

Addenda

Avis sur la standardisation des pratiques relatives aux allergies aux bêta-lactamines

Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

Addenda

Avis sur la standardisation des
pratiques relatives aux allergies aux
bêta-lactamines

Rédigé par
Geneviève Robitaille, Fatiha Karam
et Mélanie Tardif

Coordination scientifique
Mélanie Tardif

Sous la direction de
Sylvie Bouchard

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Ce document est accessible en ligne dans la section *Publications* du site Web de l'INESSS.

Équipe de projet

Auteurs

Geneviève Robitaille, Ph. D.

Fatiha Karam, Ph. D.

Coordination scientifique

Mélanie Tardif, Ph. D.

Direction scientifique

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., MBA

Transfert de connaissances

Mélanie Samson, Ph. D.

Repérage d'information scientifique

Lysane St-Amour, M.B.S.I.

Soutien documentaire

Flavie Jouandon

Équipe éditoriale

Patricia Labelle

Denis Santerre

Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de

Renée Latulippe

Avec la collaboration de

Catherine Lavoie, révision linguistique

Catherine Constantin, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2017

Bibliothèque et Archives Canada, 2017

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF)

ISBN 978-2-550-78903-1 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2017

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Avis sur la standardisation des pratiques relatives aux allergies aux bêta-lactamines. Rapport rédigé par Geneviève Robitaille, Fatiha Karam et Mélanie Tardif. Québec, Qc : INESSS; 34p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Comité consultatif

M. Philippe Bégin, M. D., Ph. D., FRCPC, allergologue-immunologue, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine et Centre hospitalier de l'Université de Montréal; professeur agrégé de clinique, Université de Montréal, Montréal (Québec).

M^{me} Marie-Dominic Breault, M. D., urgentologue, Centre intégré de santé et de services sociaux (CISSS) de la Gaspésie—Îles-de-la-Madeleine (Québec).

M. Jonathan Lacombe-Barrios, M. D., FRCPC, allergologue-immunologue, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, professeur au Département de pédiatrie, Faculté de médecine de l'Université de Montréal, Montréal (Québec).

M^{me} Isabelle Levasseur, infirmière praticienne, GMF Laval (UMF de la Cité-de-la-Santé, Laval) (Québec).

M^{me} Hélène Paradis, B. Pharm., M. Sc., pharmacienne; chef du Département de pharmacie du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Montréal (Québec).

M. Matthieu Picard, M. D., FRCPC, allergologue-immunologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, professeur adjoint en clinique, Université de Montréal, Montréal (Québec).

M. Frédéric Poitras, B. Pharm., pharmacien communautaire; chargé de cours, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec).

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions et recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY.....	V
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	IX
GLOSSAIRE	X
1 INTRODUCTION.....	1
2 MÉTHODOLOGIE.....	4
3 RISQUE D'ALLERGIE AUX PÉNICILLINES ET RISQUE ABSOLU DE RÉACTIONS CROISÉES	7
3.1 Risque de base des allergies aux pénicillines dans la population en général et applicabilité des recommandations en pédiatrie.....	7
3.1.1 Données scientifiques	7
3.1.2 Données contextuelles et expérientielles.....	8
3.2 Estimation du risque absolu de réaction croisée entre les pénicillines et les céphalosporines ..	9
3.2.1 Données scientifiques	9
3.2.2 Risque de réaction croisée entre les pénicillines et le cefprozil	12
4 PRÉCAUTIONS RELATIVES À L'ADMINISTRATION	17
4.1.1 Données scientifiques	17
4.1.2 Données contextuelles et expérientielles.....	19
5 MODIFICATIONS DES RECOMMANDATIONS ET DU CONTENU DE L'OUTIL	22
5.1 Recommandations cliniques	22
5.2 Outils d'aide à la décision.....	25
6 CONCLUSION	28
ANNEXE A.....	29
ANNEXE B.....	30
ANNEXE C.....	31
RÉFÉRENCES.....	33

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Score de ressemblance au niveau de la structure complète entre l'amoxicilline et certaines céphalosporines à risque plus élevé de réaction croisée.....	13
Tableau 2. Modifications apportées aux recommandations cliniques initialement proposées concernant le choix de l'antibiothérapie chez un patient allergique aux pénicillines lorsqu'il est impossible de consulter un allergologue.....	23
Tableau 3. Modifications apportées aux outils d'aide à la décision initialement proposés	25
Tableau B1. Différences entre la méta-analyse sur les risques de réactions croisées entre bêta-lactamines de Pichichero et Casey, 2007, et celle de l'INESSS, 2017	30
Tableau C1. Recommandation clinique tirée de l'AAAAI concernant l'administration possible des céphalosporines chez un patient allergique à l'amoxicilline.....	31
Tableau C2. Recommandation clinique tirée de UpToDate® concernant l'administration possible des céphalosporines chez un patient allergique aux pénicillines.	31
Tableau C3. Résumé des principales recommandations relatives aux précautions à prendre lors de l'administration d'une céphalosporine chez un patient qui a une allergie (soupçonnée ou confirmée) à un antibiotique de la classe des pénicillines.	32

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Risque absolu de réaction croisée entre les pénicillines et les céphalosporines partageant des propriétés structurales et physicochimiques SIMILAIRES OU IDENTIQUES.....	10
Figure 2. Risque absolu de réaction croisée entre les pénicillines et les céphalosporines partageant des propriétés structurales et physicochimiques DIFFÉRENTES.....	12
Figure 3. Chaîne latérale R1 100 % identique entre l'amoxicilline et le cefprozil	13
Figure 4. Céphalosporines [génération] possédant des propriétés (structurales et physicochimiques) SIMILAIRES ou DIFFÉRENTES des pénicillines.....	15
Figure 5. Risque de base d'allergie à une pénicilline dans la population en général par rapport aux risques de réaction croisée avec une autre BL chez un patient (adulte ou enfant) qui a une allergie CONFIRMÉE aux pénicillines selon la littérature scientifique.	16

RÉSUMÉ

Le 20 février 2017, l'INESSS publiait, sur son site Web, l'[Avis sur la standardisation des pratiques relatives aux allergies aux bêta-lactamines \(BL\)](#). Cet avis comportait des recommandations destinées aux décideurs pour standardiser la pratique au regard du diagnostic, de la documentation et du partage de l'information de santé relative aux allergies médicamenteuses ainsi qu'une série d'outils d'aide à la pratique afin d'assister les professionnels de la santé non spécialisés dans le domaine de l'allergie. Suivant cette publication, l'INESSS a reçu des commentaires concernant entre autres l'applicabilité de certaines des recommandations en pédiatrie. Pour mieux comprendre les enjeux et les préoccupations soulevés par les différents professionnels, l'INESSS a organisé une consultation élargie ciblant notamment des cliniciens pédiatres (infectiologues, allergologues) œuvrant dans les différents réseaux universitaires intégrés de santé (RUIS) du Québec ainsi que des cliniciens de première ligne.

L'objectif du présent addenda vise : 1) à colliger les savoirs expérientiels de cliniciens de différentes spécialités qui travaillent dans des régions distinctes au Québec et trianguler ces savoirs avec les données de la littérature scientifique; et 2) présenter les éléments justificatifs ayant servi à modifier les recommandations cliniques présentées dans l'avis publié en date du 20 février 2017 sur les précautions relatives à l'administration des céphalosporines et des carbapénèmes chez un patient dont l'allergie à un antibiotique de la classe des pénicillines est soupçonnée ou confirmée.

Certaines des recommandations cliniques initialement proposées par l'INESSS ont été modifiées et ajustées. Les modifications ont été apportées de manière à pouvoir intégrer le savoir expérientiel récolté au fil des échanges avec les différentes parties prenantes concernées tout en respectant les données sur les risques de réactions croisées issues de la méta-analyse réalisée par l'INESSS et toujours dans le but d'émettre des recommandations sécuritaires destinées aux professionnels de la première ligne non spécialisés en allergologie.

À la lumière des travaux, les messages clés suivants sont à retenir :

1. Les véritables allergies aux pénicillines sont très rares. Ainsi, chez les patients qui rapportent une histoire d'allergie à une pénicilline, très peu de réactions allergiques sont confirmées (et encore moins chez les enfants) → le risque de réaction croisée avec une autre bêta-lactamine est d'autant plus faible, et varie en fonction des similarités structurales et physicochimiques avec la pénicilline incriminée.
2. Le risque de faire une réaction anaphylactique suivant la prise d'un antibiotique de la classe des pénicillines est très faible, surtout chez les enfants;
3. Chez un patient dont l'allergie a été confirmée, les réactions observées seraient généralement des réactions cutanées retardées non sévères (particulièrement chez les enfants);
4. Chez un patient dont l'allergie à une pénicilline a été confirmée, il faut cependant rester prudent lors de l'administration d'une nouvelle BL, surtout si la réaction initiale était sévère ou très sévère.

Avec les modifications apportées, les professionnels de la santé non spécialisés en allergologie devraient être en mesure de mieux gérer les risques attribués aux allergies aux pénicillines. Les recommandations cliniques et les outils d'aide à la décision devraient améliorer la prise en

charge des patients en première ligne en leur permettant de recevoir les antibiotiques les plus efficaces et sécuritaires pour traiter leurs conditions cliniques.

Recommandations cliniques remplaçant celles initialement présentées dans l'avis publié le 20 février 2017

Réactions allergiques immédiates ou retardées, NON SÉVÈRES vis-à-vis d'une pénicilline

En présence :

1. d'une histoire floue ou peu convaincante rapportée par le patient ou la famille, peu importe l'ancienneté de l'histoire ; *ou*
2. d'une réaction non sévère telle qu'une atteinte cutanée isolée (p. ex., une éruption maculopapuleuse (EMP), de l'urticaire et/ou angioedème) survenue dans l'enfance ou à l'âge adulte (lointaine : ≥ 10 ans).

JE PRESCRIS DE FAÇON SÉCURITAIRE

Céphalosporines similaires (céfadroxil, céphalexine, cefprozil, céfoxitine, céfaclor) : uniquement si les antécédents d'allergie ne suggèrent pas une réaction immédiate. En cas de doute quant à la possibilité d'une réaction immédiate, une période d'observation d'une heure après l'administration de la 1^{re} dose, sous la supervision d'un professionnel de la santé, pourrait être conseillée, selon le jugement du clinicien.

Céphalosporines différentes (céfazoline, céfuroxime, céfotaxime, ceftazidime, céfixime, ceftriaxone, céfépime) : administration sans précaution particulière en fonction de l'histoire de la réaction et du confort du clinicien, du patient ou de la famille vis-à-vis du très faible risque occasionné.

Carbapénèmes, administration sans précaution particulière en fonction de l'histoire de la réaction et du confort du clinicien, du patient ou de la famille vis-à-vis du très faible risque occasionné (utiliser avec parcimonie compte tenu de l'augmentation de la prévalence des entérobactéries productrices de carbapénémases).

JE PRESCRIS AVEC PRUDENCE

Pénicillines (y compris les aminopénicillines), la 1^{re} dose devrait toujours être administrée sous surveillance médicale.

Mise en garde:

- Chez les personnes ayant des antécédents de **réactions immédiates**, un test de provocation devrait être réalisé.
- Chez les personnes ayant des antécédents de **réactions retardées**, le patient doit être avisé du risque de récurrence qui pourrait survenir après quelques jours d'utilisation de l'antibiotique.

Réactions allergiques immédiates ou retardées, SÉVÈRES vis-à-vis d'une pénicilline

En présence :

1. d'une réaction non sévère récente survenue à l'âge adulte telle qu'une atteinte cutanée isolée (p. ex., éruption maculopapuleuse (EMP), urticaire et/ou angioedème) ; *ou*
2. d'une anaphylaxie sans choc ou intubation ; *ou*
3. d'une réaction retardée cutanée sévère accompagnée d'un des critères de gravité suivants : desquamation, pustules, vésicules, purpura avec fièvre ou arthralgie, mais **sans** DRESS, SJS / TEN ou AGEP (sans distinction pour l'ancienneté de la réaction) ; *ou*
4. d'une maladie sérique ; *ou*
5. d'une allergie aux pénicillines qui a été confirmée par un test cutané ou un test de provocation, peu importe la sévérité de la réaction antérieure (excluant les réactions très sévères), sans confirmation d'allergie croisée aux autres BL et sans recommandations thérapeutiques précisées par un allergologue.

JE PRESCRIS AVEC PRUDENCE

Céphalosporines SIMILAIRES (céfadroxil, céphalexine, cefprozil, céfoxitine, céfaclor) : uniquement dans les cas d'antécédents de réactions non sévères récentes chez l'adulte OU de réactions de type maladie sérique chez l'enfant.

Céphalosporines DIFFÉRENTES (céfazoline, céfuroxime, céfotaxime, ceftazidime, céfixime, ceftriaxone, céfépime).

Carbapénèmes : à utiliser avec parcimonie compte tenu de l'augmentation de la prévalence des entérobactéries productrices de carbapénémases.

Mise en garde: Dans tous les cas (céphalosporines similaires, différentes ou carbapénèmes), la 1^{re} dose devrait toujours être administrée sous surveillance médicale:

- Chez le patient ayant un antécédent de réactions immédiates, un test de provocation devrait être réalisé.
- Chez le patient ayant un antécédent de réactions retardées, le patient ou sa famille doivent être avisés du risque de récurrence possible dans les jours suivant l'utilisation de l'antibiotique.

J'ÉVITE DE PRESCRIRE

Pénicillines (y compris les aminopénicillines)

Céphalosporines SIMILAIRES (céfadroxil, céphalexine, cefprozil, céfoxitine, céfaclor), pour toute autre situation clinique (exception faite des cas d'antécédents de réactions non-sévères récentes chez l'adulte OU de réactions de type maladie sérique chez l'enfant, comme il en a été fait mention ci-dessus).

Réactions allergiques immédiates ou retardées, TRÈS SÉVÈRES vis-à-vis d'une pénicilline

Sans distinction pour l'ancienneté de l'histoire allergique, en présence :

1. d'un choc anaphylactique avec ou sans intubation ; *ou*
2. d'une réaction retardée telle que l'anémie hémolytique, des atteintes hépatiques ou rénales ; *ou*
3. d'un syndrome de type SJS / TEN, DRESS ou AGEP.

J'ÉVITE DE PRESCRIRE

Il est recommandé d'éviter toute BL et de privilégier un antibiotique d'une autre classe. Dans la mesure où il y aurait une indication forte d'une BL pour l'infection en cause, il est conseillé d'orienter le patient vers les services spécialisés (immunologie / allergologie et/ou infectiologie) pour une consultation plus approfondie.

SUMMARY

On February 20, 2017, INESSS published, on its website, [Avis sur la standardisation des pratiques relatives aux allergies aux bêta-lactamines](#), an information brief on the standardization of practices regarding beta lactam allergies. It included recommendations for policy makers to standardize practices in the diagnosis, documentation and sharing of health information regarding drug allergies and an array of practice support tools to assist health professionals who are not specialized in the field of allergies. Following this publication, INESSS received comments regarding the applicability of some of the recommendations in pediatric medicine. To better understand the issues and concerns raised by the various professionals, INESSS organized an extensive consultation, notably targeting pediatricians (infectious disease specialists, allergists/immunologists) working in the various integrated university health networks in the province of Quebec as well as primary care professionals.

