

Allergie aux antibiotiques quand la coupe déborde !

4

Louis Paradis et Anne Des Roches

Hadès, le frère de Zeus et de Poséidon, est invité au grand buffet de l'Olympe. Dieu des enfers et casanier de nature, il ne sort que très rarement de son chaud royaume. À l'occasion de cette fête, Zeus lui a promis une invitée de choix. Comme on ne peut rester célibataire toute sa vie, Hadès accepte, mais l'air frais de l'Olympe ne lui fait pas. Malgré les potions médicinales qu'on lui a prescrites, son nez coule, le thermomètre chauffe et les boutons sortent ! Comment s'y retrouver lorsque boutons et potions se côtoient !

En cas d'éruption, quand doit-on soupçonner une allergie ?

Toute éruption n'est pas de nature allergique. Cette remarque semble évidente, mais les apparences sont parfois trompeuses ! Les médecins posent trop souvent le diagnostic d'allergie aux antibiotiques dès le moment où apparaissent les premières éruptions cutanées. Ils se coupent ainsi inutilement de puissants outils thérapeutiques, parfois pendant de nombreuses années.

Les réactions médicamenteuses sont soit prévisibles, soit imprévisibles¹. Les réactions prévisibles ne sont pas de type allergique. Il s'agit des réactions de toxicité (Ex. : perte d'audition à la suite de la prise d'aminoglycosides), des effets indésirables (Ex. : symptômes

digestifs, comme les vomissements et les douleurs abdominales associés aux macrolides) et les interactions médicamenteuses (Ex. : torsade de pointes lors de la prise concomitante d'érythromycine et de terféndine). Les réactions imprévisibles regroupent, quant à elles, les réactions pseudoallergiques et les réactions allergiques vraies (immunologiques). Les réactions pseudoallergiques sont causées par la libération d'histamine non spécifique sans activation du système immunitaire (Ex. : le *red man syndrome* attribuable à la vancomycine et les éruptions cutanées consécutives à la prise d'opiacés).

Les réactions allergiques survenant après la prise d'antibiotiques constituent le résultat d'une réaction immunologique à une molécule donnée. Il existe différents mécanismes d'hypersensibilité qui se manifesteront par une constellation de signes et de symptômes nous permettant de les dépister cliniquement. La classification des réactions d'hypersensibilité se trouve dans le *tableau I*. Parmi les autres réactions immunologiques bien connues dont la physiopathologie exacte demeure imprécise et qu'on ne peut clairement rattacher à la classification de Gell et Coombs, il ne faut pas oublier le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique (aussi connue sous

Le Dr Louis Paradis, immunologue-allergologue, exerce au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine et au Centre hospitalier de l'Université de Montréal. Il est aussi professeur adjoint de clinique au Département de médecine de l'Université de Montréal. La Dr^e Anne Des Roches, immunologue-allergologue pédiatrique, exerce au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine. Elle est aussi professeure adjointe de clinique au Département de pédiatrie de l'Université de Montréal.

Une bonne anamnèse est d'une importance capitale dans les cas d'allergies médicamenteuses, car bon nombre de patients diront qu'ils souffrent d'allergies alors qu'ils ont eu des manifestations non immunologiques. D'ailleurs, les effets indésirables, comme les douleurs abdominales et la diarrhée, sont souvent confondus avec des allergies.

