



Québec
Pharmacie

La référence en formation continue

Avril - mai 2017 | vol. 64 | n° 2

Mise à jour: hypersensibilité aux β -lactamines



Interaction entre la triamcinolone
et un inhibiteur de la protéase

Risques associés à l'abus
de la prégabaline

Colite lymphocytaire
au dextansoprazole

4 UFC DE L'OPQ

eCortex~~x~~.ca

Éditorial

Virage à 540 degrés

À vos soins

Interaction entre
la triamcinolone
et un inhibiteur
de la protéase

Place aux questions

Quels sont les
risques associés
à l'abus de
la prégabaline ?

Les pages bleues

Mise à jour sur
l'hypersensibilité
aux β -lactamines

(PARTIE 1 DE 2)



Pharmacovigilance

Colite
lymphocytaire
au dexlansoprazole

QUESTIONS DE



répondez sur
eCortex



Soumettez une candidature **dès maintenant!**

Célébrons
la collaboration
interprofessionnelle!

Profession**Santé**

Profession**Santé**.ca



Virage à 540 degrés

En février dernier, j'écoutais une présentation sur l'avenir de la pharmacie au Québec, « La profession de pharmacien communautaire: virage en vue? », organisée par Panacée conseil. On y abordait plusieurs changements majeurs, chacun y allant de sa vision sur ce thème. Mais ce qui a plus particulièrement retenu mon attention, ce sont les chiffres avancés par le pharmacien propriétaire Jean-François Morin sur les revenus des pharmacies communautaires: la proportion des revenus devrait être de 60 % pour les actes cognitifs et de 40 % pour les actes liés à la distribution de médicaments, alors qu'elle est plutôt de 2 % et de 98 % respectivement. Il ne m'en fallait pas moins pour voir ma profession faire la toupie et avoir peur qu'elle ne prenne le champ, le décor ou le clos, selon la région.

Voici donc ma perception biaisée, je l'avoue, de pharmacienne en GMF et en établissements de santé, anciennement pharmacienne communautaire.

Le même mois, j'ai eu un étudiant de 4^e année en stage de thématique optionnelle en pharmacie au choix (STOP). Son projet consistait à mettre en place une façon de transférer le suivi de l'hypothyroïdie primaire des patients de notre GMF vers les pharmacies communautaires de la région. Certains médecins du GMF se sont montrés ouverts à l'idée, et nous avons pu commencer à approcher les pharmacies où vont leurs patients.

La réaction des médecins

Les médecins comprennent que l'Association québécoise des pharmaciens propriétaires ait négocié une rémunération des activités d'ajustement avec le ministre de la Santé et des Services sociaux, mais ils n'y voient que peu d'intérêt clinique et ils n'entendent pas transférer de manière systématique leurs patients aux pharmaciens communautaires. « On fait ça en même temps que tout le reste! C'est pas plus long. » Ou encore: « C'est ma secrétaire qui gère ça. » Je n'étais guère surprise de leurs réactions, mais je leur ai quand même répondu: « Tant mieux si vous arrivez à faire tout pour tous vos patients en temps opportun ». Mais avez-vous vraiment le temps de recevoir en consultation une jeune femme en bonne santé en vue de renouveler son ordonnance de Synthroid? Ou de revoir le patient nouvellement sous statines afin de s'enquérir de ses questions et de s'assurer de son observance? À moins que vous ne préfériez faire de la

médecine par fax, sans que personne ne s'assure que votre patient et son traitement vont bien ensemble. Lorsque le doute m'envahit, je me remémore le premier commentaire d'un médecin quand j'ai commencé à réaliser des ajustements d'ordonnance en GMF : « Tu vérifies toujours l'observance ? » Absolument, ça me semblait d'une telle évidence ! Par chance, les médecins qui confiaient déjà plusieurs ajustements de la médication aux pharmaciens en GMF y voyaient un intérêt, en accord avec la ligne de pensée du Ministère, soit le bon soin dispensé par le bon professionnel, au bon moment et au bon endroit. Ces mêmes médecins doutaient même du bien-fondé à confier au pharmacien de GMF plutôt qu'au pharmacien communautaire l'ajustement de la médication des patients ayant une pharmacothérapie peu complexe. Bref, certains voyaient plutôt d'un bon œil l'implication des pharmaciens communautaires.

La réaction des pharmaciens contactés

La très grande majorité des pharmaciens contactés, propriétaires ou salariés, ont été emballés, et ils se sont lancés haut la main dans le projet. Quelques-uns y ont pensé durant quelques jours, la majorité ayant finalement accepté de nous suivre. Mais une minorité a refusé. Ils ont fait référence au manque de ressources et de temps pour justifier leur refus. Ils s'inquiétaient aussi de l'intensité du suivi nécessaire. Je respecte au plus haut point les pharmaciens propriétaires, qui travaillent très fort. Je respecte également leurs décisions pour leur entreprise. Mais quand je pense au 60/40, je vois mal comment ils prendront le tournant lorsqu'ils y seront engagés, sans faire de sortie de route.

On m'a également indiqué que certaines pharmacies ont refusé la prise en charge de l'anticoagulothérapie de leurs patients. Avec la fermeture des cliniques d'anticoagulothérapie des hôpitaux, qui a déjà eu lieu ou qui se dessine un peu partout au Québec, j'entrevois des patients orphelins, mais également une très belle opportunité pour les GMF. C'est une menace réelle pour les soins pharmaceutiques en milieu communautaire. Les effectifs de pharmaciens dans les GMF ne sont pas assez importants pour assurer des services de masse et, surtout, ce n'est pas leur rôle. Et la réforme du système de santé n'a pas fini de se décharger dans la cour des pharmacies : antibiothérapie intraveineuse à domicile, anticoagulothérapie non stable, chimiothérapie per os, soins spécialisés pour diabétiques, aide médicale à mourir. On cherche à tout prix à sortir tout ce qu'on peut des hôpitaux et des soins de deuxième ligne.

Je me questionne vraiment sur la place des pharmaciens dans ce branle-bas de combat. Est-il éthique, voire professionnel, de refuser de prendre en charge des patients selon leurs besoins en soins pharmaceutiques ? A-t-on une obligation professionnelle envers nos patients ? Où s'en va-t-on dans tous ces virages ? Comment s'organiser, financer le tout, négocier le virage en douceur... afin de se contenter de faire un virage à 180 degrés, et non pas à 540 ? ■

Texte rédigé par **Natacha Beaulieu**, B. Pharm, M.Sc., Pharmacie Martin Duquette

Révision : Sophie Grondin, B. Pharm, M.Sc.

L'auteure et la réviseuse scientifique ne déclarent aucun conflit d'intérêts lié à la rédaction de cet article.

Texte original soumis le 10 février 2017.

Texte final remis le 13 février 2017.

Cette chronique présente un cas clinique selon une note SOAP, suivi d'une liste de conseils et d'actes pharmaceutiques s'appuyant sur les différentes étapes de prestation de soins pharmaceutiques.

Responsables de cette chronique :



Christophe Augé, pharmacien, M. Sc., Ph. D.



Sophie Grondin, B. Pharm., M. Sc.

Interaction entre la triamcinolone et un inhibiteur de la protéase

Discussion

Le ritonavir est couramment utilisé afin de potentialiser les inhibiteurs de la protéase, comme l'atazanavir. En effet, en inhibant notamment le CYP 3A4, le ritonavir augmente les concentrations plasmatiques de l'atazanavir, ce qui permet une prise quotidienne, une réduction du nombre de comprimés, favorisant une meilleure adhésion^{1,2}. Par contre, en raison de cette inhibition, le ritonavir peut causer des interactions avec une multitude d'autres médicaments métabolisés par le CYP 3A4, notamment les corticostéroïdes. Il est maintenant reconnu que l'usage de corticostéroïdes inhalés ou intranasaux en présence de ritonavir peut favoriser l'apparition de

QUESTION DE



Objectifs d'apprentissage

1. Comprendre l'interaction pharmacocinétique entre le ritonavir et les infiltrations de corticostéroïdes.
2. Connaître les différentes mesures alternatives permettant de gérer cette interaction médicamenteuse.



Présentation du cas clinique

Le Dr EH, médecin spécialisé en traitement du VIH, en charge de M. SD, vous appelle pour vous demander votre avis. M. SD, 46 ans, devrait recevoir des injections de triamcinolone afin de traiter une tendinite récalcitrante. Le spécialiste affirme que c'est la seule option possible, puisque M. SD n'a pas répondu à un traitement anti-inflammatoire per os. Cependant, il s'interroge sur la possibilité d'interaction avec la thérapie antirétrovirale de son patient. Vous constatez au dossier que M. SD prend une association d'abacavir 600 mg et de lamivudine 300 mg (Kivexa^{MD}) 1 co DIE, atazanavir (Reyataz^{MD}) 300 mg DIE, ritonavir (Norvir^{MD}) 100 mg DIE, fénofibrate 160 mg DIE, carbonate de calcium 500 mg DIE et zopiclone 7,5 mg HS PRN.

symptômes cushinoïdes ainsi qu'une insuffisance surrénalienne^{1,2,3}. Il est recommandé d'éviter l'utilisation concomitante et, si ce n'est pas possible, de choisir une molécule de corticostéroïde présentant moins de risques, telle que la béclo méthasone inhalée ou intranasale, et de viser la plus petite dose possible pour la plus courte durée, puisque le risque reste présent avec tous les corticostéroïdes³. (Les lecteurs souhaitant obtenir plus d'informations à ce sujet peuvent se référer à la chronique « À vos soins », rédigée par Judith Marziali et publiée dans *Québec Pharmacie* d'août 2007.)