The objectives of this addendum are to: 1) collect the experiential knowledge of clinicians from various specialties who work in different regions of the province of Quebec and triangulate this knowledge with data found in scientific literature; and 2) present the supporting elements used to modify the clinical recommendations presented in the information brief published on February 20, 2017 regarding precautions in the administration of cephalosporins and carbapenems in a patient with a suspected or confirmed allergy to penicillin.

Some of INESSS's clinical recommendations originally proposed have been modified and adjusted. These modifications were made in order to integrate experiential knowledge gathered from discussions with the various stakeholders involved while respecting the data from the meta-analysis carried out by INESSS pertaining to the risks of cross-reactivity and, as always, with the objective of publishing safe recommendations intended for primary care professionals not specialized in allergology.

Following this work, the following key messages must be noted:

1. True allergies to penicillin are very rare. Thus, in patients with a history of allergy to penicillin, very few are truly allergic (and still less among children) → The risk of cross-reaction with another beta-lactam is even lower, and varies according to structural and physicochemical similarities with the penicillin alleged.
2. The risk of having an anaphylactic reaction after penicillin exposure is very low, especially among children;
3. In patient with confirmed penicillin allergy, the observed reactions are usually delayed non-severe skin reactions (particularly among children);
4. In patient with confirmed penicillin allergy, it is, however, important to remain cautious when administering a new beta-lactam, especially if the initial reaction was serious or severe.

With the changes made, health professionals non-specialized in allergology should be able to better manage the risks attributed to penicillin allergies. The clinical recommendations and decision support tools should improve patients' primary care management in allowing them to receive the most effective and safe antibiotics to treat their clinical conditions.

Clinical Recommendations Replacing those Initially Presented in the Notice Published on February 20, 2017

Non-severe, immediate or delayed allergic reactions related to penicillin

In the presence of:

3. A vague or unconvincing history reported by the patient or the family, regardless how old the history is; or
4. A non-severe reaction such as an isolated cutaneous symptom (e.g., a maculopapular rash, urticaria and/or angioedema) which occurred during childhood or adulthood (≥ 10 years).

I SAFELY PRESCRIBE

Similar Cephalosporins (Cefadroxil , Cephalexin, Cefprozil, Cefoxitin, Cefaclor): only if the history of penicillin allergy does not suggest an immediate reaction. If in doubt as to the possibility of an immediate reaction, a one-hour observation period following the administration of the 1st dose, under the supervision of a health professional, could be recommended, according to clinician judgment.

Different Cephalosporins (Cefazolin, Cefuroxime, Cefotaxime, Ceftazidime, Cefixime, Ceftriaxone, Cefepime): administration without any particular precaution according to the reaction history and the clinician, patient or family's level of comfort with the very low risk involved.

Carbapenems: administration without any particular precaution according to the reaction history and the clinician, patient or family's level of comfort with the very low risk involved (use sparingly due to the increased prevalence of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*).

I PRESCRIBE WITH CAUTION

Penicillin (including aminopenicillin), the 1st dose should always be administered under medical supervision.

Caution:

- For individuals with a history of **immediate reactions**, a provocation test should be carried out.
- For individuals with a history of **delayed reactions**, the patient must be advised of the risk of recurrence which could occur after a few days of using the antibiotic.

SERIOUS immediate or delayed allergic reactions to penicillin

In the presence of:

1. A recent non-severe reaction which occurred during adulthood such as an isolated cutaneous symptom (e.g., maculopapular rash, urticaria and/or angioedema); or
2. Anaphylaxis without shock or intubation; or
3. A delayed severe skin reaction accompanied by one of the following severity criteria: desquamation, pustules, vesicles, purpura with fever or arthralgia, but **without** DRESS, SJS / TEN or AGEP (without distinction as to how long ago the reaction occurred); or
4. Serum sickness; or
5. An allergy to penicillin which has been confirmed by a skin test or a provocation test, regardless of the severity of the previous reaction (excluding very severe reactions), without a confirmation of cross-allergies to other beta-lactam and without therapeutic recommendations specified by an allergist.

I PRESCRIBE WITH CAUTION

SIMILAR Cephalosporins (Cefadroxil, Cephalexin, Cefprozil, Cefoxitin, Cefaclor): only in cases of histories of recent non-severe reactions in adults OR serum sickness-like reactions in children.

DIFFERENT Cephalosporins (Cefazolin, Cefuroxime, Cefotaxime, Ceftazidime, Cefixime, Ceftriaxone, Cefepime).

Carbapenems: Use sparingly due to the increased prevalence of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae

Caution: In all cases (similar, different Cephalosporins or Carbapenems), the 1st dose should always be administered under medical supervision:

- For patients with a history of immediate reactions, a provocation test should be carried out.
- For patients with a history of delayed reactions, the patient or his family must be advised of the risk of recurrence which could occur after a few days of using the antibiotic.

I DO NOT PRESCRIBE

Penicillin (including aminopenicillin)

SIMILAR Cephalosporins (Cefadroxil, Cephalexin, Cefprozil, Cefoxitin, Cefaclor), for any other clinical situation (except in cases of a recent non-severe reaction history in adults OR serum sickness-like reactions in children, as mentioned above).

SEVERE immediate or delayed allergic reactions to penicillin

Without distinction as to how long ago the reaction occurred, in the presence of:

4. Anaphylactic shock with or without intubation; or
5. A delayed reaction such as hemolytic anemia, hepatic or renal injury; or
6. An SJS / TEN, DRESS or AGEP syndrome.

I DO NOT PRESCRIBE

It is recommended to avoid any beta-lactam and focus on another class of antibiotic. In the event of a strong indication for a beta-lactam for the infection being treated, it is advisable to refer the patient to specialized services (immunology / allergology and/or infectious diseases) for a more in-depth consultation.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AAAAI	<i>American Academy of Allergy, Asthma and Immunology</i>
AGEP	<i>Acute Generalised Exanthematous Pustulosis</i>
APQ	Association des pédiatres du Québec
BL	bêta-lactamines
CE	Conseil exécutif
CHU	Centre hospitalier-universitaire
CISSS	Centres intégrés de santé et de services sociaux
CLSC	Centre local de services communautaires
DRESS	<i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>
EMP	éruption maculopapuleuse
GMF	Groupe de médecine familiale
Ig	immunoglobuline
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
OMS	Organisation mondiale de la Santé
RUIS	réseau universitaire intégré de santé
SJS	<i>Stevens-Johnson syndrome</i> (syndrome de Stevens-Johnson)
TEN	<i>Toxic epidermal necrolysis</i> (nécrolyse épidermique toxique)

GLOSSAIRE

Maladie sérique¹

Réaction survenant après l'administration de certaines protéines étrangères (p.ex., sérum de cheval ou autre espèce, anticorps monoclonaux) et qui survient habituellement entre 5 à 14 jours après injection de l'allergène. La maladie sérique est rare.

Réaction de type maladie sérique (*serum sickness like reaction*)¹

Réaction qui s'apparente à la maladie sérique classique cliniquement et qui se produit généralement une à deux semaines après l'administration de certains médicaments. Le céfaclor est l'antibiotique le plus souvent incriminé. Les réactions de type maladie sérique reliées aux pénicillines sont rares. Le pronostic est habituellement très favorable et la guérison s'effectue 10 à 15 jours suivant l'arrêt de l'antibiotique en cause.

¹ Adapté de Ponvert *et al.*, 2011; Martin et Abbott, 1995.

1 INTRODUCTION

Le 20 février 2017, l'INESSS publiait sur son site Web, l'[Avis sur la standardisation des pratiques relatives aux allergies aux bêta-lactamines](#), ainsi que plusieurs outils d'aide à la décision destinés aux professionnels de la première ligne non spécialisés en allergologie. Avec ces outils, l'INESSS visait à :

1. Démystifier les mécanismes immunologiques, cellulaires et biochimiques des réactions allergiques et non allergiques et des principales manifestations cliniques qui y sont associées;
2. Harmoniser la terminologie utilisée;
3. Donner des principes généraux et des conseils sous forme d'outils d'aide à la pratique afin d'évaluer le bien-fondé d'une « allergie soupçonnée »;
4. Aider les professionnels à évaluer les risques de réaction croisée et à mieux gérer ceux associés à la réintroduction d'une bêta-lactamine (BL) en fonction de la réaction allergique évaluée;
5. Définir les critères d'orientation / de priorisation vers les services spécialisés en allergologie;
6. Standardiser les processus de documentation et de partage de l'information entourant les réactions allergiques médicamenteuses;
7. Incorporer ces concepts et recommandations dans la mise à jour des guides d'usage optimal en antibiothérapie de l'INESSS afin de soutenir la première ligne dans le choix de l'antibiothérapie lorsqu'un patient a une allergie (soupçonnée ou confirmée) aux pénicillines.

Suivant la publication des travaux, l'INESSS a reçu des commentaires et critiques de la part notamment de l'Association des pédiatres du Québec (APQ) et d'autres cliniciens, particulièrement des pédiatres-infectiologues et des pédiatres-allergologues sur l'outil d'aide à la décision en cas d'allergie aux pénicillines se présentant sous forme d'algorithme décisionnel. Plusieurs enjeux ont été soulevés et les principaux points critiqués concernaient :

- La probabilité élevée de mauvaise compréhension et interprétation des résultats présentés sous forme de risque absolu;
- La catégorisation du cefprozil, une céphalosporine similaire aux pénicillines et très prescrite en pédiatrie pour différentes infections courantes, parmi les céphalosporines à risque plus élevé de réaction croisée;
- L'excès de prudence et la non-applicabilité des recommandations en pédiatrie puisque la majorité des enfants sont non allergiques et que les réactions immédiates aux pénicillines chez les enfants sont très rares.

À la lumière des critiques, l'INESSS conclut que les objectifs 3 et 4 visés par les travaux ne semblent pas avoir été atteints. Pour corriger la situation, ceux-ci ont été relancés pour atteindre les retombées escomptées et éviter, dans la mesure du possible, les mauvaises interprétations des informations présentées dans les outils actuellement en circulation.

Objectifs

L'objectif du présent addenda vise à :

1. Documenter les données issues de la littérature sur les risques de base des allergies aux pénicillines chez les adultes et les enfants, en Amérique du Nord, et les réactions croisées avec les céphalosporines similaires aux pénicillines;
2. Colliger les savoirs expérimentiels de cliniciens de différentes spécialités qui travaillent dans des régions distinctes au Québec et trianguler ces savoirs avec les données de la littérature scientifique puis celles des similitudes structurales et physicochimiques obtenues lors des analyses effectuées par modélisation moléculaire à la demande de l'INESSS;
3. Présenter les éléments justificatifs ayant servi à modifier les recommandations cliniques présentées dans l'avis publié le 20 février 2017 sur les précautions relatives à l'administration des céphalosporines et des carbapénèmes dans les situations où l'allergie aux pénicillines est soupçonnée et que la réaction initiale était non sévère, et ce, tout en conservant le caractère sécuritaire pour une administration en première ligne.

Rappel des recommandations cliniques initiales en date du 20 février 2017 et des éléments justificatifs

Les recommandations cliniques initialement publiées dans l'avis concernant le choix de l'antibiothérapie chez un patient allergique aux pénicillines ont été élaborées en fonction : 1) des données recueillies lors des analyses de similarité des structures chimiques entre les pénicillines et les céphalosporines obtenues à la suite d'une collaboration spéciale avec le laboratoire de chimie médicinale du Centre recherche du CHU de Québec – Université Laval; 2) des données obtenues d'une revue systématique avec méta-analyse² réalisée par l'INESSS à partir des données individuelles et agrégées sur les risques de réaction croisée entre les différentes BL; 3) du savoir expérimentiel des allergologues du Comité consultatif; et 4) des besoins des professionnels en première ligne lorsqu'il est impossible de consulter un allergologue.

Les risques de réactions croisées initialement présentés dans les outils d'aide à la décision (dont l'algorithme décisionnel), étaient fournis sous la forme de risque absolu, c'est-à-dire, la proportion de patients ayant eu une réaction croisée avec une céphalosporine parmi l'ensemble des sujets dont l'allergie aux pénicillines a été CONFIRMÉE (voir la section 3.2 pour plus d'informations).

La nomenclature initialement utilisée pour catégoriser les céphalosporines selon leurs risques de réaction croisée avec les pénicillines était basée sur les résultats de la méta-analyse, soit une catégorie à risque élevé si le risque absolu obtenu était supérieur ou égal à 5 % ou une catégorie à risque faible s'il était inférieur à ce pourcentage.

Globalement, en raison du manque de données sur le cefprozil dans les études sélectionnées pour réaliser la méta-analyse, la décision de l'inclure dans la catégorie des céphalosporines à risque élevé de réaction croisée (10 % à 15 %) était initialement fondée sur les raisons suivantes :

² Les différences entre la méta-analyse élaborée par l'INESSS et celle publiée par Pichichero et Casey en 2007 sont présentées à l'annexe B.

1. Les similitudes structurales (chaîne latérale R1 100 % identique) et physicochimiques identifiées par modélisation moléculaire entre le cefprozil et l'amoxicilline ainsi qu'avec d'autres céphalosporines pour lesquelles des cas de réactions croisées avec l'amoxicilline ont été rapportés dans la littérature (céfadroxil, céphalexine et céfaclor);
2. À ce jour, aucune donnée publiée ne permet de remettre en question les recommandations élaborées par les différents organismes ou sociétés savantes tels que l'*American academy of allergy, asthma and immunology* (AAAAI) qui font autorité dans le domaine et qui recommandent d'éviter les céphalosporines possédant des chaînes latérales R1 identiques telles que le céfadroxil, le cefprozil et la céfatrizine chez les patients qui ont une allergie à l'amoxicilline;
3. Certains allergologues du comité consultatif ont déjà rapporté dans leur pratique, des cas de réactions croisées suivant des tests de provocation avec le cefprozil chez des enfants dont l'allergie à l'amoxicilline avait été confirmée.

Aucune distinction majeure ou particularité n'avait été précisée quant aux allergies médicamenteuses dans la population pédiatrique puisqu'en général, la majorité des études retenues pour la méta-analyse incluaient des patients de tous âges. Les recommandations initialement proposées quant aux modes d'administration étaient donc destinées à la population en général. Cependant, puisque le risque de diagnostiquer à tort une allergie aux antibiotiques est généralement augmenté dans la population pédiatrique en raison des causes plus nombreuses de diagnostic différentiel, les modes d'administration des BL étaient, dans plusieurs situations cliniques, beaucoup plus sécuritaires. Il aurait certes été intéressant de stratifier, les risques de réaction croisée en fonction de l'âge des patients afin de mieux refléter la réalité des allergies aux antibiotiques dans la population pédiatrique. Cependant, le manque de données pertinentes dans les études retenues pour la méta-analyse avec données individuelles n'a pas permis de faire des analyses comparatives claires entre les différentes populations, soit chez les adultes par rapport aux enfants.