Repère

Tableau I**Classification des réactions d'hypersensibilité***

Type	Méiateur des réactions	Manifestations cliniques	Antibiotiques en cause [†]	Commentaires
I	IgE	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Urticaire ⊗ Œdème de Quincke ⊗ Asthme et rhinite ⊗ Choc anaphylactique 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Pénicilline ⊗ Céphalosporines ⊗ Fluoroquinolones 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Apparition rapide après la prise d'antibiotiques (< 1 heure) ⊗ Dans la moitié des cas, il n'y a pas d'exposition antérieure connue au médicament.
II	Médiation cellulaire	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Cytopénies <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Neutropénie ⊗ Anémie ⊗ Thrombopénie (pétéchies) 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Pénicilline ⊗ Céphalosporines ⊗ Sulfamides 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Réaction se manifestant par la production d'IgG spécifiques qui s'attaqueront à des complexes hapténiques à la surface des cellules circulantes.
III	Complexes immuns	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Urticaire ⊗ Arthrite ⊗ Néphrite ⊗ Fièvre ⊗ Adénopathie ⊗ Vasculite 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Céfaclor ⊗ Triméthoprim-sulfaméthoxazole ⊗ Céphalexine ⊗ Amoxicilline 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Dépôt de complexes immuns circulant dans les petits vaisseaux.
IV	Médiation par l'action des lymphocytes T, parfois associée à une cellule effectrice			
IV-a	Activation des lymphocytes TH1 et des monocytes	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Réactions de type « dermite de contact » (associé au mécanisme de type IV-c) 	Antibiotiques variés, mais non encore rattachés à un mécanisme particulier hormis pour le type IV-d (AGEP) où les antibiotiques le plus fréquemment en cause sont l'amoxicilline, les céphalosporines et les fluoroquinolones.	Apparition retardée pouvant se manifester de six heures à dix jours après le début du traitement. Ce type de réaction peut faire intervenir plus d'un mécanisme de type IV (a, b, c ou d) en même temps.
IV-b	Activation des lymphocytes TH2 et des éosinophiles	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Exanthème maculopapulaire avec éosinophilie 		
IV-c	Activation des lymphocytes T-CD4 et T-CD8	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Exanthème maculopapulaire et bulleux, hépatites 		
IV-d	Activation des neutrophiles	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Exanthème pustulaire généralisé aigu (AGEP) <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Pustules non folliculaires stériles ⊗ Fond d'œdème érythémateux ⊗ Neutrophilie ⊗ Fièvre 		

* Classifications de Gell et Coombs et de Pichler combinées.

† Liste non exhaustive des antibiotiques le plus souvent en cause.

le nom de maladie de Lyell) et l'érythème polymorphe.

Peu importe le type d'éruptions, il faut se rappeler que les agents infectieux sont d'excellents comédiens. En effet, il est fréquent de constater, lors de crises purement infectieuses, des réactions cutanées tout à fait semblables à celles des réactions d'hypersensibilité aux antibiotiques.

Par ailleurs, le patient a pu oublier avec le temps les détails de ses réactions aux antibiotiques. Une bonne anamnèse est d'une importance capitale dans les cas d'allergies médicamenteuses, car bon nombre de patients diront qu'ils souffrent d'allergies alors qu'ils ont eu des manifestations non immunologiques (*tableau II*). D'ailleurs, les effets indésirables, comme les douleurs abdominales et la diarrhée, sont souvent confondus avec des allergies. Il faut donc être prudent et rester sur ses gardes dans ces circonstances, jusqu'à ce que la lumière soit faite !

Comment choisir le prochain antibiotique ?

Hadès se rappelle que lorsqu'il était petit, Zeus lui avait refilé ses streptocoques et qu'il avait ensuite dû être traité par l'amoxicilline pour une pharyngite. Il avait fait une petite éruption au septième jour de traitement.

Le choix d'un antibiotique chez un patient ayant une allergie médicamenteuse nécessite certaines précautions. Il faut savoir que la présence d'une allergie à la pénicilline augmente de trois fois le risque général de présenter une réaction allergique à n'importe quel autre antibiotique⁴. Les antibiotiques les plus associés à des réactions allergiques sont de loin les pénicillines⁴. On signale toutefois de 1 % à 3 % d'allergie aux céphalosporines et 3 % aux sulfamides⁴. Les allergies aux macrolides, aux fluoroquinolones, aux aminoglycosides et à la vancomycine sont plus rares.