La triamcinolone ainsi que d'autres corticostéroïdes utilisés en injection sont métabolisés via le CYP 3A4. Il est logique de suspecter une interaction avec le ritonavir ici aussi. En effet, de plus en plus de cas de syndrome de Cushing ainsi que d'insuffisance surrénalienne sont rapportés dans la littérature médicale^{1,2,4,5}. La manifestation des symptômes peut varier beaucoup d'une personne à l'autre. En moyenne, ils surviennent deux à quatre semaines suivant l'injection, mais il est arrivé qu'ils apparaissent de une semaine à cinq mois suivant l'injection^{1,4}. Dans une revue des cas rapportés, les symptômes les plus fréquents étaient la prise de poids, un visage lunaire, l'insomnie, la bosse de bison (haut du dos), la fatigue, l'hypertension artérielle, l'hyperlipidémie et l'hyperglycémie⁵. La majorité des cas sont survenus après seulement une injection, bien qu'il semble que le risque augmente avec le nombre d'injections reçues⁴. À l'heure actuelle, le site d'injection ne semble pas être un facteur de risque (injection intra-articulaire, épidurale, intraoculaire ou intramusculaire)⁴. Dans la majorité des cas, la solution privilégiée a été de changer la thérapie antirétrovirale afin d'éliminer le ritonavir, soit de façon définitive ou jusqu'à disparition des symptômes et retour d'un axe hypothalamo-hypophysaire fonctionnel^{1,2,5}. Certains patients ont également dû prendre une corticothérapie orale le temps que l'insuffisance surrénalienne se résolve^{2,5}. Le délai moyen avant une résolution complète était d'environ deux à huit mois, bien que certains patients aient eu une résolution incomplète de leurs symptômes, et ce, plusieurs mois après l'injection^{2,4,5}.

Compte tenu de la morbidité importante associée à cette interaction (plusieurs symptômes physiques stigmatisants, diminution de la productivité, arrêt de travail prolongé, délai important avant la résolution des symptômes, etc.), il est primordial d'être proactif dans sa détection. Il est également recommandé de sensibiliser les patients au fait qu'ils doivent éviter les corticostéroïdes (sous toutes leurs formes) s'il y a une autre option de traitement et d'en aviser les professionnels de la santé qu'ils consultent⁴. Un enseignement sur les signes et symptômes possibles est important afin de permettre une détection et une prise en charge rapide du problème. Voici les signes et symptômes d'excès de corticostéroïdes⁴:

- Fatigue
- Faiblesse
- Myalgies
- Nausées, anorexie
- Étourdissements orthostatiques
- Nouvelles infections opportunistes
- Instabilité émotionnelle
- Augmentation de l'appétit, prise de poids
- Hypertension de novo
- Dépôt anormal de gras
- Faiblesse musculaire proximale
- Changements cutanés (atrophie, ecchymoses faciles, vergetures, dermatoses de novo)
- Obésité abdominale
- Visage lunaire
- Hirsutisme

Si l'injection de corticostéroïdes ne peut être évitée, comme dans ce cas-ci, l'option optimale serait de modifier préventivement la thérapie antirétrovirale afin d'éliminer le ritonavir. Compte tenu de la courte demi-vie du ritonavir (trois à cinq heures)⁶, un délai d'une semaine s'avère probablement suffisant pour l'éliminer et ainsi éviter une interaction. Dans le cas de l'atazanavir, il est possible de retirer le ritonavir et d'ajuster la dose de l'atazanavir en conséquence. Cependant, en présence des autres inhibiteurs de la protéase, cette option n'est pas possible. Le remplacement de l'inhibiteur de la protéase par un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ou par un inhibiteur de l'intégrase devient l'option à favoriser. Une discussion avec le médecin spécialisé dans le traitement de l'infection au VIH s'avérera nécessaire afin de choisir la meilleure thérapie antirétrovirale pour le patient. Il est à noter qu'un nou-

veau potentialisateur, le cobicistat, a fait son apparition sur le marché dans les dernières années (présent dans les associations Stribild^{MD}, Genvoya^{MD} et Prezcobix^{MD}). Comme il est lui aussi un puissant inhibiteur du CYP 3A4, le risque d'interaction est également présent, et cette molécule ne fait donc pas partie des solutions de rechange^{1,2,4}. Selon la situation, la modification apportée à la thérapie antirétrovirale pourra être permanente ou temporaire (nombre d'injections prévues, efficacité de la thérapie antirétrovirale maintenue, etc.). Puisque l'absorption systémique suivant l'injection intra-articulaire de triamcinolone peut persister pendant deux à trois semaines suivant l'injection, il est raisonnable d'attendre trois à quatre semaines suivant l'injection avant de reprendre le ritonavir, si c'est l'option retenue^{1,2,5}.

Certaines sources rapportent que la méthylprednisolone pourrait représenter une solution de rechange, puisqu'aucun cas n'aurait été rapporté^{1,5}. Cependant, comme

S

M. SD souffre d'une tendinite, il recevra une injection de triamcinolone prochainement. Le médecin s'inquiète du risque d'interaction avec la thérapie antirétrovirale.

O

- Patient de 46 ans, allergie = sulfaméthoxazole
- Échec du traitement de la tendinite avec AINS PO
- Charge virale indétectable depuis plusieurs mois, CD4 = 545
- Patient prend :
 - abacavir 600 mg/lamivudine 300 mg (Kivexa^{MD}) DIE
 - atazanavir (Reyataz^{MD}) 300 mg DIE
 - ritonavir (Norvir^{MD}) 100 mg DIE
 - fénofibrate 160 mg DIE
 - calcium 500 mg DIE
 - zopiclone 7,5 mg HS PRN

A

Le ritonavir inhibe le CYP 3A4 responsable du métabolisme de la triamcinolone, risque de syndrome de Cushing et d'insuffisance surrénalienne. Plusieurs cas ont été rapportés dans la littérature médicale. Afin de prévenir cette interaction, il est possible de cesser le ritonavir et d'augmenter l'atazanavir à 400 mg DIE une semaine avant l'injection. Puisque le patient répond bien à sa thérapie antirétrovirale, il sera possible de reprendre celle-ci quatre semaines suivant la dernière injection, puisque la triamcinolone reste présente au niveau systémique deux à trois semaines suivant l'injection.

P

- Suggérer au médecin de cesser le ritonavir et d'augmenter l'atazanavir à 400 mg DIE au moins 7 jours avant l'injection de triamcinolone.
- Expliquer au patient les risques associés à l'interaction et les changements qui surviendront dans sa thérapie antirétrovirale.
- Reprendre la thérapie précédente quatre semaines après la dernière injection.

elle est également un substrat du 3A4, l'interaction reste une possibilité². De plus, depuis la publication de ces sources, au moins un cas a été rapporté avec la méthylprednisolone⁴.

Le traitement du VIH étant un domaine spécialisé où de nouvelles informations s'ajoutent régulièrement, il est essentiel d'utiliser des sources spécialisées et mises à jour régulièrement pour vérifier la présence d'interactions, telles que www.guidetherapeutiquevih.com et www.hiv-druginteractions.org. Il est en effet de notre responsabilité professionnelle de détecter ces interactions et d'intervenir dans la pharmacothérapie de nos patients afin de les prévenir ou de les gérer.

Opinion pharmaceutique

Docteur,

M. SD recevra une injection de triamcinolone pour une tendinite non soulagée à l'aide d'un anti-inflammatoire per os. Il existe une interaction avec le ritonavir présent dans la thérapie antirétrovirale du patient (abacavir 600 mg/ lamivudine 300 mg [Kivexa^{MD}] 1 co DIE, atazanavir [Reyataz^{MD}] 300 mg DIE et ritonavir [Norvir^{MD}] 100 mg DIE). Ce dernier se retrouvera alors à risque de présenter un syndrome de Cushing et une insuffisance surrénalienne. Afin d'éviter cette interaction, il serait recommandé de cesser le ritonavir tout en augmentant l'atazanavir à 400 mg DIE (et en maintenant le Kivexa^{MD}), et ce, sept jours minimum avant la date de l'injection prévue. Puisque la triamcinolone reste présente au niveau systémique deux à trois semaines suivant l'injection, il sera possible de reprendre la thérapie antirétrovirale initiale du patient quatre semaines suivant la dernière injection de triamcinolone.

En toute collaboration, la pharmacienne.

Acte pharmaceutique facturable

Interaction : interrompre la prise d'un médicament prescrit. ■

Références

1. Jakeman B, Conklin J, Bouchonville M, Thorton K. Iatrogenic Cushing's syndrome after triamcinolone plus ritonavir-boosted atazanavir. *J Am Pharm Assoc.* 2015; 55: e87-e91.
2. Sadarangani S, Berg ML, Mauck W, Rizza S. Iatrogenic Cushing Syndrome Secondary to Ritonavir-Epidural Triamcinolone Interaction: An Illustrative Case and Review. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases* 2014: 1-7.
3. Saberi P, Phengrasamy T, Nguyen DP. Inhaled corticosteroid use in HIV-positive individuals taking protease inhibitors: A review of pharmacokinetics, case reports and clinical management. *HIV Med.* 2013; 14: 519-29.