2 MÉTHODOLOGIE

La méthodologie sur laquelle se fonde le présent addenda repose sensiblement sur la même que celle utilisée précédemment pour l'élaboration de la première version de l'Avis et des recommandations cliniques. Pour de plus amples informations, consultez l'[Avis sur la standardisation des pratiques relatives aux allergies aux bêta-lactamines](#).

Par contre, une attention particulière a été apportée aux consultations avec des pédiatres, des pédiatres-infectiologues et des allergologues afin de repérer les grands messages clés à véhiculer et de réduire l'appréhension des cliniciens de première ligne relativement à la prescription d'une bêta-lactamine chez un patient dont l'allergie aux pénicillines est soupçonnée et chez qui la réaction initiale était non sévère.

Questions de recherche

1. Selon la pratique au Québec :
 - a. quel serait le risque de base d'avoir une allergie confirmée aux pénicillines dans la population générale ?
 - b. quel serait, chez un patient qui a une allergie (confirmée ou soupçonnée), le risque de réaction croisée s'il était exposé à une céphalosporine possédant des propriétés similaires avec les pénicillines (p.ex., le cefprozil) ?
2. Quelles seraient les précautions à prendre pour l'administration d'une bêta-lactamine lorsque :
 - a. l'histoire d'allergie aux pénicillines est floue et peu convaincante ?
 - b. la réaction initiale quant aux pénicillines était non sévère et est survenue dans l'enfance (p.ex., rash à l'amoxicilline ou réactions de type maladie sérique) ?
 - c. la réaction initiale quant aux pénicillines était non sévère et est survenue à l'âge adulte, mais il y a plus de 10 ans ?
 - d. la réaction initiale quant aux pénicillines était non sévère et est survenue à l'âge adulte, mais récemment (il y a moins de 10 ans) ?

Stratégie de recherche de la littérature scientifique, sélection et extraction

Pour répondre à la question portant sur la prévalence des allergies aux pénicillines en Amérique du Nord, la recherche de la littérature initialement effectuée dans le cadre des travaux a été utilisée pour cibler des études d'intérêt. Pour compléter l'information, les allergologues du Comité consultatif ont été invités à soumettre toute publication portant sur des études réalisées au Québec et sur la prévalence des allergies aux pénicillines.

Repérage des savoirs contextuel et expérientiel

L'INESSS a recueilli les savoirs contextuel et expérientiel de manière qualitative lors de consultations auprès des différentes parties prenantes (p.ex., les membres du Comité consultatif, les lecteurs externes, les membres du Conseil exécutif de l'APQ, des professionnels de la santé ayant participé à une consultation élargie de futurs utilisateurs potentiels) dans le cadre de rencontres en présentiel, par téléphone ou par courriel.

Pour mieux comprendre les enjeux et les préoccupations associés à l'algorithme décisionnel en cas d'allergie aux pénicillines, l'INESSS a organisé, le 5 avril 2017, une consultation sous invitation ciblant notamment les différents RUIS du Québec ainsi que des cliniciens de première ligne. Cependant, peu de professionnels de la santé qui travaillent en première ligne ont répondu à l'invitation. Les participants étaient composés de pharmaciens d'établissement (2), de pédiatres (2), de pédiatres-infectiologues (5, dont l'un des auteurs des lignes directrices sur le traitement de la pneumonie acquise en communauté et de l'otite moyenne aiguë de la Société canadienne de pédiatrie), de pédiatres-allergologues (2), d'allergologues (5, dont 3 faisaient partie du comité consultatif) et d'omnipraticiens (2, dont un spécialisé en médecine d'urgence et membre du comité consultatif) (Consulter l'annexe A pour la liste complète des professionnels ayant participé à la consultation élargie en plus de ceux du comité consultatif).

Plusieurs échanges avec les allergologues du Comité consultatif ont été nécessaires pour réorganiser les informations, clarifier les messages clés et tempérer les particularités relatives à l'administration des bêta-lactamines en fonction du risque de base des allergies aux pénicillines dans la population nord-américaine, du type de réaction initiale (immédiate ou retardée) ayant fait soupçonner une allergie aux pénicillines, la fiabilité de l'information et la sévérité de la réaction (non sévère, sévère ou très sévère). Par la suite, la proposition de l'outil a circulé parmi l'ensemble des autres membres du comité consultatif dans le but de recevoir leurs commentaires et de bonifier le document, le cas échéant.

Une fois approuvée par la majorité des membres du Comité consultatif, la version retravaillée a été envoyée par courriel à l'APQ afin d'obtenir les commentaires des membres du Conseil exécutif (CE) dont trois qui avaient participé à la consultation du 5 avril. De manière générale, les membres du CE de l'APQ ont considéré que le nouvel algorithme ainsi que les explications l'accompagnant répondaient aux objections soulevées, en particulier en ce qui a trait à la population pédiatrique. Ils ont cependant demandé de préciser certaines informations concernant les risques de base des allergies aux pénicillines généralement plus faibles dans la population pédiatrique ainsi que des précisions sur les réactions de type maladie sérique (*serum sickness like syndrome*) qui surviennent généralement de manière plus fréquente chez les enfants. Ce type de réaction peut en effet faire poser à tort le diagnostic d'allergie puisque les symptômes peuvent s'apparenter à ceux associés à la véritable maladie sérique sans toutefois présenter de composantes allergiques.

Après avoir discuté avec les allergologues du Comité consultatif, l'outil d'aide à la décision a été retravaillé en fonction des commentaires obtenus puis envoyé aux participants de la consultation élargie ainsi qu'aux membres du Comité consultatif qui ont participé à la mise à jour des guides d'usage optimal en antibiothérapie, mais qui n'ont pas collaboré aux travaux sur les allergies (5). Quatorze des quinze participants ont émis des commentaires sur les recommandations cliniques modifiées, particulièrement sur les précautions relatives à l'administration des BL et le contenu de l'outil.

Méthodes d'analyse et de synthèse des données

De manière générale, les données scientifiques et les recommandations issues des guides de pratique clinique et des consensus d'experts ont été analysées de façon narrative (sauf exception et lorsque cela est précisé) puis synthétisées selon les paramètres de résultats d'intérêt et les enjeux particuliers soulevés pour chacune des questions de recherche.

Élaboration des nouvelles recommandations cliniques et d'un nouvel outil

Chacune des recommandations cliniques initialement élaborées concernant la réintroduction d'une BL chez un patient allergique à un antibiotique de la classe des pénicillines a été retravaillée avec les allergologues du Comité consultatif, de manière à pouvoir intégrer le plus possible le savoir expérientiel des membres du Comité élargi tout en respectant les données sur les risques de réactions croisées issues de la méta-analyse et des données sur les similitudes structurales et physicochimiques. Chacun des argumentaires qui ont servi à justifier les modifications apportées aux outils d'aide à la décision ainsi qu'aux recommandations cliniques sera détaillé dans les sections suivantes. Les modifications majeures apportées aux outils et aux recommandations initialement publiées dans l'[Avis sur la standardisation des pratiques relatives aux allergies aux bêta-lactamines](#) sur le site Web de l'INESSS sont résumées dans les tableaux 2 et 3, respectivement.

3 RISQUE D'ALLERGIE AUX PÉNICILLINES ET RISQUE ABSOLU DE RÉACTIONS CROISÉES

3.1 Risque de base des allergies aux pénicillines dans la population en général et applicabilité des recommandations en pédiatrie

3.1.1 Données scientifiques

Bien que l'allergie aux pénicillines soit une des allergies aux antibiotiques les plus fréquemment rapportées par le patient, une réelle allergie n'est que rarement confirmée. Selon des études récentes, dont une menée à l'hôpital Maisonneuve-Rosemont de Montréal, sur 1000 patients qui rapportent une histoire d'allergie ou qui ont une allergie soupçonnée à un antibiotique de la classe des pénicillines (pénicillines ou aminopénicillines), un réel diagnostic d'allergie sera CONFIRMÉ dans moins de 10 % des cas, dans la population en général (soit chez moins de 100 de ces patients) [Macy et Ngor, 2013; Picard *et al.*, 2013]. Ces chiffres sont également repris par certaines sociétés savantes qui font autorité dans le domaine, dont l'*American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI)* [Joint Task Force on Practice Parameters, 2010]. Une étude québécoise récemment menée par Christopher Mill et son équipe à l'Université McGill a cependant démontré que ce pourcentage devrait être revu à la baisse dans la population pédiatrique puisque la fréquence d'une réelle allergie serait beaucoup moins élevée chez les enfants. En effet, selon les résultats de cette étude, des 818 enfants qui ont subi un test de provocation orale à l'amoxicilline suivant une allergie soupçonnée, 94,1 % (n= 770) ont toléré cette aminopénicilline. Une réelle allergie a donc été CONFIRMÉE dans seulement 5,9 % (n=48) des cas. La majorité des réactions observées étaient des réactions cutanées retardées non sévères (n= 31 ; 3,8 %) et près du tiers (n= 17 ; 2,1 %) étaient des réactions urticariennes de type immédiat [Mill *et al.*, 2016]. Le risque d'avoir une réaction anaphylactique lors d'un traitement avec un antibiotique de la classe des pénicillines est également très faible. Bien que peu de données soient présentes dans la littérature sur le sujet, un sondage national effectué aux États-Unis dans les années 1960 sur plus de 27 000 patients ayant été exposé à une pénicilline, fait état d'un taux de réaction anaphylactique avoisinant 0.025 % chez la population étudiée [Rudolph et Price, 1973]. Cependant, puisque la fréquence totale des réactions allergiques relativement aux pénicillines a diminué avec les années, celle des réactions anaphylactiques est également plus faible et est estimée aujourd'hui entre 0.001 % et 0.005 % dans la population générale [Gruchalla et Pirmohamed, 2006].

Selon l'AAAAI, la prise de certaines pénicillines, principalement l'amoxicilline et l'ampicilline, serait associée au développement de réactions cutanées retardées (majoritairement des éruptions maculopapuleuses non sévères) chez environ 10 à 15 % des patients en général. Ces réactions ne seraient pas toutes allergiques, mais plutôt reliées à la présence concomitante d'une infection virale [Joint Task Force on Practice Parameters, 2010]. Cependant, l'Académie américaine apporte certaines précisions quant à la population pédiatrique puisque chez la majorité des enfants, les éruptions maculopapuleuses qui apparaissent sous antibiothérapie peuvent être, dans plus de 90 % des cas, reliées à un contexte de maladies infectieuses ou inflammatoires [Joint Task Force on Practice Parameters, 2010]. Certaines infections virales couplées à la prise d'un antibiotique entraînent en effet l'apparition d'éruptions cutanées

pouvant faire poser à tort le diagnostic d'allergie. L'EMP virale est donc très difficile à distinguer d'une éruption cutanée de véritable nature allergique.

3.1.2 Données contextuelles et expérientielles

Selon l'expérience de certains experts consultés, le risque de base d'allergie aux pénicillines dans la population québécoise serait inférieur à celui retrouvé dans la littérature. En effet, plusieurs des études publiées sur le sujet ont été réalisées sur des populations européennes. Or, les Européens seraient plus à risque que les Nord-Américains d'avoir des allergies médicamenteuses puisque dans de nombreux pays européens, les antibiotiques sont facilement accessibles sans diagnostic ni ordonnance [OMS, 2014]. Une accessibilité non contrôlée à certains médicaments pourrait faciliter le développement des allergies, puisqu'une exposition répétée et prolongée à un antibiotique est le facteur de risque le plus important pour le développement d'une allergie médicamenteuse, surtout vis-à-vis des BL. Le risque de réaction IgE-médiée de type anaphylactique quant aux antibiotiques est également beaucoup plus élevé chez les Européens que dans la population nord-américaine. Au Québec, les réactions immédiates suivant la prise d'une pénicilline seraient exceptionnelles et la majorité des réactions observées dans la pratique serait plutôt des réactions cutanées non sévères qui surviennent après quelques jours de traitement.

De plus, selon certains infectiologues et allergologues spécialisés en pédiatrie, le pourcentage d'allergie réelle chez les enfants avec une histoire d'allergie à une pénicilline serait en fait inférieur à celui de 6 % retrouvé dans la cohorte de Mill et tournerait davantage autour de 2 %. Chez les enfants, il est effectivement fréquent qu'une EMP puisse survenir, par exemple après la prise d'amoxicilline durant une phase aiguë d'infection par certains virus de l'herpès sans toutefois qu'il y ait une réaction allergique sous-jacente. Selon plusieurs experts consultés, il y aurait également au Québec, une problématique reliée au diagnostic de certaines infections courantes chez les enfants. À titre d'exemple, le diagnostic de la roséole peut parfois être confondu avec certaines infections comme une otite moyenne aiguë. L'enfant se voit donc prescrire inutilement un antibiotique (p.ex., amoxicilline) et puisque la roséole est une infection virale qui se présente généralement comme une fièvre soudaine suivie par l'apparition d'une éruption cutanée rosâtre après quelques jours d'infection, une allergie à l'amoxicilline est souvent soupçonnée par le parent, le pharmacien consulté ou le médecin traitant.

Selon certains experts, la maladie sérique chez les enfants pose également problème puisqu'elle est souvent surdiagnostiquée. Certaines présentations cliniques telles qu'une urticaire importante accompagnée d'arthralgie peut effectivement faire poser à tort le diagnostic d'allergie chez les enfants traités par certaines BL. Les termes «réaction de type maladie sérique» ou «pseudo-maladie sérique» (*serum sickness like reaction*) sont donc souvent employés dans la littérature et en pratique pour catégoriser ce type de réaction qui se traduit généralement par l'apparition des mêmes symptômes que ceux associés à la maladie sérique classique soit, une éruption cutanée importante, de la fièvre et des arthralgies d'intensité modérée qui se produisent généralement une à deux semaines après l'administration de l'antibiotique. Le céfaclor est l'antibiotique le plus souvent incriminé [Martin et Abbott, 1995]. Les réactions de type maladie sérique reliées aux pénicillines sont rares. Selon le point de vue des experts consultés et les rares études sur le sujet, les réactions de type maladie sérique (*serum sickness like syndrome*) ne seraient cependant pas considérées comme de véritables réactions allergiques puisqu'elles ne sont pas associées à la formation de complexes immuns circulants, ni à la baisse des niveaux sanguins du complément et à la vasculite comme dans la véritable maladie sérique

de type allergique. Les atteintes rénales ou hépatiques sont également très rares. Bien que la physiopathogénèse reste encore mal définie, les réactions de type maladie sérique seraient plutôt de nature infectieuse dans la majorité des cas (surtout chez les enfants) [Ponvert *et al.*, 2011]. Le pronostic est habituellement très favorable et la guérison s'effectue 10 à 15 jours suivant l'arrêt de l'antibiotique en cause.