Chez les patients signalant une réaction allergique à la pénicilline, on trouvera, en moyenne, seulement 7 % de tests cutanés positifs pour cette molécule⁵. Toutefois, ce chiffre monte à 17 % chez ceux qui ont déjà eu une réaction de type anaphylactique, à 12 % dans les cas de

Tableau II

Anamnèse en cas de présomption d'allergie médicamenteuse

- ⊗ Nom du médicament possiblement en cause
- ⊗ Type de réaction
- ⊗ Présence des symptômes avant l'utilisation du médicament ou depuis son arrêt
- ⊗ Raison médicale justifiant le traitement
- ⊗ Autres médicaments utilisés simultanément
- ⊗ Chronologie de la réaction par rapport à l'introduction du médicament possiblement en cause et des autres médicaments utilisés simultanément
- ⊗ Traitement de la réaction et réponse au traitement
- ⊗ Exposition antérieure à ce médicament
- ⊗ Réexposition au médicament depuis la réaction
- ⊗ Conditions prédisposantes

réactions urticariennes et à 4 % chez les personnes ayant déjà eu une réaction de type exanthème⁵. Il faut être extrêmement prudent, car même des éruptions survenant au septième jour du traitement peuvent être la première manifestation d'une réaction à médiation par les IgE et pouvant potentiellement occasionner un choc anaphylactique lors d'une réexposition. Il serait donc important de faire confirmer le diagnostic par un allergologue pour ne pas se couper inutilement d'un antibiotique de choix dans l'avenir.

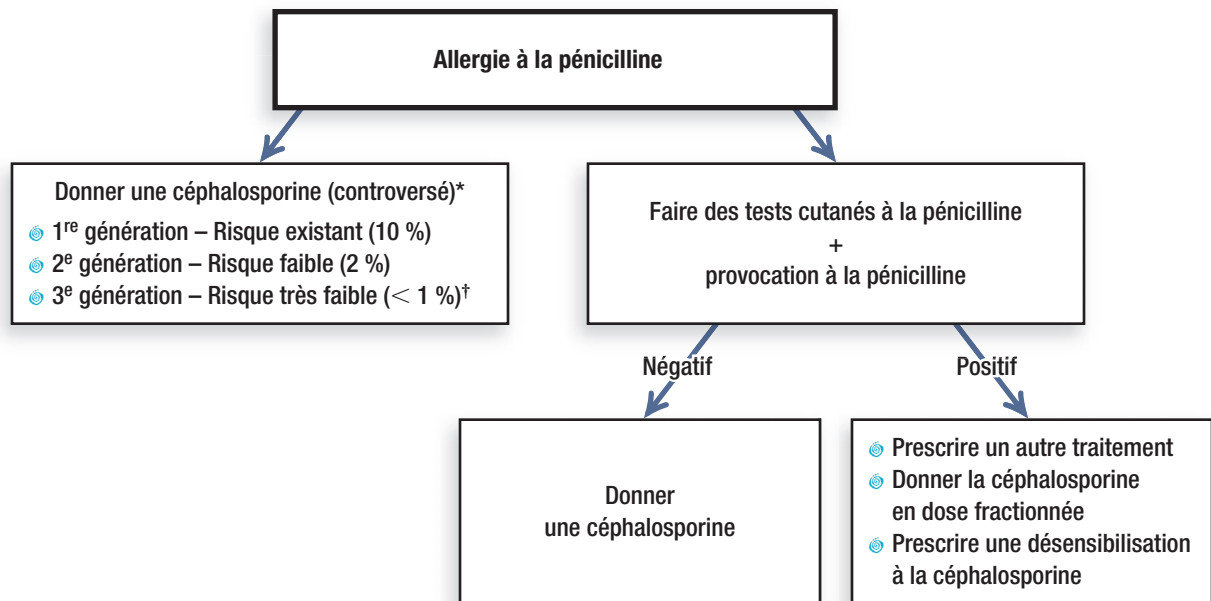
Lorsqu'une allergie à un antibiotique est signalée, le meilleur choix de traitement demeure le recours à un antibiotique d'une classe complètement différente. Toutefois, la possibilité d'allergie croisée entre certaines classes d'antibiotiques cause parfois des problèmes. C'est le cas des allergies croisées potentielles entre les pénicillines et les céphalosporines qui seraient attribuées à leur anneau bêtalactame et à des ressemblances dans certaines de leurs chaînes latérales. Bien que la littérature