4. Hyle EP, Wood BR, Backman ES, Noubary F, Hwang J, Lu Z, et coll. High frequency of hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction after local corticosteroid injection in HIV-infected patients on protease inhibitors therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013; 63: 602-8.
5. Schwarze-Zander C, Klingmüller D, Klümper J, Strassburg CP, Rockstroh JK. Triamcinolone and ritonavir leading to drug-induced Cushing syndrome and adrenal suppression: Description of a new case and review of the literature. *Infection* 2013; 41: 1183-7.
6. Therrien R, Gagnon JA. « Infection au VIH: Guide thérapeutique ». [En ligne.] 2012. (Site consulté le 10 février 2017.) <http://www.guidetherapeutique.vih.com>



eCortex.ca

Répondez à ces questions en vous rendant sur eCortex.

Date limite : 8 mai 2018. Donne 4 UFC.

1. Parmi les énoncés suivants, lequel est vrai ?

- A. L'interaction peut entraîner un syndrome de Cushing et une insuffisance surrénalienne.
- B. Une injection intra-articulaire entraîne moins de risques d'insuffisance surrénalienne qu'une injection épidurale de corticostéroïde.
- C. Une faible dose de méthylprednisolone représente une solution de rechange sécuritaire si on ne peut pas retirer le ritonavir de la thérapie antirétrovirale.
- D. Une corticothérapie de remplacement est toujours nécessaire afin de permettre une résolution des symptômes.
- E. En moyenne, les patients commencent à rapporter des symptômes deux à quatre mois suivant l'injection d'un corticostéroïde.

Texte rédigé par **Pierre-André Dubé**, B. Pharm., M. Sc., C. Clin. Tox., pharmacien-toxicologue, Institut national de santé publique du Québec et CHU de Québec - Université Laval; chargé d'enseignement clinique, Faculté de pharmacie, Université Laval; clinicien associé, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Révision : Sophie Gosselin, M.D., CSPQ, FRCPC, FAACT, FACMT, urgentologue-toxicologue, Centre universitaire de santé McGill; consultante en toxicologie médicale, Centre antipoison du Québec et Poison & Drug information Service de l'Alberta

L'auteur et la réviseuse scientifique ne déclarent aucun conflit d'intérêts lié à la rédaction de cet article.

Texte original soumis le 20 février 2017.

Texte final remis le 8 avril 2017.

Cette chronique fournit une information claire et concise à des questions d'ordre clinique posées par des pharmaciens. Elle a l'avantage de proposer des réponses courtes à des questions touchant un ensemble de sujets d'intérêt pour les cliniciens exerçant aussi bien en milieu communautaire qu'en établissement de santé.

Responsable de cette chronique :



Sandra Bélanger, B. Pharm.



Geneviève Tirman, B. Pharm., diplôme de 2^e cycle en pharmacie communautaire

Quels sont les risques associés à l'abus ou au mésusage de la prégabaline ?

Depuis 2005, la prégabaline est indiquée au Canada pour le traitement de la douleur neuropathique et de la douleur associée à la fibromyalgie¹. Aux États-Unis, elle est également indiquée comme traitement d'appoint de l'épilepsie partielle². En dehors des indications approuvées, elle serait utilisée comme une option non hormonale



Objectifs d'apprentissage

1. Identifier les patients à risque d'abus ou de mésusage de la prégabaline.
2. Expliquer les effets recherchés par les consommateurs.
3. Connaître les complications ou les conséquences associées.



**Cas clinique
1/1
(Présentation
du patient)**

M. LP, un jeune homme d'affaires de 35 ans, se présente à votre pharmacie avec une ordonnance de prégabaline. Il vous mentionne avoir des assurances privées et précise qu'il s'occupera lui-même d'effectuer la réclamation. Puisque vous ne connaissez pas ce nouveau client, vous consultez son profil dans le Dossier Santé Québec. À votre grande surprise, vous constatez qu'il obtient régulièrement des opioïdes dans une autre pharmacie. On lui aurait même servi de la prégabaline dans des pharmacies différentes au cours des derniers mois. Pourrait-il abuser de ce produit ?

pour soulager les bouffées de chaleur chez les femmes atteintes du cancer du sein traitées avec ou sans tamoxifène, pour la prise en charge du syndrome des jambes sans repos, dans le traitement du trouble d'anxiété sociale ou des troubles anxieux généralisés². La dose de prégabaline dépend de son indication, mais elle ne doit pas dépasser 600 mg par jour¹.

Toutefois, des études et des rapports de cas ont suscité des inquiétudes quant au potentiel d'abus de la prégabaline, en particulier à des doses supérieures aux doses thérapeutiques³. L'euphorie est le principal effet recherché³. Certains patients mentionnent une sensation d'ivresse, raison pour laquelle la prégabaline est aussi connue sous le nom de rue *Budweiser's*⁴. De surcroît, la prégabaline est devenue plus facilement accessible illégalement. Ceci a par ailleurs donné lieu à la détection inattendue de la prégabaline chez des personnes décédées pour lesquelles ce médicament n'avait jamais été prescrit et qui se l'étaient probablement procuré illégalement⁵.

Abus et mésusage de prégabaline

Afin d'estimer l'ampleur de cette problématique, Chiappini et Schifano (2016) ont identifié et évalué les cas d'abus ou de dépendance à la prégabaline rapportés à la base de données EudraVigilance de l'Agence européenne des médicaments⁹. De mars 2006 à octobre 2015, 6,6 % (7639/115616) de tous les cas rapportés étaient effectivement en lien avec l'abus, le mésusage ou la dépendance à la prégabaline.

En Amérique du Nord, Bucher-Bartelson et coll. (2016) ont réalisé, quant à eux, une analyse préliminaire des données de 2006 à 2014 du National Poison Data System des États-Unis. Ils ont recensé 4 152 cas d'abus intentionnel à la gabapentine ou à la prégabaline⁶. De ceux-ci, 55 % étaient des hommes, l'âge médian était de 30 ans (écart interquartile : 21-42), et seulement 40 % des patients avaient consommé une seule substance. Au premier trimestre 2006, le taux d'abus intentionnel de gabapentine ou de prégabaline était de 0,0144 pour 100 000 habitants, tandis que le taux au quatrième trimestre de 2014 était de 0,0618, soit une augmentation de 4,3 fois. Le taux

Type d'étude	Faits saillants
Études précliniques	■ La prégabaline aurait des effets modulateurs sur les systèmes GABAergiques et glutamatergiques. ■ La prégabaline pourrait jouer un rôle dans le traitement des troubles de la toxicomanie (ex.: chez le rat: diminution de la consommation d'éthanol, diminution du développement de tolérance à la morphine et de l'intensité des symptômes de sevrage provoqués par la naloxone). ■ La prégabaline n'a pas affecté la recherche de nouveauté ni l'impulsivité; des caractéristiques qui ont également été associées à l'abus de drogues.
Études cliniques	■ L'Agence européenne des médicaments conclut, à partir d'une petite étude comparative de 15 patients, que la prégabaline ne partageait pas le profil d'imputabilité en matière d'abus que les benzodiazépines. À l'opposé, l'agence américaine conclut que la prégabaline a un potentiel d'abus similaire au diazépam. ■ L'euphorie semble être un effet transitoire lié à la dose de la prégabaline, survenant indépendamment de l'indication et de l'abus antérieur de substances. La plupart des études rapportent une prévalence entre 1 % et 10 %, mais une étude a rapporté une prévalence aussi importante que 26 %. ■ L'administration de prégabaline à partir d'une formulation à libération contrôlée n'a pas réduit l'apparition d'euphorie, tandis qu'elle était plus fréquente lors de l'administration de deux doses régulières par jour, comparativement à une seule au coucher. ■ L'euphorie a rarement mené à l'arrêt du traitement ou à des surdosages volontaires pour l'obtenir. Toutefois, les études cliniques excluent généralement les patients avec des antécédents d'abus de substances, ce qui peut sous-estimer la véritable ampleur du potentiel d'abus de la prégabaline. ■ À des doses thérapeutiques, l'arrêt rapide de la prégabaline ne causait pas de symptômes de sevrage, toutefois les études étaient de durées limitées.
Rapports et séries de cas	■ Les premiers rapports de cas de mésusage et d'abus ont été publiés en 2010, soit plus de cinq ans suivant la commercialisation. ■ La consommation de doses de prégabaline entre 800 et 7500 mg par jour a été rapportée dans le but d'obtenir l'effet recherché. ■ Dans la majorité des cas, la prégabaline était prescrite aux patients, mais ces derniers augmentaient eux-mêmes leurs doses. Pour ce faire, ils obtenaient des capsules grâce à des ordonnances de multiples prescripteurs ou par des amis. ■ On mentionne un cas où le patient fumait la prégabaline pour obtenir des effets plus rapides et plus intenses.
Études épidémiologiques	■ Les «expérimentateurs» semblent prendre des doses supérieures à la dose thérapeutique maximale recommandée de 600 mg par jour. Une étude rapporte une dose quotidienne médiane de 2 375 mg, avec une dose maximale de 9 000 mg par jour. ■ Certaines études rapportent l'injection intraveineuse du contenu des capsules. ■ Une étude basée sur la population de tous les premiers utilisateurs de prégabaline en Suède a révélé que 8,5 % des patients présentaient une dose quotidienne estimée supérieure à la dose maximale approuvée et que les facteurs associés à un usage élevé de prégabaline étaient le sexe masculin, le jeune âge, un antécédent d'abus de substances et le fait d'avoir utilisé de grandes quantités d'autres médicaments avec un potentiel d'abus. ■ Un sondage en ligne au Royaume-Uni, avec 1 500 répondants âgés de 16 à 59 ans, a trouvé une prévalence à vie de 0,5 % de l'usage abusif de prégabaline. ■ Une étude réalisée en Allemagne a révélé que l'utilisation illégale de prégabaline était présente chez 12,1 % des patients atteints de dépendance aux opioïdes. ■ Dans un échantillon de patients recevant un traitement pour la dépendance aux opioïdes, 7 % d'entre eux utilisaient de la prégabaline sans ordonnance ou en quantités supérieures à celles prescrites.