Selon certains allergologues consultés, le risque de récurrence serait donc peu élevé si une pénicilline est réadministrée et encore plus faible avec une autre BL telle qu'une céphalosporine. Par ailleurs, les cas de vraies maladies sériques au Canada se font de plus en plus rares depuis que le céfclor³ est moins utilisé. Toutefois, s'il y a une récurrence, que ce soit une véritable maladie sérique ou une réaction de type maladie sérique (*serum sickness like syndrome*), les symptômes pourraient être significatifs pour le patient, ce qui nécessite un certain niveau de vigilance de la part du clinicien lorsque viendra le temps de prescrire de nouveau une BL. De ce fait, il est d'autant plus essentiel pour les professionnels de la santé de bien comprendre les subtilités entre les différents types de réactions et de mener l'interrogatoire clinique de manière plus détaillée afin de permettre une meilleure prise en charge du patient.

MODIFICATIONS APPORTÉES À L'OUTIL

Afin de refléter davantage la réalité quant au risque de base d'allergie aux pénicillines, l'INESSS a ajouté des informations relatives au faible risque d'allergie aux pénicillines normalement retrouvé dans la population en général ainsi que dans la population pédiatrique tout en faisant le lien avec le risque de réaction croisée avec les autres BL chez un patient (enfant ou adulte) ayant une allergie CONFIRMÉE aux pénicillines (voir figure 5). Des rappels concernant le très faible risque de réaction anaphylactique ont également été ajoutés.

Le rappel d'informations importantes au sujet des particularités des allergies médicamenteuses dans la population pédiatrique a également été ajouté afin de mieux dépeindre la réalité quant au faible risque d'allergie aux pénicillines dans la population pédiatrique et dans le but d'aider les différents professionnels à mieux identifier les causes de diagnostic différentiel souvent plus fréquentes chez les enfants. Une catégorie «réactions survenues dans l'enfance» a été ajoutée à l'algorithme décisionnel afin de mieux cibler la population pédiatrique. Une note de bas de page associée à cette catégorie a également été insérée afin de rappeler aux professionnels que les allergies aux pénicillines sont souvent surestimées chez les enfants puisque contrairement aux adultes, les réactions de type maladie sérique (*serum sickness like reaction*) et les réactions cutanées retardées qui apparaissent sous antibiothérapie (p. ex., amoxicilline) sont généralement non allergiques et peuvent souvent être d'origine virale.

3.2 Estimation du risque absolu de réaction croisée entre les pénicillines et les céphalosporines

3.2.1 Données scientifiques

L'estimation du risque absolu de réaction croisée présentée dans l'[Avis sur la standardisation des pratiques relatives aux allergies aux bêta-lactamines](#) ainsi que dans les outils d'aide à la décision initialement publiés a été obtenue à partir d'une méta-analyse réalisée par l'INESSS qui repose

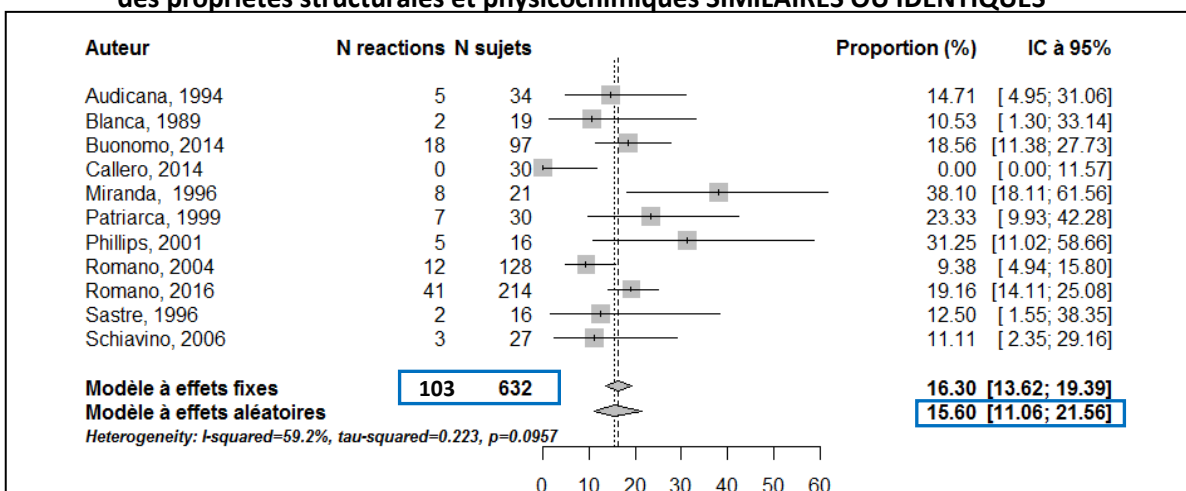
³ Le céfclor est discontinué au Canada.

sur un modèle de régression logistique avec effet aléatoire. Par exemple, pour chacune des céphalosporines à l'étude, la méta-analyse a cherché à obtenir un effet global, soit la proportion de patients ayant eu une réaction croisée parmi l'ensemble des sujets dont l'allergie aux pénicillines a été CONFIRMÉE.

À titre d'exemple, le graphique en forêt (*forest plot*) présenté à la figure 1, illustre le résultat de la méta-analyse obtenu pour l'ensemble des céphalosporines ayant un degré de ressemblance⁴ très similaire ou identique au niveau des propriétés structurales (chaînes latérales R1) et physicochimiques (p.ex., pKa, charge, polarité, hydrophobicité, donneur/accepteur de lien hydrogène, etc.) avec certains antibiotiques de la classe des pénicillines⁵. Les études sélectionnées pour cette analyse disposent uniquement des données pour la céphalexine et le céfadroxil (disponibles au Canada) ainsi que celles pour le céfalotin, le céfatrizine, le céfamandole et le céfclor (non disponibles au Canada). Les résultats ci-dessous montrent qu'un risque de 15,60 % est obtenu en sélectionnant, pour chacune des études, le nombre de sujets ayant eu au moins une réaction (numérateur) aux céphalosporines appartenant à cette catégorie, et ce, toujours parmi l'ensemble des sujets qui ont une allergie CONFIRMÉE à au moins une pénicilline et à qui une céphalosporine aux propriétés similaires a été administrée (dénominateur).

Globalement, selon les résultats présentés à la figure 1, sur les 632 patients allergiques à une pénicilline et ayant été exposés à une céphalosporine partageant des propriétés structurales et physicochimiques similaires ou identiques à la suite d'un test de provocation ou cutané, 103 ont réagi. Il est donc important de préciser que la valeur du 15,60 % obtenu pour le modèle à effets aléatoires représente ici le nombre de réactions positives parmi les sujets avec une allergie CONFIRMÉE aux pénicillines (un sujet pouvant avoir été testé à plus d'une céphalosporine) et non la moyenne des risques par céphalosporine. La bonne estimation ne peut donc être effectuée qu'en ayant les données pour chacun des sujets présents dans chacun des articles sélectionnés.

Figure 1. Risque absolu de réaction croisée entre les pénicillines et les céphalosporines partageant des propriétés structurales et physicochimiques SIMILAIRES OU IDENTIQUES



⁴ Pour plus de détails, consulter l'[Avis sur la standardisation des pratiques relatives aux allergies aux bêta-lactamines](#).

⁵ Les antibiotiques de la classe des pénicillines inclus- dans la méta-analyse sont : pénicilline V, pénicilline G, ticarcilline, mezlocilline, pipéracilline, ampicilline, amoxicilline et bacampicilline.

Les résultats présentés à la figure 1 doivent donc être interprétés de la manière suivante :

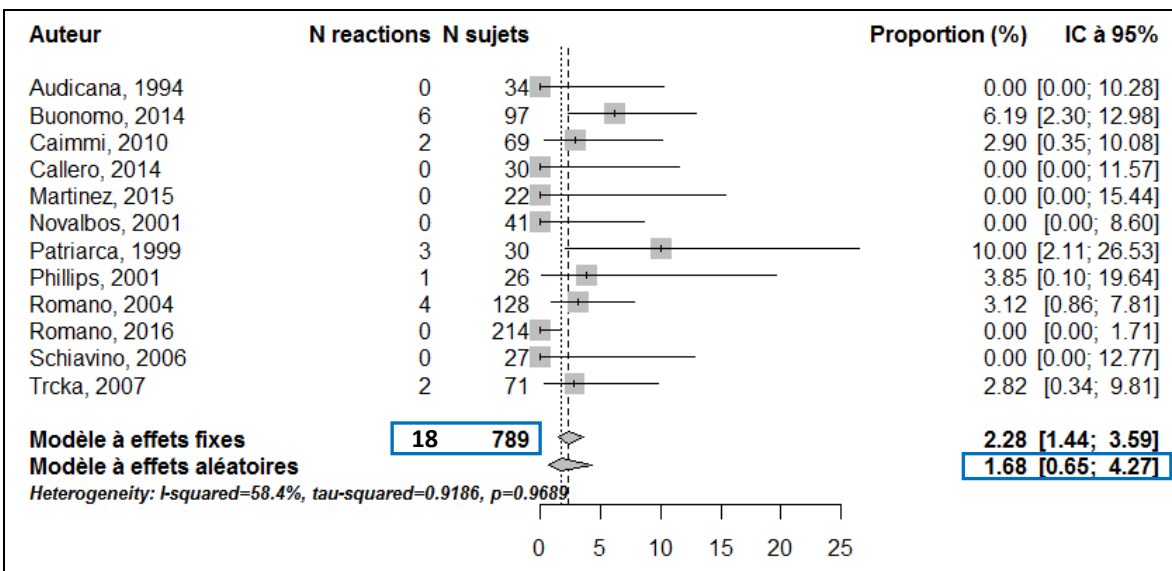
*Sur **100** patients qui ont une allergie **CONFIRMÉE** à une pénicilline, environ **15** pourraient réagir à une céphalosporine si celle-ci partage une chaîne latérale R1 ou des propriétés physicochimiques IDENTIQUES OU SIMILAIRES à la pénicilline incriminée.*

Parallèlement, lorsque les données étaient disponibles dans les articles retenus pour la présente méta-analyse, un risque absolu de réaction croisée a également été obtenu pour chacune des céphalosporines de manière individuelle. Pour les céphalosporines partageant des propriétés structurales et physicochimiques similaires ou identiques avec certaines pénicillines (céphalexine, céfadroxil, céfalotin, céfatrizine, céfamandole et le céfaclor), les risques pouvaient varier entre 10 et 15 %, selon la céphalosporine à l'étude. Pour plus d'information, consulter l'[Avis sur la standardisation des pratiques relatives aux allergies aux bêta-lactamines](#) ou le rapport de revue systématique avec méta-analyse (bientôt disponible).

Dans la même optique, des risques absolus de réactions croisées pour l'ensemble des céphalosporines ayant peu de ressemblance avec les pénicillines et partageant des propriétés structurales et physicochimiques DIFFÉRENTES ont également été calculés (céfazolin, céfuroxime, céfixime, céfotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, céfépime). Les résultats présentés à la figure 2 montrent qu'un risque beaucoup plus faible de 1,68 % a été obtenu en sélectionnant, encore ici pour chacune des études, le nombre de sujets ayant eu au moins une réaction (numérateur) aux céphalosporines appartenant à cette catégorie, et ce, toujours parmi l'ensemble des sujets qui ont une allergie CONFIRMÉE à au moins une pénicilline et à qui une céphalosporine aux propriétés différentes a été administrée (dénominateur).

Selon les résultats présentés à la figure 2, sur 789 patients allergiques à une pénicilline et ayant été exposés à une céphalosporine partageant des propriétés structurales et physicochimiques DIFFÉRENTES à la suite d'un test de provocation ou cutané, seulement 18 personnes ont réagi. Encore ici, il est important de rappeler que la valeur du 1,68 % obtenu pour le modèle à effets aléatoires représente ici le nombre de réactions positives parmi les sujets qui ont une allergie CONFIRMÉE aux pénicillines (un sujet pouvant avoir été testé à plus d'une céphalosporine) et non la moyenne des risques par céphalosporine.

Figure 2. Risque absolu de réaction croisée entre les pénicillines et les céphalosporines partageant des propriétés structurales et physicochimiques DIFFÉRENTES



Les résultats présents à la figure 2 doivent donc être interprétés de la manière suivante :

Sur **100** patients qui ont une allergie **CONFIRMÉE** à une pénicilline, environ **2** pourraient réagir à une céphalosporine si celle-ci partage une chaîne latérale R1 ou des propriétés physicochimiques **DIFFÉRENTES** à la pénicilline incriminée.

Un risque absolu de réaction croisée a également été obtenu pour chacune des céphalosporines de manière individuelle. Pour les céphalosporines partageant des propriétés structurales et physicochimiques différentes avec les pénicillines, les risques pouvaient varier entre 1 et 2 %, selon la céphalosporine à l'étude. Pour plus d'information, consulter l'[Avis sur la standardisation des pratiques relatives aux allergies aux bêta-lactamines](#) ou le rapport de revue systématique avec méta-analyse (bientôt disponible).

Les résultats obtenus avec la méta-analyse concernant les risques de réactions croisées entre les pénicillines et les céphalosporines sont en lien avec les données véhiculées par l'AAAAI. Les lignes directrices estiment que le risque de réactivité croisée entre une pénicilline et une céphalosporine serait d'environ 2 % (toutes céphalosporines confondues). L'académie américaine mentionne toutefois que ce pourcentage serait plus élevé si les deux BL possèdent des chaînes latérales identiques ou similaires, d'où l'importance d'avoir une démarche structurée dans la prise en charge d'un patient allergique à ce type d'antibiotique [Joint Task Force on Practice Parameters, 2010].

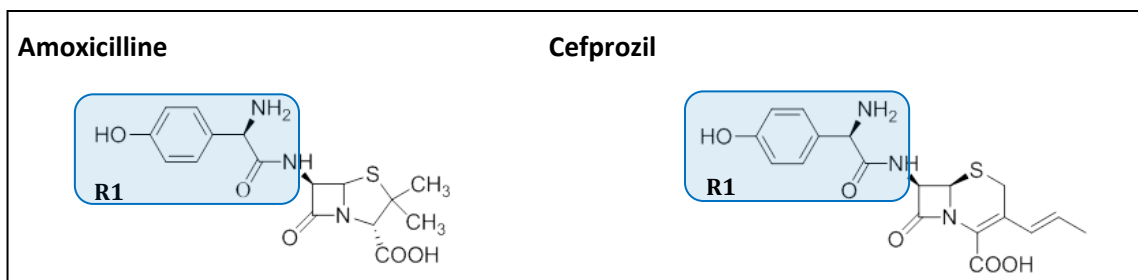
3.2.2 Risque de réaction croisée entre les pénicillines et le cefprozil

Comme il en est mention dans l'[Avis sur la standardisation des pratiques relatives aux allergies aux bêta-lactamines](#), aucune donnée de la méta-analyse n'a pu être obtenue pour le cefprozil en raison du manque de données probantes dans les études sélectionnées. Selon les recherches effectuées dans le cadre de ce projet, les seules données probantes concernant les réactions croisées entre le cefprozil et les pénicillines provenaient de la méta-analyse de Pichichero et

Casey [2007]. Il a cependant, été impossible d'utiliser ces données dans la nouvelle méta-analyse de l'INESSS puisque certaines informations quant à l'origine des données étaient manquantes ou mal référencées.

