction allergique.

Les patients ayant eu une réaction aiguë à une quinolone ne devraient pas recevoir une autre quinolone. Par contre, certains auteurs mentionnent qu'il serait plus sûr d'administrer une autre quinolone si la réaction est légère.

### Allergies croisées : sulfamidés

Environ 1 à 3 % des patients développent une réaction allergique aux antibiotiques sulfamidés et jusqu'à 20 à 80 % chez les patients HIV positifs<sup>5,16,36</sup>. Il existe trois groupes distincts de sulfamidés (SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>). Les sulfonylarylamines (principalement les antibiotiques), les non-sulfonylarylamines et les dérivés sulfonamides<sup>37</sup>. Plusieurs médicaments non antibiotiques contiennent également un dérivé sulfamidé. Le tableau IV présente des exemples de médicaments faisant partie du groupe des sulfamidés<sup>3,37</sup>

Le risque d'allergie croisée entre les sulfamidés non antibiotiques et les sulfamidés antibiotiques est très controversé<sup>38</sup>. Tant en théorie qu'en pratique, le risque d'allergie croisée entre ces agents est très faible. Les réactions immunes de type 1 sont surtout liées à la présence d'un anneau hétérocyclique aromatique à la position N<sub>1</sub> des antibiotiques sulfamidés. Cette réaction survient dans les minutes et jusque dans les trois jours qui suivent l'administration du médicament<sup>36-37</sup>. La deuxième est une réaction d'hypersensibilité susceptible d'induire de la fièvre, une réaction cutanée pouvant aller jusqu'aux réactions aiguës (syndrome Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique) et une atteinte de multiples organes (hépatite, cytopénie, néphrite, détresse respiratoire), qui est liée à l'arylamine en position N<sub>4</sub> des antibiotiques sulfamidés<sup>36-37</sup>. Ces réactions retardées surviennent en général entre 7 et 14 jours après l'administration, mais peuvent même se manifester 21 jours plus tard. Les sulfamidés non antibiotiques sont dépourvus de ces deux composantes chimiques, ce qui fait penser à une réaction croisée fortement improbable<sup>37</sup>.

L'allergie croisée entre les sulfonilarylamines et les non-sulfonilarylamines n'est pas appuyée par la littérature médicale. Une étude rétrospective auprès de 969 patients a démontré que le risque de réaction allergique après la prise d'un sulfamidé non antibiotique est inférieur chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à un sulfonamide antibiotique par rapport aux patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à la pénicilline<sup>38</sup>. Une réaction allergique aux sulfamidés non antibiotiques est tout de même possible, mais cette réaction n'est pas nécessairement le signe d'une allergie croisée avec les antibiotiques, elle serait plutôt due à une prédisposition plus importante aux réactions allergiques<sup>37,38</sup>. Malheureusement, les recommandations fournies par les manufacturiers ne concordent pas avec les données disponibles dans la littérature médicale, ce qui peut nuire aux soins offerts aux patients et les compromettre. Les cliniciens sont ainsi pris dans un dilemme<sup>37</sup>.

Il n'existe aucune méthode bien validée pour confirmer le diagnostic d'une allergie aux sulfamidés. Le développement de tests cutanés s'est avéré impossible en raison de la complexité des haptènes présents sur les sulfamidés malgré plusieurs tentatives de développement de tests qui ont toutes échoué<sup>36</sup>.

Dans le cas d'une infection nécessitant absolument un sulfamidé, plusieurs protocoles de thérapie de désensibilisation à la combinaison triméthoprime/sulfaméthoxazole sont disponibles dans la littérature scientifique. Cette technique est contre-indiquée en présence d'antécédents de réaction aiguë aux antibiotiques sulfamidés<sup>36</sup>.

En résumé, une personne présentant une réaction d'hypersensibilité ou une réaction immune de type 1 à un antibiotique sulfamidé (sulfaméthoxazole, sulfisoxazole, sulfadiazine, sulfadoxine, sulfacétamide) court un risque élevé d'avoir une réaction allergique croisée à un autre antibiotique sulfamidé. Par contre, certains experts sont en faveur de l'utilisation d'une non-sulfonilarylamine ou d'un dérivé sulfonamide pour un patient allergique à une sulfonilarylamine dans la mesure où un suivi approprié lui est offert, lorsqu'un traitement de remplacement n'est pas possible. Cette option n'est pas recommandée lorsqu'un patient présente une réaction allergique aiguë ou des allergies médicamenteuses multiples<sup>36-37</sup>. Les cliniciens devront juger de la situation au cas par cas.