Cas clinique 1/1 (Résolution)

En consultant votre patient, vous apprenez que son médecin de famille lui a prescrit de la prégabaline pour un trouble d'anxiété généralisé. Il consomme d'ailleurs régulièrement du cannabis sans ordonnance médicale. Après quelques semaines de traitement par la prégabaline, il a lu sur Internet que de fortes doses pouvaient induire un effet euphorisant. Il a progressivement augmenté ses doses en obtenant des ordonnances de médecins différents, et il consomme actuellement 1500 mg par jour. Il avoue qu'il se sent angoissé et pris au dépourvu. Bien qu'il désire cesser cette consommation, il n'y arrive pas seul à cause des symptômes de sevrage et du besoin imminent (cravings) de consommer à nouveau. Vous avisez le médecin de famille de la situation. Le pharmacien du GMF, en collaboration avec vous, prend en charge le cas et s'occupe du sevrage et du suivi.

d'abus intentionnel a ainsi augmenté de 4 % par trimestre entre 2006 et 2014 (IC à 95 %: 3,6 - 4,3 %). La majorité des effets rapportés aux centres antipoison participants étaient considérés mineurs (63,7 %). Les effets modérés étaient de 29,8 %, les effets majeurs, de 6,1 %. Enfin, les décès ont présenté 0,4 %, soit 18 au total.

Récemment, Schjerning et coll. (2016) ont publié une recherche systématique de la littérature scientifique et ont aussi revu les données précliniques, cliniques et épidémiologiques sur le potentiel d'abus de la prégabaline, et ce, jusqu'à la fin novembre 2014³. Les faits saillants sont décrits au **tableau 1**.

Post publication de la revue systématique, Halaby et coll. (2015) décrivent le rapport de cas d'une jeune fille sans histoire antérieure d'abus de substances ayant acquis une dépendance à la prégabaline à des doses de 1 500 à 2 400 mg/jour. Malgré un sevrage effectué sur deux semaines, elle manifestait encore des besoins importants de consommer de la prégabaline plus de quatre semaines après l'arrêt du traitement⁷. Ce cas montre bien le besoin d'effectuer un sevrage progressif de cette substance sur une période assez longue.

Effectivement, dans un document conjoint émis par le Public Health England et le National Health Service England, des experts recommandent de diminuer plus graduellement la dose de prégabaline chez les abuseurs comparativement à la prise de doses thérapeutiques, c'est-à-dire une diminution 50 à 100 mg par semaine au maximum⁸.

Conclusion

Puisque la prégabaline est parfois envisagée par certains prescripteurs pour le traitement de la dépendance à l'alcool et aux médicaments¹⁰, une meilleure clarification de son potentiel d'abus est essentielle. D'autres études sont nécessaires pour caractériser la

base physiopathologique et moléculaire qui définit les caractéristiques pharmacologiques que la prégabaline partage avec les drogues toxicomano-gènes. Les professionnels de la santé sont déjà vigilants lorsqu'ils prescrivent ou délivrent des opioïdes, des benzodiazépines et d'autres médicaments connus pour faire l'objet d'abus. Toutefois, il semblerait de plus en plus important d'utiliser une telle vigilance avec la prégabaline, en particulier lorsque des faits indiquent une possibilité d'abus. En effet, lorsqu'on observe une augmentation rapide de doses ou excédant les limites permises, des ordonnances de prescripteurs multiples ou une histoire de comportements d'abus de substances, il est important d'en discuter avec le patient et de lui offrir des ressources pour l'aider à gérer cette dépendance. ■

Références

Les références en gras indiquent au lecteur les références principales de l'article, telles que choisies par l'auteur.

1. *e-CPS : Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques en ligne* [Internet]. Association des pharmaciens du Canada; 2017. [Cité le 10 janvier 2017]. Disponible à : <https://www-e-therapeutics.ca>
2. *Pregabalin (Lexi-Drugs)* [Internet]. Lexicomp Online. [Cité le 10 janvier 2017]. Disponible à : <http://online.lexi.com>
3. **Schjerning O, Rosenzweig M, Pottegård A, Damkier P, Nielsen J. Abuse Potential of Pregabalin: A Systematic Review. *CNS Drugs*. 2016;30(1):9-25.**
4. Millar J, Sadasivan S, Weatherup N, Lutton S. Lyrica nights – Recreational pregabalin abuse in an urban emergency department. *Emerg Med J*. 2013;30(10):874.
5. Elliott SP, Burke T, Smith C. Determining the Toxicological Significance of Pregabalin in Fatalities. *J Forensic Sci*. 2017;62(1) :169-73.
6. Bucher-Bartelson B, Bau G, Severtson SG, Green JL, Dart RC. Increasing abuse of gabapentin and pregabalin as reported to US poison centers 2006 through 2014. *RADARS*; 2016. [Cité le 10 janvier 2017] Disponible à : <http://www.radars.org/Portals/1/ManuscriptAbstracts/2016%20Bucher%20Bartelson%20CPDD.pdf?ver=2016-06-20-092415-297×tamp=1466433185008>
7. Halaby A, Kassam SA, Naja WJ. Pregabalin dependence: a case report. *Curr Drug Saf*. 2015;10(2):184-6.
8. **Advice for prescribers on the risk of the misuse of pregabalin and gabapentin** [Internet]. Public Health England and NHS England; 2014. [Cité le 10 janvier 2017]. Disponible à : https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/385791/PHE-NHS_England_pregabalin_and_gabapentin_advice_Dec_2014.pdf
9. Chiappini S, Schifano F. A Decade of Gabapentinoid Misuse: An Analysis of the European Medicines Agency's « Suspected Adverse Drug Reactions » Database. *CNS Drugs*. 2016;30(7):647-54.
10. Freynhagen R, Backonja M, Schug S, Lyndon G, Parsons B, Watt S, et al. Pregabalin for the Treatment of Drug and Alcohol Withdrawal Symptoms: A Comprehensive Review. *CNS Drugs*. 2016;30(12):1191-200.

2. Parmi les énoncés suivants, lequel est faux concernant l'abus ou le mésusage de la prégabaline ?

- A.** L'euphorie est le principal effet recherché par le consommateur.
- B.** Une étude épidémiologique rapporte une dose médiane de 2375 mg, avec une dose maximale de 9000 mg par jour, tandis que les rapports de cas mentionnent des doses de 800 à 7000 mg.
- C.** Dans la majorité des cas, il s'agit de patients déjà connus pour une dépendance aux opioïdes.
- D.** La voie orale est généralement utilisée.
- E.** L'arrêt rapide de la prégabaline ne causait pas de symptômes de sevrage.

Texte rédigé par **Françoise Dubé**, B.Sc., B.Pharm., M.Sc., pharmacienne au CISSS du Sud de Lanaudière, Hôpital Pierre-Le Gardeur, et **Vanessa Lacasse-Guay**, B. Sc., B.Pharm., M.Sc., pharmacienne au CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal – Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

Révision : Marylin Desjardins, MD, allergie et immunologie clinique, CISSS de Lanaudière, professeure associée de pédiatrie, Centre universitaire de santé McGill

Les auteures et la réviseuse scientifique ne déclarent aucun conflit d'intérêts lié à la rédaction de cet article.

Texte original soumis le 6 avril 2016.

Texte final remis le 21 janvier 2017.

Bien connue comme le « cœur » de *Québec Pharmacie*, cette chronique offre l'occasion de faire une mise à jour des connaissances en physiopathologie, en pharmacologie et en pharmacothérapie sur une grande variété de pathologies et de traitements.

Responsables de cette chronique :

 **Sarah Girard, Pham.D., M. Sc.**

 **Caroline Morin, B. Pharm., M. Sc.**

Mise à jour sur l'hypersensibilité aux β -lactamines (PARTIE 1 DE 2)

Bien que les allergies aux β -lactamines soient fréquemment rapportées chez nos patients – jusqu'à 10 % selon la littérature médicale –, il n'existe pas de lignes directrices afin de bien orienter les professionnels de la santé en première ligne^{1,2}. La littérature médicale a pourtant beaucoup évolué dans les 10 dernières années, faisant place à de nouvelles notions qui permettent de mieux comprendre la physiopathologie des allergies aux β -lactamines et leurs conséquences sur le milieu de la santé. La première partie de cet article traitera des enjeux cliniques concernant les allergies aux

QUESTIONS DE



Objectifs d'apprentissage

1. Comprendre les impacts des allergies aux β -lactamines.
2. Différencier les types d'allergies aux β -lactamines.
3. Évaluer le risque d'allergie chez un patient donné par l'identification des facteurs aggravants.