Selon les résultats de la modélisation moléculaire effectuée en collaboration avec le laboratoire de chimie médicinale du Centre recherche du CHU de Québec-Université Laval, il a été démontré que le cefprozil possède une chaîne latérale R1 identique à celle de l'amoxicilline (voir la figure 3). Ces résultats sont également corroborés par plusieurs autres études publiées dans des revues révisées par des pairs [Pichichero et Zagursky, 2014; Depestele *et al.*, 2008].

Figure 3. Chaîne latérale R1 100 % identique entre l'amoxicilline et le cefprozil



En plus de rechercher des similarités au niveau structural entre les pénicillines et les céphalosporines, les analyses par modélisation moléculaire ont également visé à trouver des similitudes au niveau des propriétés physicochimiques (p.ex., pKa, charge, polarité, hydrophobicité, donneur / accepteur de liaison hydrogène). Au final, un score de ressemblance de 0 à 1 a été obtenu où « 0 » correspond à aucune ressemblance et « 1 », à un groupement identique (pour plus de détails, consulter [l'Avis sur la standardisation des pratiques relatives aux allergies aux bêta-lactamines](#)). De ce fait, en considérant les analyses de similarité pour la structure complète soit au niveau des chaînes latérales R1 et R2, du noyau bêta-lactame et des propriétés physicochimiques (p.ex., pKa, charge, polarité, hydrophobicité, donneur/accepteur de lien hydrogène, etc.), le score de ressemblance entre l'amoxicilline et le cefprozil est de 0,7 (ce qui indique que ces molécules sont très similaires). À titre comparatif, le score de ressemblance entre l'amoxicilline et la pénicilline G est de 0,85. De plus, toujours selon les analyses de modélisation moléculaire effectuée dans le cadre des présents travaux, le score de ressemblance obtenu entre le cefprozil et l'amoxicilline est comparable aux scores obtenus avec d'autres céphalosporines pour lesquelles des cas de réactions croisées avec l'amoxicilline ont été rapportés dans la littérature (voir le tableau 1).

Tableau 1. Score de ressemblance au niveau de la structure complète entre l'amoxicilline et certaines céphalosporines à risque plus élevé de réaction croisée.

	Céfadroxil	Céphalexine	Cefprozil
Amoxicilline	0,750	0,719	0,706

Remarque : Le score de ressemblance entre le céfadroxil et le cefprozil est de 0,933.

Les données obtenues quant à la similarité des chaînes latérales R1 entre l'amoxicilline et le cefprozil sont également en accord avec certaines lignes directrices, dont celles de l'*American Academy of Allergy, Asthma and Immunology* (AAAAI) qui recommandent d'éviter les céphalosporines possédant des chaînes latérales R1 identiques telles que le céfadroxil, le cefprozil et la céfatrizine chez les patients allergiques à l'amoxicilline [Joint Task Force on

Practice Parameters, 2010]. Bien que cette dernière recommandation soit de grade C, elle est tout de même basée directement sur des études primaires qui ont fait l'objet d'une révision par des pairs avant d'être publiées ou a été extrapolée à partir de méta-analyses ou d'études cliniques contrôlées avec ou sans randomisation (voir l'annexe A pour consulter la recommandation originale).

Données contextuelles et expérientielles

L'utilisation du cefprozil, surtout en pédiatrie, a largement été abordée par les différents professionnels présents lors de la consultation élargie. En particulier, certains infectiologues et allergologues pédiatres ont notamment remis en question, sur la base de leur expérience clinique (s'étalant parfois sur plus de 20 ans), le fait de classer cet antibiotique parmi les céphalosporines à risque plus élevé de réaction croisée. En fait, plusieurs des participants ont rapporté que les probabilités de réactions croisées avec des céphalosporines similaires (p.ex. le cefprozil) chez des enfants ayant une allergie soupçonnée ou confirmée aux pénicillines étaient quasi nulles. Puisque pour plusieurs, l'expérience sur le terrain démontre que le cefprozil est généralement bien toléré chez les enfants, la plupart des médecins spécialistes consultés dans le cadre de la consultation élargie penchaient en faveur d'une utilisation sécuritaire et moins contraignante du cefprozil, particulièrement pour la population pédiatrique où le risque de diagnostic différentiel et le taux de fausse allergie y sont souvent plus élevés. Cependant, quoique rares, des cas de réactions croisées lors de test de provocation avec le cefprozil chez des enfants dont l'allergie à l'amoxicilline avait été confirmée ont toutefois été observés au Québec par certains des allergologues du Comité consultatif.

Chez les enfants, le choix est d'autant plus limité quand vient le temps d'administrer une céphalosporine, puisque très peu sont disponibles en suspension liquide. La majorité est vendue sous forme de comprimés ou de poudre à laquelle il faut rajouter une quantité précise d'eau pour reconstituer la solution. Bien que cette étape puisse souvent être faite directement par le pharmacien, elle complique parfois la tâche de certains parents. De plus, bien que sur la base des résultats de la méta-analyse, le céfuroxime apparaît comme étant un choix plus sécuritaire, il est très peu utilisé en pédiatrie en raison de son goût amer. Cependant, selon la monographie de produit, il est possible d'en améliorer le goût afin de faciliter la prise de l'antibiotique chez les enfants.

MODIFICATIONS APPORTÉES À L'OUTIL

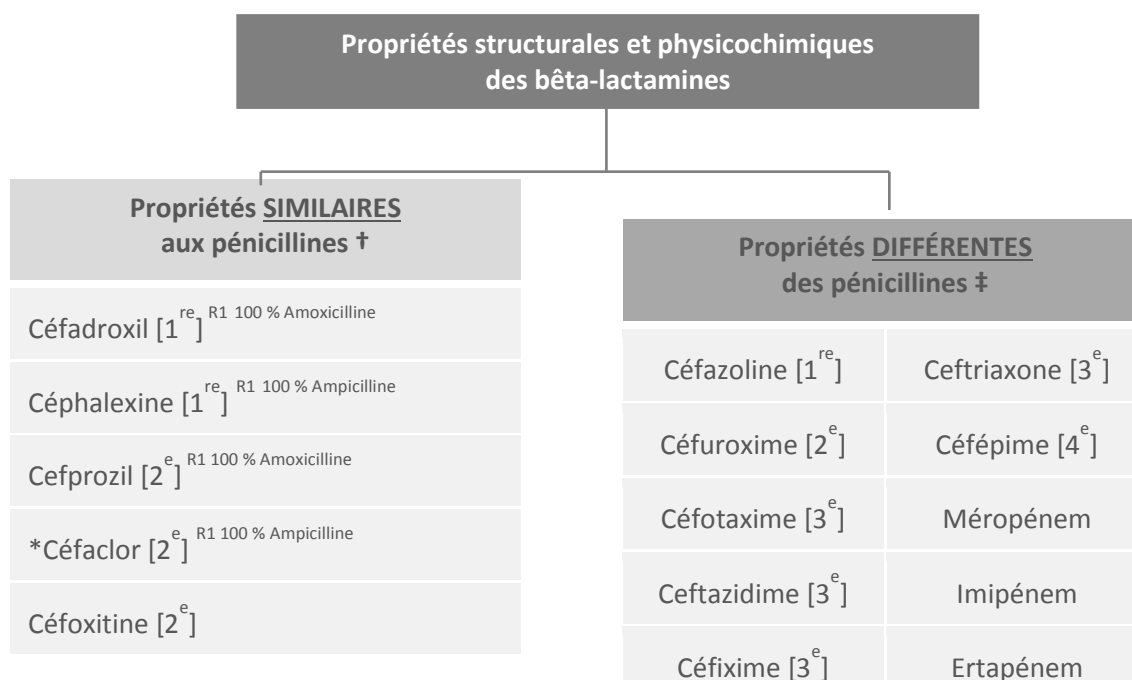
Afin de prendre en considération le savoir expérientiel des parties prenantes consultées ainsi que leurs préoccupations relativement à cette problématique, et toujours dans le but d'émettre des recommandations : 1) destinées aux professionnels de la première ligne non spécialisés en allergie; et 2) sécuritaires sur l'utilisation du cefprozil, l'INESSS a apporté certaines modifications aux recommandations cliniques initialement élaborées.

D'abord, la nomenclature utilisée pour catégoriser les céphalosporines selon leur risque de réaction croisée avec les pénicillines (élevé ou faible) a été remplacée par une classification plus simple et largement utilisée dans les lignes directrices (p.ex., celle de l'AAAAI) ainsi que dans plusieurs articles scientifiques qui servent de référence dans le domaine. Ce type de classification s'appuie davantage sur la similitude des chaînes latérales R1 entre les pénicillines et les céphalosporines. Selon cette nouvelle classification, le cefprozil apparaît donc dans la catégorie des céphalosporines possédant des caractéristiques similaires/identiques à l'amoxicilline au même titre que le céfadroxil. À l'opposé, la céfazoline et la céfuroxime par exemple se retrouvent désormais catégorisées parmi les céphalosporines possédant des propriétés

(structurales et physicochimiques) différentes des pénicillines (voir la figure 4).

Les pourcentages de risques absolus de réaction croisée initialement présentés dans l’algorithme ont également été retirés de manière à simplifier la lecture et à éviter toute confusion possible. Les risques de réactions croisées ont plutôt été présentés de manière : 1) à mieux refléter la réalité quant au faible risque d’allergie aux pénicillines dans la population en général; et 2) à mieux contextualiser les risques de réactions croisées possibles avec les différentes BL chez un patient qui a une allergie confirmée aux pénicillines. La figure 5 est une représentation graphique qui illustre bien le message qui sera davantage véhiculé dans la version améliorée de l’outil d’aide à la décision.

Figure 4. Céphalosporines [génération] possédant des propriétés (structurales et physicochimiques) SIMILAIRES ou DIFFÉRENTES des pénicillines



Légende: † = pénicillines G et V, amoxicilline et ampicilline, ‡ = inclut les pénicillines mentionnées précédemment en plus de la cloxacilline et la pipéracilline, * = Le céfaclor est discontinué au Canada, **R1 100 %** = céphalosporine possédant une chaîne latérale R1 100 % identique avec celle de l’ampicilline ou de l’amoxicilline.

Figure 5. Risque de base d'allergie à une pénicilline dans la population en général par rapport aux risques de réaction croisée avec une autre BL chez un patient (adulte ou enfant) qui a une allergie CONFIRMÉE aux pénicillines selon la littérature scientifique.

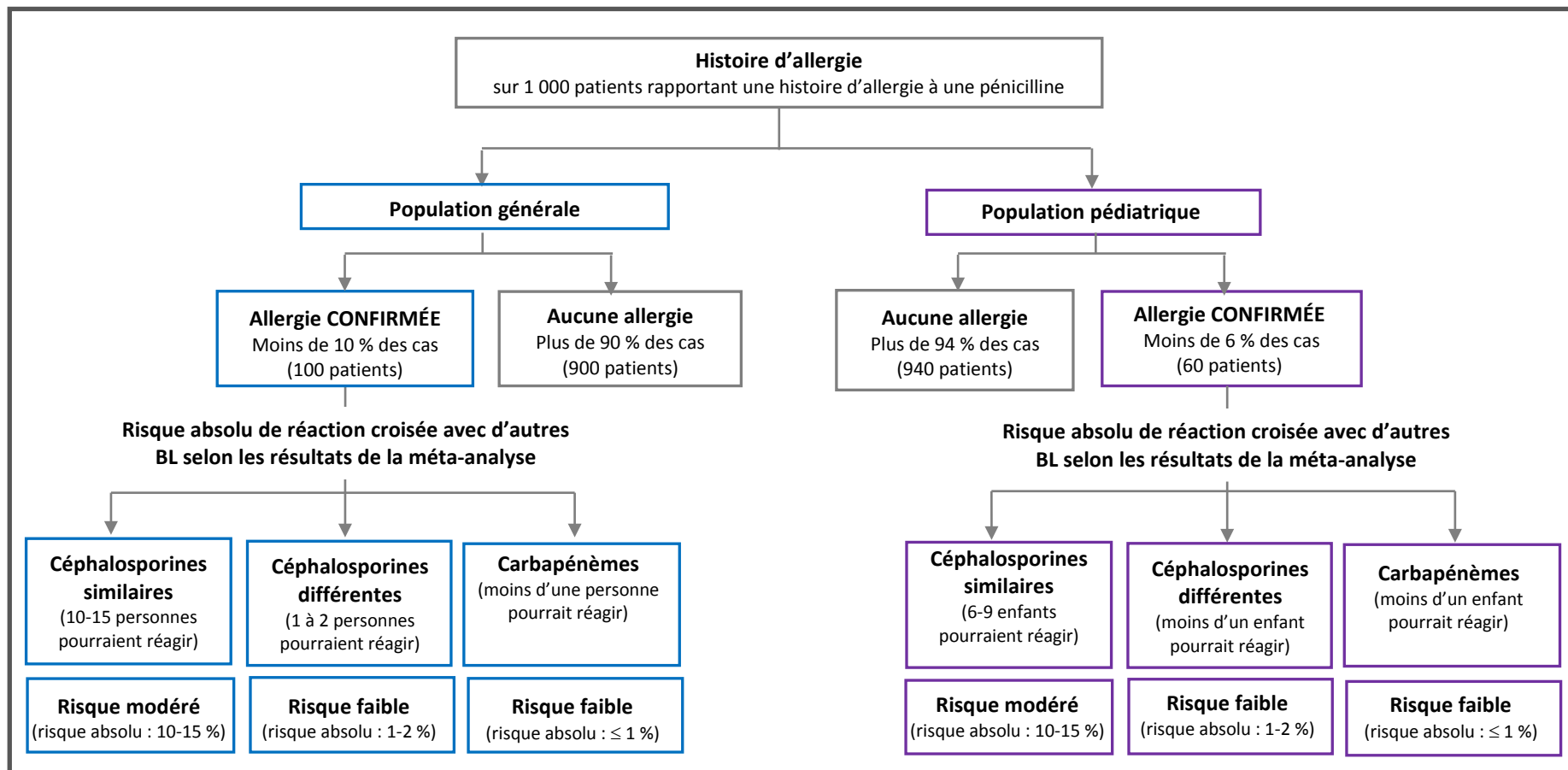


Figure 5. Sur 1 000 patients rapportant une histoire d'allergie à une pénicilline, moins de 100, soit moins de 10 % recevront un réel diagnostic d'allergie dans la population adulte. Selon les résultats de la revue systématique avec méta-analyse élaborée par l'INESSS, sur les 100 adultes qui auront une allergie **CONFIRMÉE** aux pénicillines, seulement 10 à 15 personnes pourraient réagir à une céphalosporine si celle-ci partage des propriétés structurales et physicochimiques similaires à la pénicilline incriminée (risque absolu : 10 à 15 %), 1 à 2 personnes pourraient réagir avec une céphalosporine, si celle-ci partage des propriétés différentes avec la pénicilline incriminée (risque absolu : 1 à 2 %) et moins d'une personne pourrait réagir à une carbapénème (risque absolu : ≤ 1 %). Il est à noter que la fréquence d'une réelle allergie aux pénicillines est encore moins élevée chez les enfants (moins de 6 %, selon les données publiées par Mill et ses collaborateurs).