Chez les patients signalant une réaction allergique de type anaphylactique à la pénicilline, on trouvera 17 % de tests cutanés positifs pour cette molécule. Par ailleurs, chez les personnes allergiques à la pénicilline, on estime à 10 % le risque d'une allergie croisée avec les céphalosporines de première génération, à 2 % avec celles de deuxième génération et à moins de 1 % avec celles de troisième génération.

Repère

Figure

Traitement par une céphalosporine en cas d'allergie à la pénicilline⁷



* Risque de réaction par allergies croisées du fait que la céphalosporine a un anneau bêtalactame en commun avec les pénicillines ainsi que certaines chaînes latérales similaires, selon la céphalosporine utilisée.

† Notamment avec la ceftriaxone.

faisait état, par le passé, de taux élevés de risque d'allergie croisée entre ces deux familles d'antibiotiques, les données médicales récentes diffèrent. En effet, chez une personne allergique à la pénicilline, on estime à 10 % le risque d'une allergie croisée avec les céphalosporines de première génération, à 2 % avec celles de deuxième génération et à moins de 1 % avec celles de troisième génération⁶. Si le recours à une céphalosporine s'avère essentiel chez un patient mentionnant une allergie à la pénicilline, on devra prendre en considération ces différentes informations (figure)⁷. Le tableau III résume la classification des céphalosporines les plus utilisées.

Par ailleurs, des études récentes ont montré que le risque d'une allergie croisée entre la famille des pénicillines et celle des carbapénèmes est très faible. Alors que des études *in vitro* avaient initialement estimé ce risque à plus de 50 %⁸, quelques essais plus récents menés chez des patients allergiques à la pénicilline ont montré des risques inférieurs à 1 %^{9,10}. Toutefois, le peu d'études sur le sujet nous incite à la prudence.

Enfin, quelques études ont porté sur la possibilité d'allergies croisées entre les pénicillines et la famille des

monobactamines¹¹. L'incidence semble extrêmement faible puisque quelques cas seulement ont été signalés.

Que faire avec mon patient allergique ?

Comme la soirée a été fructueuse, Hadès retournera faire de petits séjours dans la fraîcheur de l'Olympe six mois par année pour voir sa belle Perséphone. En effet, ils ont convenu d'une vie partagée entre la terre et les enfers. Hadès est tout de même inquiet. Les courants d'air froid ne lui vont pas. Que fera-t-il lorsqu'il aura besoin d'un prochain traitement antibiotique ?

Confirmer le diagnostic

Dans une situation où une allergie à un antibiotique est soupçonnée ou signalée, la première étape consiste à vérifier si on est bien devant un diagnostic plausible d'allergie. Une bonne anamnèse orientée sera donc d'une très grande utilité pour éliminer des réactions non immunologiques ou encore attribuables à un autre phénomène ou à une interaction avec un autre médicament.

On pourra recourir à certains tests pour confirmer ou infirmer le diagnostic d'allergie. La formule san-

guine pourra mettre en évidence la présence d'anémie, de thrombocytopenie, de neutropénie ou d'éosinophilie. Les dosages du complément et des complexes immuns circulants seront utiles dans les situations où l'on soupçonne une allergie de type III. Les tests cutanés peuvent servir à repérer les allergies à médiation par les IgE dans le cas de certains antibiotiques, dont les pénicillines et certaines céphalosporines. Il faut toutefois savoir que les tests cutanés peuvent être faussement négatifs dans un délai de six à huit semaines après la réaction allergique soupçonnée. Ils sont donc de peu d'utilité dans un contexte de réaction aiguë. Par ailleurs, les tests cutanés ne sont pas fiables pour certains antibiotiques. En effet, bon nombre d'antibiotiques causent des réactions cutanées irritatives non spécifiques lors des tests cutanés intradermiques.