Cas clinique n° 1
1/3
(Présentation
du patient)

Monsieur AL, un patient de 30 ans, se présente à la pharmacie avec une ordonnance de pénicilline V 600 mg PO BID x 7 jours pour une pharyngite à streptocoque du groupe A. Il n'a aucune allergie connue et ne prend aucun médicament de façon régulière. Vous lui remettez le médicament avec les conseils d'usage. Il se présente à nouveau cinq jours plus tard et vous montre des éruptions cutanées sur ses pieds et ses mains. Il vous mentionne également ne pas se sentir bien et avoir des frissons. Il est diaphorétique. Quels sont les éléments d'informations supplémentaires vous permettant de conseiller ce patient ?

β -lactamines. Ensuite, les différents types d'hypersensibilité propres à celles-ci seront abordés et un questionnaire détaillé facilitant la documentation au dossier sera présenté. Enfin, nous réviserons les paramètres à connaître pour évaluer le risque d'allergie d'un patient donné et discuterons de la prise en charge d'une allergie aux β -lactamines. Le **tableau 1** regroupe les principales β -lactamines utilisées dans notre pratique. La deuxième partie de cet article traitera de la gestion des allergies croisées associées aux β -lactamines.

État de la situation

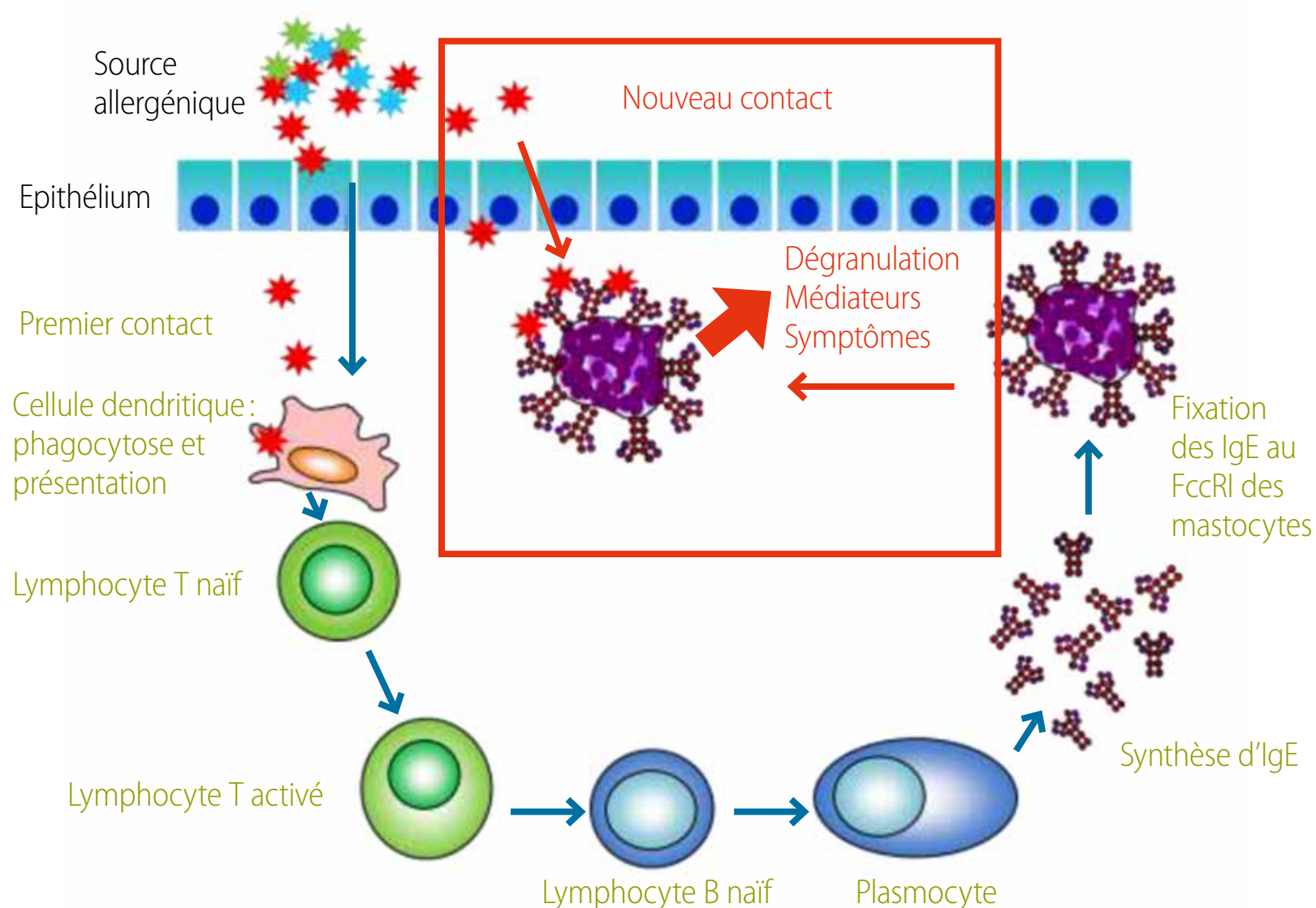
En 2010, l'Infectious Diseases Society of America a publié un communiqué de presse sur le besoin pressant de disposer de nouveaux agents thérapeutiques face à l'émergence et à l'augmentation constante des micro-organismes multirésistants (MOMR). Elle a alors fixé l'objectif de mettre au point 10 nouveaux antibiotiques d'ici 2020 et nommé cette initiative « Opération 10 X 20 »³. Depuis cette publication, très peu de nouveaux antibiotiques ont été approuvés par la FDA, et seulement quelques molécules sont à venir². Devant le manque de succès de l'Opération 10 X 20, de nouvelles stratégies sont mises de l'avant. L'enjeu principal est de préserver l'efficacité des antibiotiques actuels en limitant l'émergence des MOMR. Outre le fait de mettre en place des programmes de pharmacovigilance dans les hôpitaux, l'utilisation optimale des β -lactamines fait partie des mesures à favoriser^{2,4}. Cette dernière inclut inévitablement la vérification des histoires d'allergie à la pénicilline, fréquemment rapportées par les patients. Le pharmacien, en milieu communautaire ou en établissement de santé, est le professionnel de la santé le mieux placé pour orienter l'équipe médicale vers le choix de la molécule à donner au patient, selon ses antécédents et son risque d'allergie.

Impacts cliniques

Nom générique		Nom commercial
Pénicillines naturelles		
Pénicilline V (phénoxy méthylpénicilline) PO		Pen-Vee ^{MD}
Pénicilline G sodique (benzylpénicilline sodique) inj.		Crystapen ^{MD}
Pénicilline G benzathine (benzathine-benzylpénicilline) inj.		Bicilin ^{MD}
Pénicillines semi-synthétiques		
Pénicillines résistantes aux pénicillinases	Cloxacilline PO/inj.	Orbenin ^{MD}
Aminopénicillines	Amoxicilline PO	Amoxil ^{MD}
	Ampicilline PO/inj.	Ampicin, Penbritin ^{MD}
Carboxypénicillines	Ticarcilline inj.	Ticar ^{MD} (disc)
Uréidopénicillines	Pipéracilline inj.	Pipracil ^{MD}
Pénicillines avec inhibiteurs bêta-lactamases	Amoxicilline-acide clavulanique PO	Clavulin ^{MD}
	Pipéracilline-tazobactam inj.	Tazocin ^{MD}
	Ticarcilline-clavulanate inj.	Timentin ^{MD} (disc)
Céphalosporines		
1 ^{re} génération	Céfadroxil PO	Duricef ^{fMD}
	Céphalexine PO/inj.	Keflex ^{MD}
	Céfazoline inj.	Ancef ^{fMD}
2 ^e génération	Céfuroxime-axétil PO, Céfuroxime inj.	Ceftin ^{MD} , Zinacef ^{fMD}
	Cefprozil PO	Cefzil ^{MD}
	Céfaclor PO	Ceclor ^{MD}
	Céfoxitine inj.	Mefoxin ^{MD}
3 ^e génération	Céfixime PO/inj.	Suprax ^{MD}
	Céfotaxime inj.	Claforan ^{MD}
	Céftriaxone inj.	Rocephin ^{MD}
	Céftazidime inj.	Fortaz ^{MD}
4 ^e génération	Céfepime inj.	Maxipime ^{MD}
Carbapénèmes		
	Méropénem inj.	Merrem ^{MD}
	Ertapénem inj.	Invanz ^{MD}
	Imipénem-cilastatin inj.	Primaxin ^{MD}
Monobactames		
	Aztréonam inj.	Cayston ^{MD}

* disc = discontinué inj. = injectable

1 Physiopathologie de l'hypersensibilité immédiate



Source : tiré de Physiopathologie de l'hypersensibilité immédiate avec la permission de Cyril Hoarau, MD, Unité Transversale d'Allergologie & Immunologie Clinique CHRU de Tours