4 PRÉCAUTIONS RELATIVES À L'ADMINISTRATION

4.1.1 Données scientifiques

Plusieurs lignes directrices et sociétés savantes ont émis des recommandations de manière à mieux encadrer la pratique relative à la réadministration d'une BL chez un patient qui a une allergie soupçonnée ou confirmée à un antibiotique de la classe des pénicillines.

American Academy of Allergy Asthma and Immunology (AAAAI)

Devant la suspicion d'une réaction de nature allergique, si l'histoire clinique est peu claire, les lignes directrices de l'AAAAI recommandent qu'un diagnostic de certitude soit d'abord posé à l'aide de tests cutanés aux pénicillines. Dans le contexte de l'initiative nationale de gestion des antibiotiques (*National antibiotic stewardship initiative*) récemment lancée aux États-Unis par le Président Obama, l'AAAAI encourage la réalisation plus répandue et routinière de tests cutanés chez les patients ayant des antécédents d'allergie à un antibiotique de la classe des pénicillines ou à une autre BL [AAAAI, 2016]. La majorité des recommandations élaborées par l'AAAAI s'adressent donc majoritairement aux professionnels œuvrant au sein des services spécialisés qui ont accès aux différents tests diagnostiques. Dans le cas où il est impossible de réaliser des tests cutanés, les lignes directrices proposent cependant certaines recommandations. Selon l'histoire clinique et le type de réaction initialement obtenue, les céphalosporines pourraient être administrées avec certaines précautions particulières.

- Selon l'AAAAI, les patients qui ont une histoire d'allergie lointaine (plus de 10 ans) ou des antécédents de réactions peu convaincantes (p.ex., une éruption cutanée floue survenue dans l'enfance) pourraient recevoir une céphalosporine de manière standard ou au moyen d'un test de provocation, selon le jugement du clinicien. En revanche, s'il existe une histoire convaincante d'allergie IgE-médiée à une pénicilline, peu importe la sévérité de la réaction initialement obtenue, les patients devraient systématiquement recevoir une céphalosporine au moyen d'un test de provocation, voire même subir une procédure de désensibilisation avant l'administration de l'antibiotique.
- Selon l'AAAAI, les patients allergiques à l'amoxicilline ou à l'ampicilline ne devraient pas recevoir une céphalosporine si celle-ci partage des chaînes latérales similaires avec l'aminopénicilline incriminée. Toutefois, s'il n'existe aucune autre option de traitement et qu'une céphalosporine possédant des chaînes latérales similaires doit absolument être utilisée, les lignes directrices recommandent d'effectuer un test de provocation sous surveillance hospitalière (applicable uniquement chez les personnes qui n'ont pas présenté de réaction retardée très sévère de type SJS / TEN, syndrome de DRESS ou AGEP).
- L'AAAAI émet également une recommandation concernant les patients qui ont des antécédents de réactions de type maladie sérique (*serum sickness like reaction*). Selon les lignes directrices américaines, bien que l'antibiotique incriminé (généralement le céfclor et dans une moindre mesure, le cefprozil) devrait être contre-indiqué, l'administration d'une autre BL pourrait être possible, mais sous certaines précautions.
- Chez les personnes aux prises avec une allergie CONFIRMÉE à un antibiotique de la classe des pénicillines, il serait également plus sécuritaire selon l'AAAAI, de réaliser un test

cutané avec la céphalosporine indiquée. Si le test cutané s'avère négatif, il est tout de même conseillé de faire preuve de prudence et d'administrer la céphalosporine au moyen un test de provocation.

- Chez les patients qui ont présenté des réactions retardées très sévères de type SJS / TEN, syndrome de DRESS ou AGEP, l'AAAAI recommande d'éviter toutes BL et d'utiliser une autre classe d'antibiotique.

En bout de ligne, peu importe la situation, le jugement clinique du professionnel est primordial et nécessaire afin d'évaluer soigneusement la balance entre les risques et les bénéfices. Dans tous les cas, l'organisme américain recommande d'engager le patient, la famille ou le représentant légal dans les discussions de manière à les informer des différentes options thérapeutiques possibles afin de prendre une décision partagée et éclairée dans les meilleurs intérêts du patient.

Société canadienne de pédiatrie

Selon les lignes directrices élaborées par la Société canadienne de pédiatrie (SCP) concernant le traitement de la pneumonie non compliquée [Le Saux et Robinson, 2015] et la prise en charge de l'otite moyenne aiguë [Le Saux et Robinson, 2016], il est possible de prescrire du céfuroxime, du cefprozil ou de la ceftriaxone aux patients qui ont des antécédents d'allergie à la pénicilline ou à l'amoxicilline. Cependant, si la réaction antérieure incluait l'apparition rapide d'une urticaire, d'un angioedème, d'une hypotension ou d'un bronchospasme, la SCP conseille de garder le patient en observation pendant 30 minutes après l'administration de la première dose de la céphalosporine dans un endroit où les professionnels pourront facilement avoir accès à de l'épinéphrine.

UptoDate®

D'autres ressources largement utilisées par plusieurs médecins, tel que UptoDate® [Solensky *et al.*, 2013], recommandent également de prendre en considération certaines précautions quant à l'administration d'une céphalosporine chez un patient qui a une allergie aux pénicillines. Dans le cas où les tests cutanés ne sont pas disponibles, le clinicien doit d'abord estimer, en fonction de l'histoire clinique rapportée par le patient et du temps écoulé depuis l'épisode dit allergique, la probabilité que la réaction antérieure ait été sévère ou IgE-médiée. Selon les données probantes rapportées par UptoDate®, les niveaux d'IgE spécifiques à la pénicilline diminueraient avec le temps. Les patients ayant eu une réaction lointaine (≥ 10 ans) seraient donc moins susceptibles d'être allergiques, au moment présent, à la pénicilline qui a causé la réaction initiale et par le fait même, moins enclins à réagir aux céphalosporines. De plus, parmi les patients ayant une allergie CONFIRMÉE à une pénicilline, une vaste majorité pourrait tolérer une céphalosporine, plus particulièrement si celle-ci partage une chaîne latérale différente de la pénicilline initialement incriminée. Selon UptoDate®, il est donc possible d'administrer une céphalosporine sans précaution particulière, aux patients ayant eu une réaction allergique à la pénicilline survenue il y a plus de 10 ans et dont les symptômes observés n'indiquaient pas une allergie IgE médiée, à condition que la pénicilline incriminée ne partage pas de chaînes latérales R1 identiques avec la céphalosporine indiquée pour l'infection en cause (voir l'annexe A pour consulter la recommandation originale).

Le tableau C3 de l'annexe C résume les principales recommandations élaborées par l'AAAAI, la SCP et UpToDate® concernant les précautions à prendre lors de l'administration d'une céphalosporine chez un patient allergique à un antibiotique de la classe des pénicillines.

4.1.2 Données contextuelles et expérientielles

Il est vrai que les allergies aux pénicillines posent problème à de nombreux cliniciens puisque le patient qui a une « étiquette allergique » se retrouve souvent privé de recevoir des antibiotiques efficaces en première intention. Dans l'ignorance de l'authenticité de ces allergies, la prescription ayant plus d'effets indésirables, peut s'avérer moins efficace et plus coûteuse. Selon les experts consultés, dans la pratique de tous les jours, un médecin par exemple sera cependant très réticent à prescrire de l'amoxicilline à un patient qui rapporte une histoire d'allergie à une pénicilline, et ce, pour plusieurs raisons. D'abord, le patient risque d'être trop craintif de prendre l'antibiotique une fois rendu à la maison, le pharmacien pourrait également décider de bloquer la prescription et le médecin s'exposerait ainsi inutilement à un risque de poursuite si jamais le patient réagissait.

Réactions sévères vs non sévères

Selon certains experts, les éléments les plus importants à prendre en considération lors de l'évaluation clinique d'un patient qui rapporte une histoire d'allergie à un antibiotique de la classe des pénicillines est de savoir si : 1) la réaction initialement obtenue était immédiate après administration de la première dose du traitement (ce qui est rare, mais indiquerait un risque d'anaphylaxie); et 2) si la réaction présentait des critères de gravité (p.ex., atteinte des organes, des muqueuses ou de l'état général du patient). En l'absence de ces deux conditions, le risque de récurrence associé à la réadministration d'une BL semblerait relativement faible.

Selon plusieurs experts consultés, il appert que la plupart des cliniciens qui font face à une histoire d'allergie possible aux pénicillines (mais non confirmée) sont beaucoup plus inquiets des risques de réactions sévères de type anaphylactique lors de la prise d'une autre BL (pénicilline ou céphalosporine) que de l'apparition de réactions cutanées retardées après quelques jours de traitement. Bien que le risque soit extrêmement faible, seuls des éléments cliniques à l'histoire du patient suggérant des antécédents de réaction anaphylactique nécessiteraient, selon certains experts, des précautions particulières lors de la réadministration d'une BL et justifieraient la nécessité d'effectuer un test de provocation sous surveillance hospitalière ou dans un contexte d'urgence.

Test de provocation et administration sous supervision

Plusieurs professionnels consultés doutent également de l'applicabilité de certaines des recommandations initialement proposées par l'INESSS concernant entre autres la réalisation des tests de provocation en première ligne en ce qui a trait aux antécédents de réaction IgE-médiée ou à l'administration de la première dose en observation. En effet, il est peu probable que les médecins donnent la première dose sous supervision avec une heure d'observation puisqu'en pratique, le patient doit souvent se déplacer pour aller chercher sa prescription à la pharmacie. L'administration de la première dose sous supervision impliquerait donc au patient de rester à la pharmacie pendant une période d'environ 1 heure ou de retourner à la clinique pour recevoir la première dose de son antibiotique, ce qui complexifierait davantage le processus et représenterait selon plusieurs, un frein et un enjeu majeur quant à l'applicabilité de certaines des recommandations. Étant beaucoup plus contraignants encore, peu de médecins ou d'infirmières procéderont à des tests de provocation en raison du manque de temps, de formation du personnel, ou encore du manque de ressources disponibles ou du matériel nécessaire de réanimation dans les différents milieux de soin. Seuls certains milieux de soins (p.ex., GMF, CLSC ou centre ambulatoire) auront accès aux ressources nécessaires afin de mettre

ce genre de procédure en application. L'aspect de la décision partagée et du consentement éclairé devrait, selon plusieurs, être davantage mis de l'avant. Il est effectivement très important d'expliquer le risque au patient lors de la réadministration d'une nouvelle BL, même si celui-ci reste relativement faible. En contrepartie, l'impact et les désavantages reliés à la prescription d'un antibiotique de remplacement à plus large spectre doivent également être pris en considération et discutés avec le patient. En fin de compte, peu importe la décision et la réaction du patient suivant la prise d'une nouvelle BL, il est important de noter la réaction observée dans le dossier médical.

Population pédiatrique

Selon la majorité des infectiologues et allergologues pédiatres consultés, il est également primordial d'apporter certaines précisions aux recommandations initialement élaborées concernant les allergies aux antibiotiques dans la population pédiatrique. Chez les enfants, beaucoup d'histoires sont rapportées, mais heureusement, très peu de cas sont confirmés et encore moins des cas de réactions sévères. En effet, la majorité des réactions observées sous antibiothérapie sont des réactions cutanées non sévères et peuvent, dans la majorité des cas, être reliées à un contexte de maladies infectieuses ou inflammatoires pour lesquelles la BL a été prescrite. Selon l'expérience clinique des experts pédiatres consultés, les réactions anaphylactiques chez les enfants quant aux pénicillines restent exceptionnelles. Le risque et le désagrément d'obtenir une éruption cutanée non sévère après quelques jours de traitement serait en fait beaucoup plus acceptable (car souvent non allergique) en pédiatrie que celui associé à un traitement inadéquat d'une infection en cours. De ce fait, l'utilisation du cefprozil chez un enfant qui a une allergie soupçonnée aux pénicillines semble donc pour plusieurs, un choix judicieux pour traiter une infection en cours, puisqu'il semble en général être très bien toléré. Selon la majorité des pédiatres consultés, plusieurs nuances doivent être apportées quant aux précautions à prendre en considération lors de l'administration d'une BL chez un enfant qui a une histoire d'allergie à une pénicilline de manière à mieux refléter les causes de diagnostic différentiel qui sont beaucoup plus nombreuses dans la population pédiatrique.

La prise en charge des enfants ayant eu des symptômes qui s'apparentent à ceux observés dans la maladie sérique lors d'un traitement avec un antibiotique de la classe des pénicillines reste délicate pour plusieurs cliniciens non spécialisés en allergologie. Plusieurs éviteraient de réadministrer une BL et auraient tendance à recommander le patient pour une consultation en allergologie, craignant que la réaction initiale soit une forme atténuée de la véritable maladie sérique qui risquerait de devenir plus sévère suivant une réadministration. Cependant, selon les allergologues du Comité consultatif, bien que l'antibiotique incriminé devrait être contre-indiqué, l'administration d'une autre BL pourrait être possible, mais avec certaines précautions. Dans tous les cas, la première dose devrait être administrée sous surveillance médicale. Le patient doit également être avisé du risque de récurrence qui pourrait survenir après quelques jours d'utilisation de l'antibiotique. Il est également primordial de bien documenter au dossier du patient la réaction obtenue lors de la réadministration de la nouvelle BL ou de recommander le patient en allergologie en cas de doute afin que le diagnostic de maladie sérique soit confirmé ou écarté, le cas échéant, de manière à pouvoir éventuellement retirer l'étiquette allergique dans le dossier du patient.

MODIFICATIONS APPORTÉES À L'OUTIL

Les modalités d'administration des différentes BL ont été retravaillées et des précisions ont été ajoutées concernant, entre autres, les antécédents de réactions immédiates, les réactions non sévères récentes chez l'adulte ainsi que les réactions cutanées et la maladie sérique chez les enfants (souvent non allergiques). La collaboration interprofessionnelle a également été mise de l'avant afin d'engager davantage les différents membres de l'équipe médicale tout au long du processus d'évaluation ou lors de la réadministration de la nouvelle BL.

Le tableau 5 de la section 6.1 fait état des nouvelles recommandations cliniques concernant le choix de l'antibiothérapie chez un patient allergique aux pénicillines lorsqu'il est impossible de consulter un allergologue.