Lors de la réalisation des tests d'allergie à la pénicilline, on testera idéalement la réactivité au déterminant majeur de la pénicilline (*penicilloyl polylysine* – Pre-Pen) et aux déterminants mineurs (pénicilline G, pénicilloate et pénilloate). Toutefois, à la suite des nouveaux règlements de la Food and Drug Administration, le seul fournisseur de Pre-Pen en Amérique du Nord a cessé sa production en 2003. Bien que l'on puisse continuer d'utiliser la pénicilline G en test cutané, il faut savoir que la sensibilité du test en est diminuée. C'est pour cette raison qu'un test cutané négatif à la pénicilline doit être confirmé par un test de provocation. En ce qui concerne le dosage sérique des IgE spécifiques pour le diagnostic d'allergie à la pénicilline, la faible sensibilité de ce type d'analyse le rend peu utile¹².

Lorsqu'on veut confirmer ou infirmer la présence d'une réaction à médiation par les IgE et que les tests cutanés sont négatifs ou ne sont pas disponibles, on pourra procéder à un test de provocation, c'est-à-dire par l'administration en dose fractionnée (*test-dose*) du médicament en question. On privilégiera toujours la voie orale lorsque c'est possible⁶. On commencera par l'administration de 1/100 de la dose thérapeutique visée, puis de 1/10 de la dose au bout de vingt minutes et de la dose complète au bout d'un autre vingt minutes, suivie d'une période d'observation de soixante minutes¹³. Cette méthode permet uniquement de vérifier la présence d'une allergie médicamenteuse à médiation par les IgE. Elle comporte un risque de réaction anaphylactique et devrait donc être réalisée en milieu hospitalier avec tout le matériel nécessaire pour le traitement po-

Tableau III

Classification des céphalosporines les plus utilisées

Première génération

- Céfadroxil (Duricef)
- Céphalexine (Keflex)
- Céfazoline (Ancef)

Deuxième génération

- Céfaclor (Ceclor)
- Céfoxitine (Mefoxin)
- Cefprozil (Cefzil)
- Céfuroxime axétil (Ceftin)

Troisième génération

- Ceftazidime (Fortaz)
- Céfixime (Suprax)
- Ceftriaxone (Rocephin)
- Céfotaxime (Claforan)

tentiel d'une telle réaction. Avant de procéder à un tel test, on devra toujours en avoir évalué au préalable les risques et les avantages et vérifier l'existence d'un autre traitement ne comportant pas de risques.

Traitement

Évidemment, en cas de réaction allergique active, le premier traitement consistera à cesser l'administration du médicament en cause. On aura recours aux anti-histaminiques, aux corticostéroïdes et à l'adrénaline pour maîtriser les manifestations de la réaction allergique, selon la situation. Chez une personne présentant une allergie à médiation par les IgE chez qui le recours à l'antibiotique problématique s'avère essentiel faute d'autre solution, on pourra procéder à une désensibilisation¹⁴. Pour ce faire, on administre l'antibiotique concerné en commençant par une dose équivalente à 1/100 000 de la dose thérapeutique visée et on doublera cette dose toutes les vingt minutes, jusqu'à l'atteinte de la dose finale désirée. La désensibilisation doit se faire aux soins intensifs en raison du risque de réaction anaphylactique. Il faut également savoir que cette technique confère une tolérance à l'antibiotique en question uniquement lorsque le traitement est poursuivi sans interruption. Ainsi, une personne qui a été désensibilisée à la pénicilline pour une infection donnée y demeure allergique une fois le traitement terminé.

Si un nouveau traitement s'avère nécessaire contre une infection ultérieure, la désensibilisation devra être refaite au complet.

Comment prévenir d'autres incidents ?

Lorsqu'un diagnostic d'allergie est établi, il est essentiel de bien aviser les patients de ne plus reprendre le médicament en question et de porter un bracelet d'alerte médicale. Il faut aussi s'assurer de remettre aux patients allergiques une lettre indiquant clairement l'allergie et précisant les autres antibiotiques qu'ils peuvent utiliser, au besoin.