### Allergie croisées : tétracyclines/glycylcycline

Il y a un risque de réaction allergique croisée entre tous les antibiotiques de la classe des tétracyclines (déméclocycline, doxycycline, minocycline et tétracycline). Les glycylcyclines, comme la tigécycline, sont des analogues semi-synthétiques des tétracyclines et possèdent une structure chimique similaire. Par contre, il y a peu d'information disponible sur le risque d'allergie croisée entre les deux classes. Selon la monographie, la tigécycline est

contre-indiquée pour les patients qui présentent une hypersensibilité connue aux tétracyclines<sup>39</sup>.

Ainsi, les patients ayant eu une réaction allergique à une tétracycline ne devraient pas recevoir un autre antibiotique de cette même classe ou un antibiotique de la famille des glycylcyclines.

### Allergies croisées : aminosides

Il y a un risque de réaction allergique croisée entre tous les antibiotiques de la classe des aminosides (amikacine, gentamicine, nétilmicine, néomycine, paromomycine, streptomycine et tobramycine)<sup>40-42</sup>. Quoique le risque de réaction croisée entre la streptomycine et les autres membres de la classe soit faible, il n'est pas recommandé de l'administrer en présence d'allergie à un autre aminoside<sup>41</sup>. Les patients ayant eu une réaction allergique à un aminoside ne devraient pas recevoir un autre antibiotique de cette même classe.

Plusieurs vaccins contiennent des traces de néomycine<sup>43</sup>. Ceux-ci sont contre-indiqués pour les personnes ayant eu une réaction d'hypersensibilité à la néomycine. Parmi ces vaccins, nous retrouvons *M-M-R II*<sup>MD</sup> (*RRO*), *Havrix*<sup>MD</sup>, *Vaqta*<sup>MD</sup>, *Twinrix*<sup>MD</sup>, *Varivax III*<sup>MD</sup>, *Varilrix*<sup>MD</sup>, *Vaxigrip*<sup>MD</sup>, *Quadracel*<sup>MD</sup>, *Pentacel*<sup>MD</sup>, *ImovaxRage*<sup>MD</sup>, *Imovax*<sup>MD</sup> *d<sub>2</sub>T<sub>5</sub>-Polio*. Le vaccin *Influvac*<sup>MD</sup> contient de la gentamicine<sup>43</sup>. Il est donc recommandé de bien vérifier les ingrédients du vaccin à administrer à un patient qui manifeste une allergie à un aminoside.

### Allergies croisées : vancomycine/daptomycine

Il n'existe aucun rapport sur des réactions allergiques croisées entre la vancomycine et la daptomycine<sup>44</sup>. La daptomycine est le seul représentant de la classe des lipopeptides cycliques, alors que la vancomycine est apparentée aux glycopeptides. Bien qu'il s'agisse de deux dérivés peptidiques, il ne semble pas exister suffisamment de similitudes entre les deux molécules pour craindre une hypersensibilité croisée. Les mécanismes d'actions des glycopeptides et de la daptomycine sont par ailleurs complètement différents. La vancomycine partage toutefois un noyau cyclique commun avec d'autres glycopeptides, comme la teicoplanine, la télavancine et la dalbavancine<sup>45</sup>. Des allergies croisées pourraient ainsi potentiellement se présenter entre la vancomycine et ces agents, s'ils venaient à être mis en marché en Amérique du Nord<sup>46</sup>.

Il est important de distinguer le rash cutané allergique de la réaction typique causée par la vancomycine, qu'on appelle *red man syndrome* (RMS) ou encore *red neck syndrome*. Cette dernière est une réaction de type histaminergique associée à une perfusion rapide de vancomycine. Cette réaction n'implique pas la présence d'anticorps, contrairement au rash allergique usuel<sup>47</sup>.

Le RMS se manifeste par l'apparition d'un érythème cutané accompagné fréquemment de prurit. Cet érythème est généralement localisé à la tête, au cou, aux épaules et au tronc. De l'angioedème et une dépression cardiovasculaire peuvent également (mais rarement) se produire. Cette réaction est habituellement induite par une administration de la vancomycine en moins d'une heure<sup>48</sup>. On l'observe plus souvent lorsqu'on emploie des doses unitaires de vancomycine supérieures à 500 mg/dose.

La réaction se résorbe avec l'arrêt de la perfusion de vancomycine et l'administration d'antihistaminiques (ex. diphenhydramine). On peut reprendre ultérieurement l'administration de vancomycine en augmentant la durée de la perfusion. L'utilisation préventive d'antihistaminique pourrait permettre de prévenir ou de réduire cet effet désagréable chez certains patients qui ressentent toujours le RMS malgré une diminution de la vitesse de perfusion. L'hydroxyzine est l'antihistaminique le plus étudié dans cette indication<sup>47,48</sup>.