5 MODIFICATIONS DES RECOMMANDATIONS ET DU CONTENU DE L'OUTIL

5.1 Recommandations cliniques

À la lumière des commentaires recueillis lors de la consultation élargie, certaines des recommandations cliniques initialement proposées par l'INESSS ont été modifiées et ajustées. Les modifications ont été apportées de manière à pouvoir intégrer le plus possible le savoir expérientiel récolté au fil des échanges avec les différentes parties prenantes concernées tout en respectant les données sur les risques de réactions croisées issues de la méta-analyse réalisée par l'INESSS et toujours dans le but d'émettre des recommandations sécuritaires destinées aux professionnels de la première ligne non spécialisés en allergologie.

Exposé justificatif

Selon l'ensemble des lignes directrices consultées, tout élément de l'histoire clinique suggérant la possibilité d'une réaction immédiate ou retardée sévère nécessite un niveau supplémentaire de vigilance lors de la réadministration d'une BL. Selon l'AAAAI, le risque de réactivité croisée entre une pénicilline et une céphalosporine est d'environ 2 % (toutes céphalosporines confondues). Ce chiffre serait toutefois plus élevé si les deux BL possèdent des chaînes latérales R1 identiques ou similaires, d'où l'importance d'avoir une démarche structurée dans la prise en charge d'un patient allergique à ce type d'antibiotique. Selon la majorité des lignes directrices consultées, chez les patients allergiques à l'amoxicilline ou à l'ampicilline, l'administration d'une céphalosporine qui partage des chaînes latérales similaires avec l'aminopénicilline incriminée devrait se faire avec certaines précautions. Peu importe la situation, le jugement clinique du professionnel est primordial et nécessaire afin d'évaluer la balance entre les risques et les bénéfices.

Selon les données probantes de la littérature, à ce jour, aucune donnée publiée ne permet de remettre en question les recommandations élaborées par les différents organismes ou sociétés savantes comme l'AAAAI qui font autorité dans le domaine et qui recommandent d'éviter les céphalosporines possédant des chaînes latérales R1 identiques telles que le céfadroxil, le cefprozil et la céftrizine chez les patients avec une allergie à l'amoxicilline.

Selon les résultats obtenus lors de la méta-analyse réalisée par l'INESSS, le risque de réaction croisée entre une pénicilline et une céphalosporine serait plus élevé si les deux BL possèdent des similarités physicochimiques et structurales, notamment au niveau des chaînes latérales R1. Des similitudes structurales (chaîne latérale R1 100 % identique) et physicochimiques ont été identifiées par modélisation moléculaire entre le cefprozil et l'amoxicilline ainsi qu'avec d'autres céphalosporines pour lesquelles des cas de réactions croisées avec l'amoxicilline ont été rapportés dans la littérature (céfadroxil, céphalexine et céfclor). Aucune donnée de la méta-analyse n'a pu être obtenue pour le cefprozil en raison du manque de données probantes dans les études sélectionnées.

Selon l'expérience des différentes parties prenantes, très peu de réactions allergiques sont confirmées chez les patients qui rapportent une histoire d'allergie à une pénicilline. La fréquence d'une réelle allergie est encore moins élevée chez les enfants. Les réactions de type maladie sérique et les réactions cutanées qui apparaissent chez les enfants sous antibiothérapie sont

généralement non allergiques et peuvent être d'origine virale. Le risque de faire une réaction anaphylactique suivant la prise d'une pénicilline est très faible. Bien que certaines réactions retardées cutanées non sévères aient été rapportées par certains experts consultés, le cefprozil semble en général être bien toléré chez un enfant qui a des antécédents de réaction allergique non sévère à une pénicilline. Le patient, la famille ou le représentant légal devraient davantage être engagés dans les discussions de manière à être informés des différentes options thérapeutiques possibles afin de prendre une décision partagée et éclairée dans les meilleurs intérêts du patient.

Selon le contexte de soins de santé au Québec, l'exécution de tests de provocation n'est pas un acte réservé aux allergologues. Les tests de provocation pourraient être davantage réalisés en première ligne dans les milieux de soins dotés d'un équipement de réanimation, selon la situation clinique, le niveau de confort du professionnel et en fonction d'un protocole bien précis. Afin d'effectuer les tests de provocation, le personnel devrait avoir été formé au préalable pour prendre en charge des manifestations susceptibles de survenir pendant le test, y compris pour débiter la réanimation. L'administration de la première dose sous observation dans certaines situations cliniques pourrait se faire sous la supervision d'un professionnel de la santé autre que le médecin traitant dans un endroit où les professionnels pourront facilement avoir accès à de l'épinéphrine (p.ex., sous la surveillance d'un pharmacien directement à la pharmacie communautaire ou une infirmière dans une clinique médicale ou un GMF).

Tableau 2. Modifications apportées aux recommandations cliniques initialement proposées concernant le choix de l'antibiothérapie chez un patient allergique aux pénicillines lorsqu'il est impossible de consulter un allergologue

Réactions allergiques immédiates ou retardées, NON SÉVÈRES vis-à-vis d'une pénicilline
<p>En présence d'une :</p> <ol style="list-style-type: none"> d'une floue ou peu convaincante rapportée par le patient ou la famille, peu importe l'ancienneté de l'histoire ; <i>ou</i> d'une réaction non sévère telle qu'une atteinte cutanée isolée (p. ex., éruption maculopapuleuse (EMP), urticaire et/ou angioœdème) survenue dans l'enfance ou à l'âge adulte (lointaine : ≥ 10 ans) <p><u>JE PRESCRIS DE FAÇON SÉCURITAIRE</u></p> <p>Céphalosporines similaires (céfadroxil, céphalexine, cefprozil, céfoxitine, céfaclor) : uniquement si les antécédents d'allergie ne suggèrent pas de réaction immédiate. En cas de doute quant à la possibilité d'une réaction immédiate, une période d'observation d'une heure après l'administration de la 1^{re} dose, sous la supervision d'un professionnel de la santé, pourrait être conseillée, selon le jugement du clinicien.</p> <p>Céphalosporines différentes (céfazoline, céfuroxime, céfotaxime, ceftazidime, céfixime, ceftriaxone céfépime), administration sans précaution particulière en fonction de l'histoire de la réaction et du confort du clinicien, du patient ou de la famille q au très faible risque occasionné.</p> <p>Carbapénèmes : administration sans précaution particulière en fonction de l'histoire de la réaction et du confort du clinicien, du patient ou de la famille quant au très faible risque encouru (utiliser avec parcimonie compte tenu de l'augmentation de la prévalence des entérobactéries productrices de carbapénèmases).</p>

JE PRESCRIS AVEC PRUDENCE

Pénicillines (y compris les aminopénicillines), la 1^{re} dose devrait toujours être administrée sous surveillance médicale.

Mise en garde:

- S'il y a chez le patient des antécédents de **réactions immédiates**, un test de provocation devrait être réalisé.
- S'il y a chez le patient des antécédents de **réactions retardées**, le patient doit être avisé du risque de récurrence qui pourrait survenir après quelques jours d'utilisation de l'antibiotique.

Réactions allergiques immédiates ou retardées, SÉVÈRES vis-à-vis d'une pénicilline

En présence :

1. d'une réaction non sévère récente survenue à l'âge adulte telle qu'une atteinte cutanée isolée (p. ex., éruption maculopapuleuse (EMP), urticaire et/ou angioœdème) ; *ou*
2. d'une anaphylaxie sans choc ou intubation ; *ou*
3. d'une réaction retardée cutanée sévère accompagnée d'un des critères de gravité suivants : desquamation, pustules, vésicules, purpura avec fièvre ou arthralgie, mais **sans** DRESS, SJS/TEN ou AGEP (sans distinction pour l'ancienneté de la réaction) ; *ou*
4. d'une maladie sérique ; *ou*
5. d'une allergie aux pénicillines qui a été confirmée par un test cutané ou un test de provocation, peu importe la sévérité de la réaction antérieure (excluant les réactions très sévères), sans confirmation d'allergie croisée aux autres BL et sans recommandations thérapeutiques précisées par un allergologue.

JE PRESCRIS AVEC PRUDENCE

Céphalosporines SIMILAIRES (céfadroxil, céphalexine, cefprozil, céfoxitine, céfclor) : uniquement pour les cas d'antécédents de réactions non sévères récentes chez l'adulte OU pour les réactions de type maladie sérique chez l'enfant.

Céphalosporines DIFFÉRENTES (céfazoline, céfuroxime, cefotaxime, ceftazidime, cefixime, ceftriaxone, céfépime).

Carbapénèmes : utiliser avec parcimonie compte tenu de l'augmentation de la prévalence des entérobactéries productrices de carbapénémases.

Mise en garde: Dans tous les cas (céphalosporines similaires, différentes ou carbapénèmes), la 1^{re} dose devrait toujours être administrée sous surveillance médicale:

- S'il y a chez le patient des antécédents de réactions immédiates, un test de provocation devrait être réalisé.
- S'il y a chez le patient des antécédents de réactions retardées, le patient ou sa famille doivent être

avisés du risque de récurrence possible dans les jours suivant l'utilisation de l'antibiotique.

J'ÉVITE DE PRESCRIRE

Pénicillines (y compris les aminopénicillines)

Céphalosporines SIMILAIRES (céfadroxil, céphalexine, cefprozil, céfoxitine, céfaclor) : pour toute autre situation clinique (exception faite des cas d'antécédents de réactions non-sévères récentes chez l'adulte OU de réactions de type maladie sérique chez l'enfant, comme il en a été fait mention ci-dessus).

Réactions allergiques immédiates ou retardées, TRÈS SÉVÈRES vis-à-vis d'une pénicilline

Sans distinction pour l'ancienneté de l'histoire allergique, en présence :

1. d'un choc anaphylactique avec ou sans intubation ; *ou*
2. d'une réaction retardée telle que l'anémie hémolytique, des atteintes hépatiques ou rénale ; *ou*
3. d'un syndrome de type SJS / TEN, DRESS ou AGEP.

J'ÉVITE DE PRESCRIRE

Il est recommandé d'éviter toute BL et de privilégier un antibiotique d'une autre classe. Dans la mesure où il y aurait une indication forte d'une BL pour l'infection en cause, il est conseillé d'orienter le patient vers les services spécialisés (immunologie / allergologie et/ou infectiologie) pour une consultation plus approfondie.

5.2 Outils d'aide à la décision

Certains des outils d'aide à la décision initialement proposés par l'INESSS ont été modifiés et ajustés de manière à pouvoir mieux répondre aux commentaires et préoccupations recueillis lors de la consultation élargie ainsi qu'au fil des échanges avec les différentes parties prenantes concernées.

Tableau 3. Modifications apportées aux outils d'aide à la décision initialement proposés

Généralités	
Forme de l'outil	<p>Trois des outils initialement publiés sur le site Web de l'INESSS, dont l'algorithme décisionnel, le processus d'aide au diagnostic et l'aide-mémoire, ont été combinés en un seul document.</p> <p>La nouvelle version de l'outil d'aide à la décision principal tient sur deux pages et sera désormais un outil interactif dynamique qui permettra deux niveaux de lecture, soit : 1) un niveau de lecture rapide avec une série de questions et des mises en garde importantes qui permettront de guider les professionnels dans leur évaluation clinique ainsi que dans leur prise de décision et/ou ; 2) un niveau de lecture plus approfondi pour les professionnels qui désirent avoir plus d'information.</p> <p>Ainsi, l'algorithme décisionnel fait désormais partie d'un processus clinique</p>

	global où il a été mis davantage en contexte avec les différents éléments importants de l'anamnèse.
Contenu	<p>1. La page couverture contient désormais plusieurs questions qui permettront de guider les professionnels dans leur évaluation clinique ainsi que dans leur prise de décision. Tous les mots soulignés seront cliquables et permettront aux usagers de voyager à travers le document et d'avoir recours à davantage d'informations au besoin. L'information supplémentaire qui est présentée à travers l'outil interactif a été regroupée dans différents encadrés selon la nature de l'information à véhiculer (p.ex., "vérifier si...", "Rappeler vous que..." ou "Ce que vous devez savoir sur...").</p> <p>2. Le verso de la page contient l'algorithme décisionnel modifié ainsi qu'un lien qui permettra aux usagers d'accéder à des exemples de cas cliniques illustrant les différentes situations présentées à travers l'algorithme.</p>
Risque de base des allergies aux pénicillines dans la population générale vs pédiatrique	Le rappel d'informations importantes concernant le risque de base des allergies aux pénicillines ainsi que les particularités des allergies médicamenteuses dans la population pédiatrique ont été ajoutées tout au long du processus clinique ainsi que dans l'algorithme décisionnel lui-même afin de mieux refléter la réalité quant au faible risque d'allergie aux pénicillines dans la population en général et d'identifier les causes de diagnostic différentiel plus fréquentes dans la population pédiatrique.
Algorithme décisionnel	
Manifestations cliniques	Les différentes manifestations cliniques et symptômes présentés dans l'algorithme ont été regroupés en fonction des réactions immédiates et retardées afin d'en faciliter la classification.
	L'angioœdème a également été ajouté dans les réactions non sévères puisqu'il est un des symptômes les plus fréquemment rapportés par les patients.
Population pédiatrique	Une catégorie «réactions survenues dans l'enfance» a été ajoutée afin de mieux cibler la population pédiatrique. Une note de bas de page associée à cette catégorie a également été insérée afin de rappeler aux professionnels que les allergies aux pénicillines sont souvent surestimées chez les enfants puisque contrairement aux adultes, les réactions de type maladie sérique (<i>serum sickness like reaction</i>) et les réactions cutanées qui apparaissent sous antibiothérapie (p. ex., amoxicilline) sont généralement (95 %) non allergiques et que la plupart peuvent être d'origine virale.

Réactions croisées avec les autres BL	<p>La nomenclature initialement utilisée pour catégoriser les céphalosporines selon leur risque de réaction croisée avec les pénicillines (élevé ou faible) a été remplacée par une classification plus simple et souvent utilisée dans les lignes directrices (p.ex., celles de l'AAAAI) et dans plusieurs articles scientifiques qui servent de référence dans le domaine. Ce type de classification (similaires vs différentes) est davantage basé sur la similitude des chaînes latérales R1 entre les pénicillines et les céphalosporines (voir la figure 4 du présent document).</p>
	<p>Les pourcentages de risques absolus de réaction croisée initialement fournis dans l'algorithme ont été retirés de manière à simplifier la lecture et à éviter toute confusion possible. Les risques de réactions croisées ont plutôt été présentés sous une représentation graphique de manière à mieux refléter la réalité quant au faible risque d'allergie aux pénicillines dans la population en général.</p>
Modalités d'administration des autres BL	<p>Les légendes associées aux modalités d'administration des différentes BL ont été retravaillées et des précisions ont été ajoutées concernant les antécédents de réactions immédiates, les réactions non sévères récentes chez l'adulte ainsi que les réactions cutanées et les réactions de type maladie sérique fréquemment retrouvés chez les enfants sous antibiothérapie.</p>
	<p>Les légendes ont également été intégrées directement dans l'algorithme sous forme de boîtes de décision afin de rendre l'information plus rapidement accessible et d'en faciliter la lecture.</p>
	<p>Les couleurs des encadrés associés aux modes d'administration des différentes BL et initialement présentés dans l'algorithme c'est-à-dire, rouge, jaune et vert, et ont été modifiées et remplacées par les couleurs préalablement choisies pour l'outil interactif.</p>

6 CONCLUSION

Ce présent addenda avait comme principal objectif de répondre aux commentaires reçus suivant la publication de l'[Avis sur la standardisation des pratiques relatives aux allergies aux pénicillines](#) afin de donner suite aux différents enjeux soulevés et d'éviter, dans la mesure du possible, les mauvaises interprétations des informations fournies dans les outils initialement parus. À la lumière des commentaires recueillis lors de la consultation élargie, certaines des recommandations cliniques initialement proposées par l'INESSS ont été modifiées et l'algorithme décisionnel a été ajusté pour mieux refléter le contexte québécois.