Les impacts cliniques des allergies aux β -lactamines sont multiples. S'abstenir de donner certaines molécules pour cause d'allergie n'est pas sans conséquence. De plus en plus d'études en rapportent les effets négatifs, surtout chez les patients étiquetés « allergiques à la pénicilline » : plus de résistance aux antibiotiques, allongement des séjours en milieu hospitalier, augmentation des admissions aux soins intensifs ainsi que de la mortalité². En effet, une étude rétrospective publiée en 2011 a évalué les conséquences cliniques d'être étiqueté allergique à un antibiotique. L'étude comprenait 11 872 patients au total avec un groupe témoin de 10 548 patients constitué de patients sans allergie, avec allergie alimentaire ou allergiques à un médicament autre qu'un antibiotique. Les patients étiquetés « allergiques à un antibiotique » avaient un risque plus élevé de mortalité (OR = 1,6) et un taux d'admission aux soins intensifs plus élevé (OR = 1,4). De plus, leur état nécessitait plus fréquemment l'ajout d'un deuxième antibiotique (OR = 1,5). Ces patients restaient à l'hôpital jusqu'à 4,5 jours de plus que ceux qui n'étaient pas allergiques à un antibiotique⁵. Selon une étude publiée

II Réactions d'hypersensibilité associées aux β -lactamines¹¹

Type	Délai d'apparition	Cellules impliquées	Présentations cliniques
I	Jusqu'à 72H	IgE	Urticaire Flushing Anaphylaxie Angioedème Bronchospasme Hypotension Nausées, vomissements, diarrhée
II	> 72 heures	IgG IgM	Anémie hémolytique Neutropénie Thrombocytopénie (rare)
III	5 à 21 jours	IgG IgM	Maladie sérique Vasculite Néphrite interstitielle Fièvre médicamenteuse
IV	> 72 heures	Médiation cellulaire	Dermatite de contact Hépatotoxicité Exanthème bulleux
Idiopathique			Rash maculopapulaire Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) Nécrolyse épidermoïde toxique (NET) Rash médicamenteux avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) Pseudo-maladie sérique

en 2008, 38 % des patients étiquetés « allergiques à la pénicilline » reçoivent un antibiotique différent du traitement de première intention prévu selon les protocoles locaux⁶. Ils se voient prescrire des fluoroquinolones et de la vancomycine (Vancocin^{MD}) au moins deux fois plus souvent que les patients non allergiques^{2,7}. Ces patients reçoivent donc des antibiotiques à plus large spectre, qui ne sont pas nécessairement plus efficaces et causent plus d'effets indésirables. De plus, le fait d'éviter l'utilisation des pénicillines et des céphalosporines de première génération est associé à une augmentation des taux de *Clostridium difficile*, d'entérocoque résistant à la vancomycine (ERV) et de staphylocoque résistant à la méthicilline (SARM)⁴. À la suite de ces constats, les allergies à la pénicilline non validées sont de plus en plus



Cas clinique n° 1
2/3
(Suite)

En le questionnant, vous confirmez avec monsieur AL qu'il a bel et bien débuté le traitement antibiotique, la pénicilline V, il y a 5 jours. Vous apprenez qu'il a eu une température buccale de 39,5°C la veille au soir. Pour ce qui est de sa gorge, il décrit une légère amélioration des symptômes. Vous prenez ses signes vitaux : TA = 98/78 mmHg et FC = 110 bpm. Il affirme avoir déjà pris du « sirop aux bananes et autre chose » pour des otites dans son jeune âge, sans aucune réaction. Parmi vos hypothèses, vous pensez d'abord à une bactériémie secondaire à une résistance à l'antibiotique, compte tenu de la présence de fièvre et de l'amélioration mitigée des symptômes. Puis vous pensez à une réaction d'hypersensibilité de type maladie sérique à cause de l'éruption cutanée et du malaise général. Vous tentez en vain de rejoindre le prescripteur. Étant donné la gravité potentielle de la situation, vous adressez le patient à l'urgence avec sa liste de médicaments à jour.

reconnues comme un problème de santé publique auquel il faut s'attarder⁷. Afin de rapporter adéquatement les allergies et de les différencier des intolérances aux β -lactamines, il importe d'abord de comprendre les principes sous-tendant les réactions allergiques et de connaître les réactions d'hypersensibilité possibles.

Réaction allergique

La réaction pseudoallergique (ou anaphylactoïde) ne nécessite pas de préexposition et peut se produire au premier contact avec la substance. Cette dernière, induite par plusieurs médicaments tels que la vancomycine, les opioïdes et la N-acétylcystéine (Mucomyst^{MD}), est causée par la libération directe d'histamine par les mastocytes et les basophiles⁸. À l'opposé, l'allergie ou l'hypersensibilité est une réaction immunitaire spécifique de l'organisme qui nécessite une exposition préalable à l'agent causal favorisant la sensibilisation de l'hôte. Le mécanisme exact par lequel un médicament (ou molécule) cause une hypersensibilité n'est pas parfaitement élucidé⁹. Cependant, il est reconnu que la réaction d'hypersensibilité immédiate (type I) implique cinq étapes (**figure 1**)¹⁰.

1. Formation d'un antigène

En général, le médicament doit d'abord subir une réaction enzymatique (métabolisme) afin d'être apte à induire une réaction d'hypersensibilité. Le métabolite résultant est alors appelé « haptène ». Celui-ci subit ensuite une liaison covalente avec une protéine de haut poids moléculaire. Ce complexe nouvellement formé agit en tant qu'antigène⁹.



Cas clinique n° 1
3/3
(Suite et fin)

Monsieur AL revient vous voir une semaine plus tard. Il vous remercie de l'avoir dirigé vers l'urgence. On lui a dit qu'il faisait une réaction allergique à son antibiotique, il n'en sait pas plus. Vous inscrivez au dossier : « Allergie pénicilline V type III (maladie sérique suspectée) en 2016 après 5 jours de traitement. »

2. Acquisition de l'antigène par les cellules présentatrices d'antigène

Plusieurs cellules peuvent agir comme cellule présentatrice d'antigène (CPA), par exemple : macrophages, lymphocytes B et cellules dendritiques. L'antigène est reconnu par la CPA. Il est alors internalisé et clivé, puis lié au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Le complexe antigène-CMH ainsi formé est externalisé à la surface de la CPA⁹.

3. Reconnaissance par les lymphocytes T

Le complexe antigène-CMH à la surface de la CPA est reconnu par les lymphocytes T, ce qui entraîne la sécrétion de plusieurs types de cytokines messagères. Ces cytokines induisent leur maturation en lymphocytes T auxiliaires de type 1 (Th1) ou 2 (Th2). Ces cellules sont aussi appelées « T-helper », ou « lymphocytes T CD4+ ». Le type de cellules T-helper générés varie en fonction de la sorte de cytokines préalablement libérées⁹.

4. Production des anticorps

Ce sont les cellules Th2 qui sont impliquées dans la réaction d'hypersensibilité de type I. Celles-ci sécrètent des IL-4, IL-5 et IL-13 qui induisent la production d'anticorps IgE par les lymphocytes B, qui pourront éventuellement se différencier en plasmocytes. Les IgE nouvellement sécrétés se fixent à la surface des mastocytes et des basophiles⁹.

5. Déclenchement de la réponse clinique

Lors de la réexposition au médicament, l'allergène est reconnu par les IgE fixés à la surface des mastocytes et des basophiles. Cette interaction induit leur dégranulation et la libération de substances vasoactives, dont l'histamine. Celle-ci cause entre autres : vasodilatation, hyperperméabilité capillaire et hypersécrétion bronchique pouvant provoquer un état de choc¹¹. Par ailleurs, certains patients peuvent produire des anticorps spécifiques à un médicament sans présenter de réaction clinique (p. ex., anticorps anti-héparine sans thrombocytopénie induite à l'héparine)⁹.

Hypersensibilité

La classification de Gell & Coombs de 1968 est utilisée afin de répertorier les différentes réactions d'hypersensibilité en fonction du type de cellule impliquée, et le mécanisme immunitaire qui en découle. Il est à noter que la classification ne permet pas de décrire toutes les réactions d'hypersensibilité. Le **tableau II** résume les réactions d'hypersensibilité des types I, II, III, IV et idiopathique qui sont associées aux β -lactamines^{8,9,12}. Une autre classification des réactions d'hypersensibilité aux β -lactamines, conçue par Levine, les divise en trois catégories : immédiates, accélérées et tardives soit en moins d'une heure, moins de 72 heures ou plus de 72 heures respectivement¹³. Cette classification est fréquemment employée dans la littérature médicale. Une substance telle qu'une pénicilline peut causer diverses réactions d'hypersensibilité; en voici une description plus détaillée.

Hypersensibilité de type I

Les réactions d'hypersensibilité de type I sont bien connues des professionnels de la santé. Elles sont médiées par les anticorps de type IgE. La prévalence d'hypersensibilité de type I à la pénicilline et aux β -lactamines n'est pas précisément connue. Par ailleurs, l'incidence de réactions sévères (anaphylaxie), quant à elle, est estimée entre 0,01 et 0,05 %^{12,14}. Le taux d'allergie à la pénicilline rapporté dans la population générale serait d'environ 10 %. Par contre, chez ces patients, l'incidence réelle d'allergie médiée par les IgE, confirmée par test cutané, se situerait entre 5 % et 20 % seulement^{12,15}. Il est alors important de retenir de ces chiffres qu'environ 90 % des patients se disant allergiques à la pénicilline ne le sont pas réellement. Ces mêmes données ne sont pas disponibles pour les céphalosporines, mais l'anaphylaxie est beaucoup plus rare, avec une incidence estimée de 0,0001 à 0,1 %¹⁶. Les réactions comme l'urticaire, le rash, l'exanthème et le prurit secondaires aux céphalosporines sont rapportées chez 1 % à 3 % de la population générale^{15,17}. L'exanthème se définit comme une éruption cutanée érythémateuse diffuse d'apparition soudaine¹⁸.