Curieusement, l'incidence de cet effet semble être supérieure chez les volontaires sains plutôt que chez les patients, peut-être en raison d'une diminution chez ces derniers de la réponse vasculaire à l'histamine, phénomène observé entre autres chez les patients atteints de cancer et chez les diabétiques<sup>49</sup>.

### Allergies croisées : macrolides/kétolides

Les macrolides sont composés d'un macrocycle lactonique de 14 (érythromycine, clarithromycine), 15 (azithromycine) ou 16 atomes (spiramycine) sur lequel viennent se fixer deux entités osidiques (desosamine et cladinose). On rapporte peu de cas d'allergie aux macrolides dans la littérature médicale, et l'incidence de ce type de réaction semble être faible (moins de 3 %)<sup>19</sup>. Les réactions allergiques rapportées, dues à l'érythromycine, sont de type 1 ou de type 4. Le risque d'allergie croisée entre macrolides est faible et de l'ordre de moins de 10 % selon le petit nombre de cas évalués<sup>50</sup>. La télithromycine, seul représentant de la classe des kétolides, a une structure chimique semblable aux macrolides. La réaction allergique croisée entre les kétolides et les macrolides n'a pas été investiguée. L'administration de la télithromycine à un patient ayant une hypersensibilité à un macrolide demeure donc une contre-indication.

### Désensibilisation

Lorsqu'un patient est allergique à un antibiotique, le clinicien peut habituellement utiliser une autre option adé-

quate pour le traitement du patient. Par contre, si les solutions de rechange échouent ou ne sont pas disponibles, on peut entreprendre une thérapie de désensibilisation. Différents protocoles de désensibilisation sont disponibles dans la littérature médicale pour plusieurs classes d'antibiotiques et catégories de patients. La concentration initiale est habituellement 1/10000 de la dose usuelle et est doublée toutes les 15 à 30 minutes pour atteindre une dose thérapeutique en 4 à 6 heures. Si une réaction aiguë se produit, on devrait interrompre la procédure. Il est contre-indiqué de faire une désensibilisation si le patient présente des antécédents de réactions aiguës, tels la dermatite exfoliative ou le syndrome de Stevens-Johnson. Il est important de comprendre qu'une désensibilisation diminue le risque de réactions de type I, mais ne prévient pas les réactions qui ne sont pas médiées par les IgE. De plus, même si le patient a subi une thérapie de désensibilisation à un antibiotique, cette dernière devra être répétée en cas d'interruption du traitement ou si l'antibiotique doit être réadministré à un moment ultérieur<sup>16,22,51</sup>.

### Conclusion

Le choix d'un antibiotique pour le patient allergique devrait être guidé par le degré de gravité de la réaction allergique et la possibilité d'une thérapie de remplacement. Un historique détaillé de la réaction doit comprendre, entre autres, le médicament pris, le moment exact de la réaction et une description des symptômes. Les réactions systémiques et immédiates sont les plus inquiétantes. Le risque d'allergies croisées entre antibiotiques d'une même classe est élevé et, de façon générale, l'administration d'un antibiotique à un patient allergique à un médicament de la même classe est contre-indiquée. La complexité entourant les allergies croisées varie d'une classe à l'autre et nécessite souvent une approche individualisée. La mise au courant des patients et des professionnels de la santé reste essentielle à une bonne prise en charge des infections chez le patient allergique.

Pour toute correspondance :

Hélène Paradis

Pharmacienne CSSS de l'Ouest de l'Île

Hôpital général du Lakeshore

160, chemin Stillview

Pointe Claire (Québec) H9R 2Y2

Téléphone : 514 630-2225, poste 3204

Télécopieur : 514 630-2083

Courriel : hparadis.lgh@ssss.gouv.qc.ca

## Abstract

**Objective:** A group of Quebec hospital pharmacists specializing in infectious diseases prepared a document that would improve the understanding of allergic cross-reactivity so as to allow the clinician to optimize the choice of an antibiotic for a patient.

**Data sources and study selection:** A review of the scientific literature was done using PubMed. Clinical studies, systematic reviews, and meta-analyses dealing with cross-reactivity reactions to medication were evaluated.

**Data analysis:** This article presents a summary of the pathophysiology of drug allergies and a description of the stepwise evaluation process, and it describes the risk factors for drug allergies. It also presents an overview of available skin tests to screen for allergies to antibiotics and describes cross-sensitivities for each class of antibiotics. A summary of the different classes is available in table format to facilitate the identification of problems when managing patients allergic to antibiotics.

