

Pour être « sensibilisé » aux allergies aux antibiotiques

Michel Fleury, Julie Bissonnette et Geneviève Larouche



Vous voulez prescrire un antibiotique à un patient ayant des allergies, mais vous hésitez ? Lisez ce qui suit !

Environ 5 % des réactions indésirables aux médicaments en milieu hospitalier sont de nature allergique¹. Toutefois, beaucoup de patients affirment être allergiques sans vraiment l'être. En effet, parmi de 80 % à 95 % des gens indiquant avoir une allergie à la pénicilline, les résultats au test de sensibilité cutané sont négatifs². Les pénicillines, les sulfamides et les fluoroquinolones, principalement, figurent parmi les classes d'antibiotiques le plus souvent en cause dans les allergies.

Avant de prescrire un antibiotique, il faut s'assurer que la réaction décrite antérieurement constitue bien une réaction allergique. Plusieurs éléments doivent être considérés dans cette évaluation (tableau I).

La classification de Gell et Coombs permet de distinguer quatre types de réactions allergiques (tableau II).

Le risque mentionné dans la littérature est souvent surestimé compte tenu des différentes sources d'information, du type de réaction allergique et de l'absence de validation objective. À titre d'exemple, la prévalence des réactions anaphylactiques à la pénicilline est de 1 pour 5 à 10 000 traitements, selon les différents relevés.

Les allergies peuvent être croisées entre les agents d'une même classe pharmacologique, telle que les bêta-lactamines ou encore les sulfamides². Le risque est généralement moindre lorsque l'antibiotique est administré par voie orale plutôt que par voie intraveineuse^{2,4}.

Les réactions allergiques peuvent être croisées entre

Le Dr Michel Fleury, omnipraticien, exerce à l'unité de médecine familiale (UMF) Maizerets du CSSS de Québec-Nord. Cette UMF-GMF est aussi liée à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus du Centre hospitalier affilié, à Québec. M^{mes} Julie Bissonnette et Geneviève Larouche, pharmaciennes, exercent respectivement à l'Institut de gériatrie de Sherbrooke et à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus du Centre hospitalier affilié universitaire de Québec.

Tableau I

Critères à considérer pour étayer une allergie^{1,2,3}

| Éléments de l'anamnèse | Commentaires |
|--|---|
| Antécédents véritables ou soupçonnés d'allergies du patient | Jusqu'à preuve du contraire, un patient allergique le reste. |
| Maladie de peau connue du patient | Certaines éruptions cutanées ressemblent à une réaction allergique. |
| Médicaments utilisés avant la réaction observée | Les agents potentiellement en cause peuvent ainsi être repérés. |
| Temps entre la prise du médicament et le début des symptômes | Plus le temps écoulé est important, moins la réaction allergique est probable. |
| Existence d'une infection virale concomitante lors des symptômes | Certains antibiotiques, surtout l'ampicilline, favorisent l'apparition d'une éruption virale qui autrement ne serait pas apparue. |
| Éruption maculaire ou papulaire | Gravité de légère à modérée. |
| Éruption ayant l'aspect d'une urticaire, d'une vasculite, d'un œdème de Quincke ou ayant un aspect bulleux | Gravité de modérée à importante. |
| Autres maladies du patient (infection à VIH, fibrose kystique) | Ces maladies prédisposent à une exposition fréquente aux antibiotiques et à un risque accru de sensibilisation à ces derniers. |

différentes classes d'antibiotiques. C'est le cas entre les pénicillines et les céphalosporines (3 %) ou les carbapénèmes (de 9,2 % à 11 %). Ce risque est moindre avec les céphalosporines de 3^e et 4^e générations (ceftriaxone, céfixime ou ceftazidime, par exemple) qu'avec celles de la 1^{re} ou de la 2^e génération (céfazoline, cefprozil ou céfuroxime, par exemple)^{2,5}.

Pour les sulfamides, la réaction croisée peut survenir entre un antibiotique et un médicament ayant une

Tableau II**Classification de Gell et Coombs^{1,2}**

| Type de réaction (immunité) | Délai d'apparition | Exemples de manifestations | Exemples d'antibiotiques |
|--|------------------------|--|--|
| I : immédiate (IgE) | De 0 à quelques heures | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Anaphylaxie ⊗ Œdème de Quincke ⊗ Urticaire ⊗ Éosinophilie | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Pénicillines ⊗ Céphalosporines ⊗ Fluoroquinolones ⊗ Macrolides ⊗ Sulfamides ⊗ Vancomycine |
| II : cytotoxique (IgG-IgM) | 6 heures | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Anémie hémolytique ⊗ Néphrite ⊗ Leucopénie ⊗ Thrombocytopénie | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Pénicillines ⊗ Céphalosporines ⊗ Sulfamides |
| III : complexes immuns (IgG-IgM) | De 1 à 21 jours | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Néphrite interstitielle ⊗ Vasculite ⊗ Urticaire ⊗ Fièvre | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Pénicillines ⊗ Sulfamides |
| IV : hypersensibilité retardée (cellules T) | De 48 à 72 heures | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Dermite de contact | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Fluoroquinolones ⊗ Macrolides |
| Autre (inconnue ou combinaisons des types III et IV) | Variable | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Syndrome de Stevens-Johnson ⊗ Nécrolyse épidermique toxique ⊗ Infiltration pulmonaire ⊗ Fièvre médicamenteuse ⊗ Certaines éruptions cutanées | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Pénicillines ⊗ Nitrofurantoïne ⊗ Aminopénicillines ⊗ Sulfamides ⊗ Triméthoprime ⊗ Vancomycine |