Les symptômes d'une réaction d'hypersensibilité de type I sont habituellement facilement reconnaissables et comprennent : urticaire, angioedème, bronchospasme, oedème laryngé, respiration sifflante, hypotension et anaphylaxie¹². Des symptômes moins reconnus, comme l'hyperpéristaltisme, les nausées et les vomissements, peuvent également se manifester lors d'une réaction anaphylactique^{9,14,19}. Pratiquement toutes les réactions de type I se déclenchent dans un délai de moins de 72 heures suivant l'administration du médicament, excepté de rares cas d'urticaire d'apparition tardive rapportés dans la littérature médicale¹². Plus le temps entre l'apparition de la réaction et le moment de la prise d'un médicament est long, moins il est probable



Cas clinique n° 2
1/2
(Présentation
de la patiente)

Mme LL se présente à la pharmacie avec une ordonnance pour sa fille de quatre ans. Cette dernière a été hospitalisée pour une pneumonie. À son congé, on lui a prescrit de l'amoxicilline 450 mg TID pour sept jours. Elle n'a aucune allergie connue et ne prend aucun médicament. La dose d'amoxicilline étant adéquate à raison de 90 mg/kg/jour, de même que la durée du traitement, vous lui remettez l'antibiotique avec les conseils d'usage. Quatre jours plus tard, vous recevez un appel de Mme LL. Elle vous informe que sa fille présente depuis le matin une éruption cutanée sur le tronc, qui s'étend sur les deux bras. Que faites-vous ? Quelles sont les informations à collecter et à documenter au dossier ? Que dites-vous à Mme LL ?

qu'il s'agisse d'une réaction de type I²⁰. Ce type de réaction ne dépend pas de la dose administrée.

Les réactions de type I immédiates sont les réactions allergiques les plus graves de par la rapidité à laquelle elles progressent, leur issue parfois fatale et leur caractère imprévisible¹². Les patients qui présentent une réaction anaphylactique à une β -lactamine ne doivent plus recevoir le médicament ayant causé la réaction. En milieu hospitalier, une désensibilisation pourrait être effectuée selon l'état du patient, si les avantages dépassent les risques associés, par exemple; une désensibilisation à l'acide acétylsalicylique (Aspirin^{MD}) peut être effectuée chez les patients coronariens allergiques.

Hypersensibilité de type II

Les réactions d'hypersensibilité de type II dites « cytotoxiques » se caractérisent par la liaison des IgG et des IgM sur la surface des cellules du sang, dont les leucocytes, les globules rouges et les plaquettes. Les anticorps liés induisent la destruction de la cellule hôte entraînant une neutropénie, une hémolyse et une thrombocytopénie. Ces réactions arrivent typiquement dans un délai de plus de 72 heures à la suite de l'exposition du médicament et sont doses-dépendantes¹². La réaction de type II la plus fréquente à être associée aux β -lactamines est l'hémolyse des globules rouges, soit l'anémie hémolytique. Il est reconnu que les antibiotiques causent 70 % à 80 % de tous les cas d'anémie hémolytique associés aux médicaments, particulièrement les pénicillines et les céphalosporines^{12,21}. Ce type d'hypersensibilité est médié par les IgG et survient plus fréquemment chez les patients recevant des doses élevées de façon prolongée (p. ex., endocardite)⁸. Les β -lactamines peuvent également causer une neutropénie par le même mécanisme d'action, également par toxicité médullaire.

Quant à la thrombocytopénie, elle est rarement causée par cette classe d'antibiotiques.

Les réactions de type II sont spécifiques au médicament et il n'existe pas d'allergie croisée connue entre les différentes β -lactamines pour ce type de réaction. Seul le médicament incriminé ne doit plus être administré¹².

Hypersensibilité de type III

Les β -lactamines peuvent également former des complexes antigène-anticorps qui précipitent dans différents tissus et activent le système du complément. Ceci peut entraîner l'apparition de différents syndromes cliniques, dont la maladie sérique, les vasculites et les néphrites interstitielles^{14,22}. Ce type d'hypersensibilité est médié par les IgG et les IgM. Les symptômes peuvent apparaître jusqu'à trois semaines après le début du traitement et se résorbent lorsque la molécule est complètement éliminée⁸.

En ce qui a trait à la maladie sérique, elle se caractérise par plusieurs manifestations cliniques, dont le rash avec prurit, ce qui peut compliquer son diagnostic, confondu surtout avec une réaction d'hypersensibilité de type I. Le type de rash associé à la maladie sérique est particulier, puisqu'il apparaît souvent sur les côtés latéraux des mains et des pieds²³. Les autres signes et symptômes à reconnaître sont : fièvre, malaise, nausées, vomissements, diarrhées, arthralgies aux extrémités, myalgies, lymphadénopathies, protéinurie⁹. L'incidence de la maladie sérique associée aux pénicillines est faible avec 7 à 40 cas estimés sur 100 000 ordonnances¹². Bien que, dans la majeure partie des cas, la maladie se déclenche une à trois semaines après le début du traitement, il est possible que les symptômes apparaissent en quelques jours⁸. La molécule causale ne doit jamais être administrée à nouveau¹².

Par ailleurs, le céfaclor (et le cefprozil en moindre importance) est connu pour causer une réaction indésirable ressemblant à la maladie sérique appelée « pseudo-maladie sérique » (*serum sickness-like reaction*). Cette réaction n'est pas une hypersensibilité de type III, puisqu'il a été démontré qu'il n'y a pas de formation d'anticorps^{8,12}. Son mécanisme exact est encore inconnu, bien que certaines prédispositions génétiques seraient en cause. En effet, le métabolisme du médicament serait altéré, ce qui entraînerait la formation de métabolites toxiques⁸. L'incidence est évaluée à 3,4 %. Un patient ayant présenté une pseudo-maladie sérique ne doit pas recevoir la même molécule; par contre, les autres céphalosporines et les β -lactamines peuvent lui être données^{8,12}.

La néphrite interstitielle aiguë (NIA) fait partie des réactions d'hypersensibilité de type III. Outre l'augmentation de la créatinine sérique, les symptômes com-



Cas clinique n° 2
2/2
(Suite et fin)

Au vu d'un questionnaire détaillé (voir **tableau III**), vous suspectez un érythème maculopapulaire causé par l'amoxicilline. Vous appelez le médecin prescripteur pour lui faire part de votre évaluation et vous convenez, avec l'accord de Mme LL, de poursuivre le traitement pendant 24 heures puis de réévaluer la situation d'ici là. Le lendemain, vous appelez Mme LL, elle vous mentionne que le rash est toujours présent mais stable. Vous lui demandez de poursuivre la prise de l'antibiotique jusqu'à la fin du traitement et de vous appeler si les symptômes s'aggravent. Vous inscrivez au dossier : « Allergie amoxicilline type idiopathique (rash maculopapulaire suspecté) en 2016 après 4 jours de traitement, poursuite du traitement malgré rash, sans complication. »

prennent : dorsalgie, éosinophilie, fièvre, pyurie, hématurie, protéinurie. À la biopsie rénale, il y a présence d'infiltrats de lymphocytes, d'éosinophiles et de cellules plasmiques¹². Dans une série de rapports de cas de NIA publiée en 2014, 20 % des NIA secondaires aux médicaments étaient causées par des pénicillines, comparativement à 11 % pour les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et à 14 % pour les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)²⁴. Il faut donc en tenir compte lors du diagnostic différentiel.

Hypersensibilité de type IV

Ce type d'hypersensibilité est médié par des lymphocytes T, dont les CD4+ et les CD8+. D'autres cellules peuvent également être impliquées, telles les monocytes-macrophages, les éosinophiles et les neutrophiles. Toutes ces cellules sécrètent différentes cytokines proinflammatoires qui expliquent la grande variété de réactions cliniques que l'on retrouve dans cette classe d'hypersensibilité^{9,25}. Une nouvelle classification divise ce type d'hypersensibilité en plusieurs sous-types, selon le mécanisme immunitaire identifié, mais nous la traiterons comme une seule catégorie dans cet article afin d'en faciliter la compréhension. Cette hypersensibilité se produit de façon retardée, soit plus de 72 heures après l'initiation de la molécule, et peut même apparaître après la fin du traitement. La réaction classique est la dermatite de contact. Plusieurs autres manifestations cliniques font partie de cette classe. Quelques-unes sont énumérées dans le **tableau II**, dont l'hépatotoxicité que nous aborderons plus en détail. Les patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité de type IV demeurent allergiques toute leur vie, particulièrement dans le cas des aminopénicillines²¹.