Avec les modifications apportées aux recommandations cliniques ainsi qu'aux outils d'aide à la décision, l'INESSS croit avoir répondu de manière judicieuse à la majorité des commentaires et enjeux soulevés. Suivant la publication de cette mise à jour, les professionnels de la santé non spécialisés en allergologie devraient être en mesure de mieux gérer les risques afin d'améliorer la prise en charge des patients en première ligne et de leur permettre d'avoir recours à des antibiotiques plus efficaces. Les recommandations cliniques modifiées et l'algorithme décisionnel amélioré pourront fournir aux différents professionnels de la santé des repères plus précis pour évaluer les précautions à prendre en cas d'allergie soupçonnée chez les enfants et éviter l'exclusion non justifiée de certaines BL.

Toutefois, selon plusieurs experts consultés, il y aurait non seulement des lacunes concernant le diagnostic d'une allergie, au Québec, mais également une problématique reliée au diagnostic de certaines infections courantes chez les enfants, augmentant ainsi le nombre de prescriptions d'antibiotiques de la classe des pénicillines parfois inutiles. Le risque de poser à tort un diagnostic d'allergie est également augmenté à la suite de l'apparition d'une éruption cutanée sous antibiothérapie, qui serait dans la majorité des cas, plutôt liée au contexte de maladies infectieuses ou inflammatoires pour lesquelles la BL a été prescrite. L'absence de recommandations canadiennes officielles particulièrement en médecine générale concernant les allergies médicamenteuses et la formation théorique jugée souvent insuffisante pour l'ensemble des professionnels de la santé non-experts dans le domaine de l'allergologie médicamenteuse ne permettraient donc pas aux omnipraticiens, aux pharmaciens et aux autres professionnels de première ligne d'assurer une prise en charge optimale des patients quant à ce problème de santé.

À la lumière des commentaires recueillis lors de la consultation élargie, il serait avantageux que les ordres, fédérations et associations professionnels promeuvent l'appropriation et l'utilisation des outils élaborés par l'INESSS par l'intermédiaire des moyens de diffusion usuels et au sein des activités de formation continue. Les facultés de médecine, de pharmacie, de soins infirmiers et de médecine dentaire devraient également encourager les enseignants responsables des cours portant sur les allergies médicamenteuses ou le traitement / la prévention d'infections nécessitant l'usage d'une bêta-lactamine à intégrer dans leur plan de cours les outils d'aide à la pratique élaborés par l'INESSS.

ANNEXE A

Participants à la consultation élargie⁶ (autre que les membres du comité consultatif)

Cybèle Bergeron, M.D., FRCPC, pédiatre-infectiologue, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke (Québec).

Luc Bergeron, B. Pharm, pharmacien et professeur de clinique, Centre hospitalier universitaire de Québec – Université Laval, Québec (Québec).

François Boucher, M.D., FRCPC, pédiatre-infectiologue, Centre hospitalier universitaire de Québec – Université Laval, Québec (Québec). *Participation à la rencontre initiale.*

Michel Cauchon, M.D., médecin de famille, unité de médecine familiale Maizerets; professeur titulaire, Faculté de médecine, Département de médecine familiale et de médecine d'urgence, Université Laval

Sylvain Couture, M.D., médecin de famille, en cabinet (Québec).

Jean-Philippe Drolet, M.D., FRCPC, allergologue-immunologue, pédiatre, Centre hospitalier universitaire de Québec – Université Laval, Québec (Québec).

Rémi Gagnon, M. D., FRCPC, allergologue - immunologue et chef du service d'allergie et d'immunologie à la clinique du Centre hospitalier universitaire de Québec, Université Laval, Québec (Québec); président de l'association des allergologues et immunologues du Québec (AAIQ).

Dany Harvey, M. D., CSPQ, FRCPC, pédiatre, Centre Intégré Universitaire de Santé et de Services Sociaux du Saguenay-Lac St-Jean, Hôpital Alma (Québec).

Allison Kukhta, M. D., FRCPC, allergologue-immunologue, pédiatre, Centre de santé et de services sociaux de la Vallée-de-l'Or, Val-d'Or (Québec).

Marc Lebel, M.D., FRCPC, pédiatre-infectiologue au CHU de Sainte-Justine et professeur agrégé de clinique, Département de pédiatrie, Université de Montréal, Montréal (Québec).

Chantal Lemire, M.D., FRCPC, allergologue - immunologue clinique pédiatrique, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie - Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke (Québec).

Nicole Le Saux, M.D., FRCPC, pédiatre-infectiologue, Children's Hospital of Eastern Ontario (CHEO) Research Institute Associate Professor, Faculty of Medicine, University of Ottawa, Ottawa (Ontario).

Pierre-Claude Poulin, M.D. FRCPC, pédiatre, Centre Intégré de Santé et Services Sociaux de Chaudière-Appalaches, secteur Beauce, St-Georges (Québec).

Audrey Vachon, B. Pharm, M. Sc., pharmacienne, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Québec (Québec); professeure clinique, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec).

⁶ La consultation élargie a consisté en une rencontre et s'est poursuivie avec une série d'échanges courriels.

ANNEXE B

Tableau B1. Différences entre la méta-analyse sur les risques de réactions croisées entre bêta-lactamines de Pichichero et Casey, 2007, et celle de l'INESSS, 2017

Caractéristiques	Pichichero et Casey, 2007	INESSS, 2017
Type de données	Agrégées	Individuelles et agrégées
Allergie aux pénicillines	Histoire d'allergie + Allergie confirmée (par test cutané)	Allergie confirmée uniquement (par test cutané ou test de provocation)
Évaluation des réactions croisées avec autres BL	Méthode non mentionnée	Test cutané ou de provocation
	Céphalosporines, n = 5	Céphalosporines, n = 15 Carbapénèmes, n = 3
Période couvrant la sélection des études	1966-2005	1980 ⁷ -2016
Analyses effectuées	Calcul du risque relatif par : <ul style="list-style-type: none"> • céphalosporine • génération 	Calcul du risque absolu par : <ul style="list-style-type: none"> • céphalosporine ou carbapénème • ressemblance des chaînes latérales R1 et des propriétés physicochimiques⁸ • type d'allergie (type I vs type IV) • génération²
Qualité des études, biais de publication et hétérogénéité	Évaluation non mentionnée	Évaluation faite

⁷ **1980** : seuls les articles publiés après 1980 ont été sélectionnés afin d'éviter une surestimation du risque de réaction croisée reliée à la contamination des céphalosporines par des traces de pénicilline, attribuable au processus de fabrication utilisé à l'époque.

⁸ S'applique uniquement aux céphalosporines.

ANNEXE C

Tableau C1. Recommandation clinique tirée de l'AAAAI concernant l'administration possible des céphalosporines chez un patient allergique à l'amoxicilline.

Summary Statement 104: *Patients allergic to amoxicillin should avoid cephalosporins with identical R-group side chains (cefadroxil, cefprozil, cefatrizine) or receive them via rapid induction of drug tolerance" (Grade C)⁹.*

Tableau C2. Recommandation clinique tirée de UpToDate[®] concernant l'administration possible des céphalosporines chez un patient allergique aux pénicillines.

If skin testing is not available, the clinician must estimate the chances of a serious IgE mediated reaction to a cephalosporin based on the clinical history and time elapsed since the penicillin reaction. Thus, we suggest the following approach¹⁰:

1. The patient is at lower risk for reacting to a cephalosporin if the reaction to penicillin occurred more than 10 years ago, and the symptoms involved were not suggestive of an IgE mediated allergy.

- ***Such patients can simply be given the cephalosporin normally, provided the penicillin and cephalosporin in question do not share identical side chains (ex. amoxicillin and cefadroxil, cefprozil or cefatrizine).***

2. The patient is at greater risk for reacting to a cephalosporin if the reaction to penicillin occurred within the past 10 years, and/or if the symptoms involved were consistent with an IgE-mediated reaction.

- ***Such patients may be given a cephalosporin (with a dissimilar side chain) via graded challenge.***

3. Patients whose penicillin reactions were consistent with anaphylaxis are also at higher risk for reacting to cephalosporins, since they are more likely to still be penicillin allergic when treated with cephalosporins.

- ***Therefore, such patients should be given cephalosporins with dissimilar side chains either via graded challenge or via rapid desensitization.***

⁹ Tiré de Joint Task Force on Practice Parameters, 2010.

¹⁰ Tiré de Solensky *et al.*, 2013.

Tableau C3. Résumé des principales recommandations relatives aux précautions à prendre lors de l'administration d'une céphalosporine chez un patient qui a une allergie (soupçonnée ou confirmée) à un antibiotique de la classe des pénicillines.

	AAAAI	SCP	UptoDate®
Antécédents de réaction immédiate (IgE-médiée)	Administration d'une céphalosporine par un test de provocation, peu importe la sévérité de la réaction initialement observée	Administration d'une céphalosporine de 2 ^e ou 3 ^e génération possible. Période d'observation suggérée de 30 minutes après la prise de la 1 ^{re} dose.	Administration d'une céphalosporine possédant des chaînes latérales différentes de la pénicilline incriminée par un test de provocation et désensibilisation pour les cas d'antécédents de réaction anaphylactique.
Antécédent de réaction peu convaincante ou lointaine (≥ 10 ans)	Administration d'une céphalosporine selon le jugement du clinicien (sans précaution particulière ou via un test de provocation)	s.o	Administration d'une céphalosporine sans précaution particulière si la pénicilline incriminée ne partage pas des chaînes latérales R1 identiques avec la céphalosporine indiquée pour l'infection en cause.
Antécédents de réactions retardées sévères (SJS / TEN, DRESS, AGEP)	Éviter toutes BL et administrer une autre classe d'antibiotique	s.o	s.o
Allergie CONFIRMÉE aux pénicillines	Effectuer un test cutané avec la céphalosporine indiquée avant l'administration ou administration via test de provocation si test cutané n'est pas disponible	s.o	Administrer idéalement un antibiotique autre qu'un BL ou administrer une céphalosporine par un test de provocation ou désensibilisation.
Administration des céphalosporines avec chaînes latérales similaires	À éviter ou administrer par un test de provocation selon le type de réaction initialement observée	s.o	À éviter ou administrer par un test de provocation selon le type de réaction initialement observée.

Légende : AAAAI : *American Academy of Asthma, Allergy and Immunology*, AGEP: *acute generalized exanthematous pustulosis*, BL : bêta-lactamine, DRESS : *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, SCP : Société canadienne de pédiatrie, SJS : *Stevens-Johnson syndrome*, s.o : sans objet, TEN : *toxic epidermal necrolysis*.

RÉFÉRENCES

- American Academy of Allergy Asthma and Immunology (AAAAI). Penicillin allergy testing should be performed routinely in patients with self-reported penicillin allergy. AAAAI Position Statement. Milwaukee, WI : AAAAI; 2016. Disponible à : <http://www.aaaai.org/Aaaai/media/MediaLibrary/PDF%20Documents/Practice%20and%20Parameters/Penicillian-Allergy-Testing-Febrary-17.pdf>.
- Depestele J, Piet GJ, Robinson L, Polet H, Vincx M. Assessment of technical mitigation measures in the ecosystem approach to fisheries management. *Commun Agric Appl Biol Sci* 2008;73(1):123-6.
- Gruchalla RS et Pirmohamed M. Clinical practice. Antibiotic allergy. *N Engl J Med* 2006;354(6):601-9.
- Joint Task Force on Practice Parameters. Drug allergy: An updated practice parameter. Joint Task Force on Practice Parameters: American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI); American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI); Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105(4):259-73.e78.
- Le Saux N et Robinson JL. La prise en charge de l'otite moyenne aiguë chez les enfants de six mois et plus. *Paediatr Child Health* 2016;21(1):45-50.
- Le Saux N et Robinson JL. La pneumonie non compliquée chez les enfants et les adolescents canadiens en santé : points de pratique sur la prise en charge. *Paediatr Child Health* 2015;20(8):446-50.
- Macy E et Ngor EW. Safely diagnosing clinically significant penicillin allergy using only penicilloyl-poly-lysine, penicillin, and oral amoxicillin. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1(3):258-63.
- Martin J et Abbott G. Serum sickness like illness and antimicrobials in children. *N Z Med J* 1995;108(997):123-4.
- Mill C, Primeau MN, Medoff E, Lejtenyi C, O'Keefe A, Netchiporouk E, et al. Assessing the diagnostic properties of a graded oral provocation challenge for the diagnosis of immediate and nonimmediate reactions to amoxicillin in children. *JAMA Pediatr* 2016;170(6):e160033.
- Organisation mondiale de la Santé (OMS). Selon une nouvelle enquête réalisée en Europe par l'OMS, les pharmaciens jouent un rôle déterminant dans la lutte contre la résistance aux antibiotiques. Communiqué de presse. Copenhague, Danemark : Bureau régional de l'OMS pour l'Europe; 2014. Disponible à : http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/263148/Press-release,-Pharmacists-have-decisive-role-in-combating-antibiotic-resistance,-says-new-WHO-European-survey-Fre.pdf?ua=1.
- Picard M, Bégin P, Bouchard H, Cloutier J, Lacombe-Barrios J, Paradis J, et al. Treatment of patients with a history of penicillin allergy in a large tertiary-care academic hospital. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1(3):252-7.
- Pichichero ME et Casey JR. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136(3):340-7.

Pichichero ME et Zagursky R. Penicillin and cephalosporin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112(5):404-12.

Ponvert C, Perrin Y, Bados-Albiero A, Le Bourgeois M, Karila C, Delacourt C, et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: Results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22(4):411-8.

Rudolph AH et Price EV. Penicillin reactions among patients in venereal disease clinics. A national survey. *JAMA* 1973;223(5):499-501.

Solensky R, Adkinson NF Jr, Feldweg AM. Penicillin-allergic patients: Use of cephalosporins, carbapenems, and monobactams [site Web]. Waltham, MA : UpToDate®, Wolters Kluwer; 2013. Disponible à : http://ultra-medica.net/Uptodate21.6/contents/UTD.htm?15/19/15672?source=see_link#H11.