structure moléculaire semblable, mais n'ayant aucune activité thérapeutique apparentée. Les sulfamides peuvent être divisés en trois catégories : les sulfamides arylamines antibiotiques, les sulfamides non arylamines non antibiotiques et les sulfonamides non antibiotiques (tableau III). Pour chacune de ces catégories, deux catégories de réactions sont particulièrement craintes : l'anaphylaxie et les réactions cutanées de type syndrome de Stevens-Johnson ou nécrolyse épidermique toxique. En raison de la structure moléculaire des sulfamides arylamines, les réactions croisées sont bien connues. Une controverse subsiste néanmoins quant à la probabilité clinique d'une réaction croisée entre les diverses catégories. Puisque chaque agent peut indépendamment produire des réactions indésirables, dont une allergie, et qu'un patient allergique à un agent a plus de risque d'avoir une deuxième allergie (croisée ou non), il n'est pas possible de conclure à l'absence de réaction croisée. Éviter les agents structurellement apparentés est donc la méthode à privilégier lors d'allergies graves. Bien qu'il existe peu de données sur le sujet, un doute particulier persiste quant au célécoxib : les patients allergiques aux sulfamides antibiotiques ont possiblement un risque plus élevé de présenter un syndrome de Stevens-Johnson au célécoxib. Bien que

le risque soit principalement théorique et peu appuyé par les données probantes, une réaction établie à un sulfamide constitue une contre-indication pour faire l'essai d'un second sans vérification préalable⁴.

Certains vaccins peuvent contenir des traces de néomycine ou de gentamicine. Le *Guide d'immunisation du Québec* en dresse la liste².



Quelques outils pour vous aider à prescrire...

De nombreux éléments doivent être évalués au moment de la prescription d'un antibiotique. Le nom de l'antibiotique, le délai depuis la dernière réaction, les autres allergies, la gravité de chacune des réactions et le risque de réaction croisée doivent être considérés de même que la sensibilité de la souche bactérienne aux autres produits existants, les coûts, l'émergence de résistances et le risque d'infections nosocomiales. Le risque de réaction croisée peut être réduit avec un agent d'une classe ou d'une génération différente. Aussi, 80 % des patients ayant déjà fait une réaction d'hypersensibilité immédiate à la pénicilline ne réagiront plus si la réaction initiale remonte à dix ou vingt ans^{2,5}. Ils devront cependant faire vérifier la présence ou non d'une hypersensibilité avant de reprendre ce médicament.

Selon la gravité de la réaction, plusieurs options sont possibles. Si la réaction antérieure en était une de modérée à grave (Ex. : nécrolyse épidermique toxique, thrombocytopenie, anaphylaxie), il est recommandé d'éviter toute molécule structurellement apparentée. Selon l'urgence de la situation et la disponibilité des tests, une épreuve d'allergie pourrait cependant être effectuée⁵.

Bien que l'anaphylaxie survienne généralement en moins de trente minutes, 20 % des patients auront une deuxième réaction jusqu'à huit heures après la première⁶. Il faut se rappeler que les corticostéroïdes et les antihistaminiques ne bloquent pas les réactions anaphylactiques aiguës. Ils peuvent cependant diminuer l'importance de la deuxième réaction.

Enfin, lorsqu'il n'existe aucune autre solution efficace et que la réaction est bien établie, une désensibilisation consistant en l'augmentation graduelle des doses sous supervision médicale jusqu'à l'atteinte d'une dose thérapeutique peut être effectuée. Elle doit cependant être refaite au début de chaque traitement en cas d'arrêt de plus de quelques jours.

La sensibilité et la spécificité des tests de sensibilité et des protocoles de désensibilisation, généralement des recettes « maison », sont peu validées. Dans les deux cas, une réaction grave comme un syndrome de Stevens-Johnson constitue généralement une contre-indication.



Les pièges à éviter...

Effectuer une anamnèse insuffisante

Il est important de s'assurer de la véracité et de l'importance de la réaction (tableau I). Une photo des lésions cutanées peut être jointe au dossier.

Remettre au patient une liste ne contenant que le nom commercial des produits à éviter

En raison des nombreuses sociétés pharmaceutiques existantes et de l'évolution des marchés, l'emploi du nom générique est primordial.