**Conclusion:** The risk of cross-reactivity between antibiotics of the same class is high. Generally, the use of an antibiotic in a patient allergic to an antibiotic of the same class is contraindicated. The complexity surrounding allergic cross-reactivity varies from one class to another and often requires an individualized approach. Educating patients and health professionals remains crucial to good management of infections in allergic patients.

**Key words:** allergic cross-reactivity, antibacterial agents, antibiotics, drug hypersensitivity

## Références

1. Prescott WA Jr, Kusmiński KA. Clinical importance of carbapenem hypersensitivity in patients with self-reported and documented penicillin allergy. *Pharmacotherapy* 2007;27:137-42.
2. Kelkar PS, Li JTC. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med* 2001;345:804-9.
3. Solensky R. Drug hypersensitivity. *Med Clin N Am* 2006;90:233-60.
4. Volcheck G. Clinical evaluation and management of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin N Am* 2004;24:357-71.
5. Gruchalla RS. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(suppl 2):S548-59.
6. Apter AJ, Kinman JL, Bilker WB, Herlim M, Margolis DJ, Lautenbach E et coll. Is there cross-reactivity between penicillins and cephalosporins. *Am J Med* 2006;119:354.e311-59.
7. Demoly P, Hillaire-Byus D, Raison-Peyron N. Identifier et comprendre les allergies médicamenteuses. *Med Sci (Paris)* 2003;19:327-36.
8. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General consideration for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002;57:45-51.
9. Nicholas JF, Guillot F, Cousin N, Saad A, Nosbaum A, Berthoux E, et coll. Diagnostic de l'allergie aux médicaments: place des tests cutanés. *Diagnostic de l'allergie aux médicaments: tests cutanés: compte rendu du séminaire 2005*. Montrouge: John Libbey Eurotext 2005:1-10.
10. Co Minh HB, Demoly P. Méthodologie et préparation des tests cutanés: prick-tests et intradermoréactions à lecture immédiate. *Diagnostic de l'allergie aux médicaments: tests cutanés: compte rendu du séminaire 2005*. Montrouge: John Libbey Eurotext 2005:43-54.
11. Patterson R, DeSwarte RD, Greenberger PA, Grammer LC, Brown JE, Choy CA. Drug allergy and protocols for management of drug allergies. *Allergy Proc* 1994;15:239-64.
12. Bourrain JL. IDR et patch-test à lecture retardée. *Diagnostic de l'allergie aux médicaments: tests cutanés: compte rendu du séminaire 2005*. Montrouge: John Libbey Eurotext 2005:55-60.

13. Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Tréchet P, Jacquin-Petit MA, Ehlinger A, Noirez V et coll. The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 1998;139:49-58.
14. Alanko K. Topical provocation of fixed drug eruption. *Contact Dermatitis* 1994;31:25-7.
15. Ozkaya-Bayazit E, Bayazit H, Ozarmagan G. Topical provocation in 27 cases of cotrimoxazole-induced fixed drug eruption. *Contact Dermatitis* 1999;41:185-9.
16. Gruchalla RS, Pirmohamed M. Clinical practice. Antibiotic allergy. *N Engl J Med* 2006;354:601-9.
17. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med* 2004;140:1001-6.
18. Benahmed S, Scaramuzza C, Messaad D, Sahla H, Demoly P. The accuracy of the diagnosis of suspected macrolide antibiotic hypersensitivity: results of a single-blinded trial. *Allergy* 2004;59:1130-3.
19. Demoly P, Benahmed S, Sahla H, Messaad D, Valembois M, Godard P et coll. L'allergie aux macrolides, 21 observations. *Presse Med* 2000;29:321-6.
20. Greenberger PA. Drug hypersensitivity, drug challenge and desensitization protocols. *Immunol Allergy Clin North Am* 1998;18:759-72.
21. Saxon A, Beall G, Rohr A, Adelman D. Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Ann Intern Med* 1987;107:204-15.
22. Madaan A, Li JTC. Cephalosporin allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:463-76.
23. Moreno E, Dávila I, Laffond E, Macías E, Isidoro M, Ruiz A et coll. Selective immediate hypersensitivity to cefepime. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17:52-4.
24. Cydulka R. Is this patient allergic to penicillin? *Ann Emerg Med* 2004;43:677-8.
25. Romano A, Guéant-Rodriguez R, Viola M. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med* 2004;141:16-22.
26. Bernstein I, Gruchalla R, Lee R, Nicklas R, Dikewicz M. Disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:665-700.
27. Prescott WA Jr, DePestel DD, Ellis JJ, Regal RE. Incidence of carbapenem-associated allergic-type reactions among patients with versus patients without a reported penicillin allergy. *Clin Infect Dis* 2004;38:1102-7.
28. Saxon A, Adelman DC, Patel A, Hajdu R, Calandra GB. Imipenem cross-reactivity with penicillin in humans. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:213-7.
29. McConnell SA, Penzak SR, Warmack TS, Anaissie EJ, Gubbins PO. Incidence of imipenem hypersensitivity reactions in febrile neutropenic bone marrow transplant patients with a history of penicillin allergy. *Clin Infect Dis* 2000;31:1512-4.
30. Romano A, Viola M, Guéant-Rodriguez RM, Gaeta F, Valluzzi R, Guéant JL. Tolerability of meropenem in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med* 2007;146:266-9.
31. Bauer SL, Wall GC, Skoglund KJ, Peters L. Lack of cross-reactivity to meropenem in a patient with an allergy to imipenem-cilastatin. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:173-5.
32. Gorman S, Zed PJ, Dhingra VK, Ronco JJ. Rapid imipenem/cilastatin desensitization for multi-drug resistant acinetobacter pneumonia. *Ann Pharmacother* 2003;37:513-6.
33. Campi P, Pichler WJ. Quinolone hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:275-81.
34. Gonzalez I, Lobera T, Blasco A, del Pozo M. Immediate hypersensitivity to quinolones: moxifloxacin cross-reactivity. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005;15:146-9.
35. Schmid DA, Depta JP, Pichler WJ. T cell-mediated hypersensitivity to quinolones: mechanisms and cross-reactivity. *Clin Exp Allergy* 2006;36:59-69.
36. Slatore CG, Tilles SA. Sulfonamide hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:477-90.
37. Johnson K, Green D, Rife J, Limon L. Sulfonamide cross-reactivity: fact or fiction? *Ann Pharmacother* 2005;39:290-301.
38. Strom BL, Schinnar R, Apter AJ, Margolis DJ, Lautenbach E, Hennessy S et coll. Absence of cross-reactivity between sulfonamide antibiotics and sulfonamide nonantibiotics. *N Engl J Med* 2003;349:1628-35.
39. Garrison MW, Neumiller JJ, Setter SM. Tigecycline: an investigational glycolylglycine antimicrobial with activity against resistant gram-positive organisms. *Clin Ther* 2005;27:12-22.
40. Kimura M, Kawada A. Contact sensitivity induced by neomycin with cross-sensitivity to other aminoglycoside antibiotics. *Contact Dermatitis* 1998;39:148-50.
41. Rudzki E, Zakrewski Z, Rebandel P, Grzywa Z, Hudymowicz W. Cross reactions between aminoglycoside antibiotics. *Contact Dermatitis* 1988;18:314-6.
42. Rudzki E, Zakrewski Z, Rebandel P, Grzywa Z, Hudymowicz W. Sensitivity to amikacin. *Contact Dermatitis* 1989;20:391.
43. Rybak MJ. The efficacy and safety of daptomycin: first in a new class of antibiotics for Gram-positive bacteria. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(suppl 1):24-32.
44. Van Bambeke F. Glycopeptides in clinical development: pharmacological profile and clinical perspective. *Curr Opin Pharmacol* 2004;4:471-8.
45. Gadot A, Derharoutunian C, Daumont M, Normand I, Roubille R, Galtier H. Allergie croisée aux glycopeptides? A propos d'un cas. *Pharmactuel* 2005;38:24-8.
46. Wallace MR, Mascola JR, Oldfield EC. Red man syndrome: incidence, etiology, and prophylaxis. *J Infect Dis* 1991;164:1180-5.
47. Healy DP, Sahai JV, Fuller SH, Polk RE. Vancomycin-induced histamine release and «red man syndrome»: comparison of 1- and 2-hour infusions. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:550-4.
48. Polk RE, Healy DP, Schwartz LB, Rock DT, Garson ML, Roller K. Vancomycin and the red-man syndrome: pharmacodynamics of histamine release. *J Infect Dis* 1988;157:502-7.
49. Igea JM, Quince S, de la Hoz B, Fraj J, Pola J, Diez-Gomez ML. Adverse cutaneous reactions due to macrolides. *Ann Allergy* 1991;66:216-8.
50. Solensky R. Drug desensitization. *Immunol Allergy Clin N Am* 2004;24:425-43.