SUR VOS RECOMMANDATIONS, Hadès a consulté un allergologue pour savoir s'il était vraiment allergique à la pénicilline. Malheureusement, l'évaluation a confirmé qu'il présentait bel et bien une allergie à médiation par les IgE. Vous lui recommandez donc d'éviter tout type de pénicillines et ses dérivés et de porter un bracelet d'alerte médicale. Vous lui remettez également une liste des autres antibiotiques qu'il pourra utiliser, au besoin. Il pourra ainsi se faire traiter s'il le faut, sans risquer d'y laisser sa peau ! 📄

Date de réception : 16 novembre 2008

Date d'acceptation : 13 janvier 2009

Le Dr Louis Paradis a été conférencier pour King Pharma en 2007 et pour Schering-Plough en 2007 et en 2008. Il reçoit des subventions de recherche de Novartis depuis 2004. La Dr^{ce} Anne Des Roches a été conférencière pour King Pharma en 2008. Elle reçoit des subventions de recherche de Novartis depuis 2004.

Bibliographie

1. Solensky R. Drug hypersensitivity. *Med Clin North Am* 2006 ; 90 : 233-60.
2. Heckbert SR, Stryker WS, Coltin KL et coll. Serum sickness in the children after antibiotic exposure: estimates of occurrence and morbidity in a health maintenance organization population. *Am J Epidemiol* 1990 ; 132 (2) : 336-42.
3. Pichler WJ. Immune mechanism of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004 ; 24 (3) : 373-97.
4. Gruchalla RS. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003 ; 111 : S548-59.
5. Gadde J, Spence M, Wheeler B et coll. Clinical experience with peni-

Summary

Antibiotic allergies: when the cup overflows! All rashes are not allergic. This may seem obvious but appearances are misleading. This article sheds some light on different types of reactions to medication while it puts emphasis on signs and symptoms that should lead to suspicion of an allergic reaction. It also focuses on penicillin allergies – the most frequent allergy to antibiotics – and on crossed allergies between penicillin and cephalosporins. Therapeutic and diagnostic approaches are discussed as well as the importance of a good questionnaire to help recognize potential drug allergy situations. Principal diagnostic tests (skin test, provocation test) and resort to desensitization for precise situations are discussed.

cillin skin testing in a large inner-city STD clinic. *JAMA* 1993 ; 270 (20) : 2456-63.

6. Pichichero ME, Casey JR. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007 ; 136 : 340-7.
7. Bernstein I, Gruchalla RS, Lee R et coll. Executive summary of disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999 ; 83 : 665-700.
8. Saxon A, Beall GN, Rohr AS et coll. Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Ann Intern Med* 1987 ; 107 (2) : 204-15.
9. Romano A, Viola M, Guéant-Rodriguez RM et coll. Brief communication: tolerability of meropenem in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med* 2007 ; 146 (4) : 266-9.
10. Romano A, Viola M, Guéant-Rodriguez RM et coll. Imipenem in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *N Engl J Med* 2006 ; 354 (26) : 2835-7.
11. Vega JM, Blanca M, Garcia JJ et coll. Tolerance to aztreonam in patients allergic to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 1991 ; 46 (3) : 196-202.
12. Fontaine C, Mayorga C, Bousquet PJ et coll. Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate beta-lactam allergy. *Allergy* 2007 ; 62 (1) : 47-52.
13. Aberer W, Bircher A, Romano A et coll. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003 ; 58 (9) : 854-63.
14. Gruchalla RS. Antibiotic allergy. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 601-9.

Lecture suggérée

- 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.

Lorsqu'un diagnostic d'allergie est établi, il est essentiel de bien aviser les patients de ne plus reprendre le médicament en question et de porter un bracelet d'alerte médicale. Il faut aussi s'assurer d'un autre plan de traitement, au besoin.

Repère