Confondre effets indésirables et allergie ou intolérance

Une évaluation approfondie permet de distinguer les deux réactions.

Présumer que la réaction n'est due qu'à un antibiotique précis dans une association

Toutes les composantes d'une association doivent être soupçonnées, à moins d'obtenir une confirma-

Tableau III

Classification des sulfamides^{2,4}

| | Exemples de médicaments |
|----------------------------------|--|
| Sulfamides arylamines | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Sulfadiazine ⊗ Sulfaméthoxazole (Septra, Bactrim) |
| Sulfamides non arylamines | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique ⊗ Plusieurs diurétiques de l'anse et thiazidiques ⊗ Hypoglycémifiants de type sulfonylurée ⊗ Célécoxib ⊗ Probenécide ⊗ Sulfasalazine ⊗ Tamsulosine |
| Sulfonamides | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Naratriptan ⊗ Sumatriptan ⊗ Sotalol ⊗ Topiramate ⊗ Dapsone ⊗ Filtres solaires avec PABA ⊗ Certains anesthésiques locaux |

tion de l'agent causal par un test de sensibilité ou une consommation antérieure de cet agent. Par exemple, un patient ayant fait un syndrome de Stevens-Johnson après avoir pris du Bactrim doit éviter les sulfamides et le triméthoprime puisque ces deux agents peuvent *a priori* être en cause.



Y a-t-il une interaction avec d'autres médicaments ou maladies ?

Quelques affections augmentent le risque d'éruptions cutanées causées par un antibiotique, notamment l'hypersensibilité à l'ampicilline en présence de mononucléose, du cytomégalovirus et d'autres virus.

Certaines réactions peuvent être confondues avec une allergie. Le *red neck syndrome*, causé par une vitesse d'administration trop rapide de la vancomycine, et l'allergie au matériel ayant servi à l'administration du médicament (Ex. : latex) doivent être distingués d'une allergie à l'antibiotique.



Les médicaments pour traiter l'allergie sont-ils couverts ou pas ?

Toutes les préparations d'adrénaline sont remboursées par la Régie de l'assurance maladie du Québec. Un seul antihistaminique, soit l'hydroxyzine (Atarax) est remboursé. 🇫🇷

Les auteurs tiennent à remercier le D^r Jacques Hébert, immunologue-allergologue au Centre hospitalier de l'Université Laval (CHUL), pour ses commentaires judicieux au moment de la rédaction de cet article.

Bibliographie

1. DiPiro JT, Ownby DR, Schlesselman LS. Allergic and pseudoallergic drug reactions. Dans : DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC et coll., rédacteurs. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 5^e éd. New York : McGraw-Hill ; 2002. p. 1585-97.
2. Paradis H, Thirion DJG, Bergeron L. Les allergies croisées aux antibiotiques : comment s'y retrouver ? *Pharmactuel* 2009 ; 42 (1) : 22-33.
3. Bircher AJ. Dans : WJ Pichler, rédacteur. *Approach to the Patient with a Drug Hypersensitivity Reaction-Clinical Perspectives*. Bâsel ; Karger. 2007.
4. Montanaro A. Allergies to sulfonamide antibiotics and related drugs. *UpToDate* 6 décembre 2007 ; version 16.1. Site Internet avec abonnement : www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=drugalle/6349&selectedTitle=1~150&source=search_result (Date de consultation : le 15 juillet 2008).
5. O'Dowd LC. Penicillin and related antibiotic allergy; skin testing and desensitization. *UpToDate* 5 février 2008 ; version 16.1. Site Internet avec abonnement : www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=drugalle/2070&selectedTitle=3~92&source=search_result (Date de consultation : le 15 juillet 2008).
6. Simons FE, Camargo CA. Rapid recognition and treatment of anaphylaxis. *UpToDate* 15 février 2008 ; version 16.1. Site Internet avec abonnement : www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=anaphyla/6073&selectedTitle=4~150&source=search_result (Date de consultation : le 15 juillet 2008).



Ce que vous devez retenir...

- ⊗ L'évaluation des allergies et des intolérances doit être approfondie et inscrite au dossier du patient.
- ⊗ La prescription d'un antibiotique lorsque le patient s'y dit allergique pourrait s'avérer appropriée dans certaines situations, notamment si la réaction était légère et si une longue période s'est écoulée depuis la dernière réaction. Il demeure cependant toujours pertinent de faire faire une vérification par une personne compétente, mais l'allergie à vie n'est pas toujours réelle. Des pas importants ont été effectués, mais les recherches futures nous permettront probablement d'éclaircir encore mieux nos connaissances et de préciser nos conduites.

Avant de prescrire un médicament, consultez les renseignements thérapeutiques publiés par les fabricants pour connaître la posologie, les mises en garde, les contre-indications et les critères de sélection des patients.