Les hépatotoxicités associées aux β -lactamines se déclenchent dans un délai d'une semaine à quelques mois après le début du traitement. Une récente analyse de séries de cas indique que l'amoxicilline-clavulanate est la cause la plus fréquente d'hépto-

toxicité médicamenteuse²⁶. Son incidence s'élèverait à environ 10 cas par 100 000 ordonnances. Cet antibiotique peut causer un ictère cholestatique d'apparition tardive, soit en moyenne 14 à 18 jours après le début du traitement et, dans certains cas, jusqu'à plusieurs semaines après l'arrêt du médicament²⁶. Les facteurs prédisposants identifiés sont l'âge avancé, le sexe masculin et les traitements prolongés¹². Le risque de dommages hépatiques triple si plus de deux cycles répétés d'amoxicilline-clavulanate sont prescrits. Il augmente à 1 cas pour 1000 patients exposés, si ces derniers ont plus de 65 ans²⁶. Ce sont donc des données importantes à retenir lors de l'administration d'amoxicilline-clavulanate à nos patients.

La ceftriaxone cause également des dommages hépatiques, mais surtout par un mécanisme d'action particulier qui n'est pas associé à une réaction d'hypersensibilité. Puisque ce médicament est excrété à raison de 10 % à 40 % dans les voies biliaires, il peut s'y retrouver à des concentrations très élevées, jusqu'à 150 fois plus que dans le sang¹². La ceftriaxone se lie aux sels de calcium présents et précipite dans les voies biliaires, produisant ainsi une boue biliaire ou des pseudolithiases, phénomène surtout observé chez les nourrissons et les enfants^{12,27}.

Hypersensibilité de type idiopathique

Les réactions d'hypersensibilité retardée qui ne peuvent être associées à aucune des classifications de Gell et Combs décrites précédemment sont communément appelées « réactions idiopathiques ». Elles ne sont pas clairement reliées à un processus immunitaire précis. Plusieurs réactions idiopathiques peuvent être causées par les β -lactamines. Les manifestations les plus fréquentes sont le rash maculopapulaire et le rash morbilliforme, tous deux sans prurit associé. Ces éruptions cutanées surviennent chez 3 % à 7 % des enfants sous amoxicilline et ne représentent pas une contre-indication à redonner le même antibiotique^{12,16}.

Le rash maculopapulaire, connu aussi sous le nom d'érythème ou d'exanthème maculopapuleux, se caractérise par une éruption cutanée avec ou sans prurit, débutant au niveau du tronc avec une extension symétrique aux membres, épargnant généralement la paume des mains et la plante des pieds^{19,28}. Cette éruption débute généralement 4 à 14 jours après l'instauration du médicament. Des lésions de type macule (zones de décoloration plate) et papule (lésions surélevées) sont observées. L'aspect clinique peut également être morbilliforme avec des macules isolées laissant entre elles des espaces de peau saine²⁸. Il est important de différencier ce type de réaction cutanée de l'urticaire aiguë, qui peut être bénigne ou liée à une réaction d'hypersensibilité de type I. Celle-ci se présente sous forme de papules érythémateuses

oedémateuses mobiles, fugaces et prurigineuses qui durent moins de 24 heures, mais de nouvelles lésions peuvent continuer à apparaître par la suite²⁸. L'urticaire reliée aux réactions de type I apparaît quelques minutes à quelques heures après l'administration^{12,28}. Si l'urticaire est d'apparition tardive et associée à de la fièvre, il faut plutôt penser à une maladie sérique ou à une pseudo-maladie sérique.

Le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermoïde toxique (NET) font aussi partie de cette classe. Ce sont des toxidermies cutanées rares et graves sous forme bulleuse, dont la mortalité à court terme (six semaines) se situe à 23 % et s'élève à 34 % à un an¹⁸. Ces réactions sont rapportées avec les β -lactamines, mais leur incidence demeure très faible¹². Le délai d'apparition varie entre 4 et 28 jours après l'introduction *de novo* du médicament¹⁸. Le SSJ et la NET se caractérisent par la présence de lésions bulleuses qui se juxtaposent, causant ainsi le décollement de la peau ou des muqueuses. Les lésions apparaissent souvent au niveau de la paume des mains et progressent rapidement. Plusieurs muqueuses (bouche, yeux, nez, etc.) et organes (poumons, reins, foie) peuvent être atteints⁸. La distinction entre SSJ et NET se fait selon le pourcentage de surface corporelle atteinte; il s'agit de SSJ lorsque plus de 10 % de la surface est atteinte et de NET lorsque plus de 30 % de la surface est atteinte. Les patients ayant présenté ces toxidermies ne doivent plus recevoir le médicament incriminé^{8,12,18}.

Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, mieux connu comme le *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS), fait également partie des réactions idiopathiques. Il s'agit d'une réaction d'inflammation systémique d'apparition tardive secondaire à la prise d'un médicament¹⁸. Celle-ci se caractérise par la présence d'une éruption cutanée, de fièvre, d'une éosinophilie à la formule sanguine complète, d'inflammation des ganglions et d'une atteinte des organes cibles (rein, foie, poumons). L'incidence avec les β -lactamines est inconnue, mais semble très faible. Les symptômes apparaissent jusqu'à huit semaines après l'instauration du médicament responsable et peuvent perdurer plusieurs semaines après l'arrêt. Contrairement aux SSJ/NET, les muqueuses ne sont pas atteintes^{8,12}.

Facteurs de risque d'hypersensibilité aux β -lactamines

La majorité des informations dont nous disposons sur les facteurs influant sur le risque d'hypersensibilité à un antibiotique sont tirées d'études sur des patients allergiques à la pénicilline. Les données qui suivent concernent les pénicillines, mais nous pouvons présumer que la plupart de ces facteurs peuvent être extrapolés pour les autres β -lactamines²².

Âge

Les patients âgés entre 20 et 49 ans seraient plus à risque de manifester une réaction sévère de type anaphylaxie à la suite de la prise de pénicilline. Dans cette tranche d'âge, il est plus probable que les patients aient été exposés au préalable, ce qui leur confère un plus grand potentiel de réexposition entraînant une réaction allergique⁹. Par ailleurs, la mortalité liée aux réactions d'hypersensibilité est plus importante chez les personnes âgées étant donné leurs comorbidités¹⁶.

Sexe féminin

Pour des raisons encore inconnues, les réactions d'hypersensibilité sont plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes¹⁷. Plusieurs études rapportent des taux d'allergie supérieurs pour celles-ci^{16,29}. Une récente étude a démontré que le pourcentage de nouvelles allergies aux pénicillines sur une période d'une année était de 2 % chez les femmes et de 1 % chez les hommes. La proportion était la même pour les céphalosporines, soit 1 % chez les femmes et 0,5 % chez les hommes⁴. Cet écart pourrait s'expliquer par le fait qu'il y aurait plus d'antibiotiques prescrits chez les femmes^{16,29}. La différence pourrait aussi être liée au syndrome d'allergies multiples (détaillé ci-bas), plus fréquent chez les femmes⁸.

Comorbidités

L'atopie a longtemps été considérée comme un facteur prédisposant pour développer une hypersensibilité à la pénicilline. Pourtant, plusieurs études observationnelles n'ont pas démontré une incidence plus élevée chez ces patients. On considère donc qu'ils n'ont pas un risque accru de présenter une hypersensibilité. Par contre, lorsqu'ils subissent une réaction allergique, les patients asthmatiques seraient plus à risque de manifester des réactions sévères de type anaphylactique mettant leur vie en danger que les patients qui n'ont pas cette maladie^{8,9}.

Les patients atteints de fibrose kystique reçoivent des antibiotiques parentéraux pour de longues périodes, à de hautes doses et de manière répétée. Ils ont donc une exposition qui pourrait favoriser l'hypersensibilité. Plusieurs études antérieures ont rapporté une prévalence élevée d'hypersensibilité aux β -lactamines chez ces patients; en moyenne 30 %. Cependant, ces données reposaient uniquement sur les manifestations cliniques, ce qui pouvait induire un surdiagnostic (p. ex. : rash causé par un virus, mais imputé à tort à un antibiotique). De nouvelles données indiquent que la prévalence d'allergie véridique (confirmée par test cutané) serait beaucoup plus faible, soit moins de 1 %³⁰. Il est suggéré que l'exposition répétée pourrait induire une tolé-

rance. Il n'en demeure pas moins que la vigilance est de mise chez les patients atteints de fibrose kystique étant donné leur utilisation fréquente d'antibiotiques.

Infections concomitantes

Les infections concomitantes font partie des facteurs importants à considérer lors de l'évaluation d'une allergie aux β -lactamines. Les aminopénicillines sont reconnues pour causer un rash morbilliforme chez plus de 90 % des patients traités par ces antibiotiques s'ils sont atteints de la mononucléose en concomitance²². Les rashes maculopapulaires liés aux infections virales sont également très fréquents chez les enfants¹⁵. Ces mêmes patients ne présentent pas d'anticorps IgE spécifique aux pénicillines et peuvent recevoir à nouveau n'importe quelle β -lactamine¹². D'autres infections, telles que l'herpès simplex, le cytomégalovirus et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), ont également été associées à ce phénomène^{8,19,31}. Ces réactions indésirables associées à des infections concomitantes seraient le résultat d'une modification de la réponse immunitaire induite par les virus. Plusieurs mécanismes sont proposés pour expliquer cette prépondérance à l'hypersensibilité, soit : l'altération du métabolisme des médicaments par le virus; l'augmentation des cellules CMH de type 2 sur les CPA en présence du virus. Enfin, l'augmentation de la libération de cytokines (telles que les interférons) amplifierait la réponse immunitaire^{9,22}. De surcroît, les patients atteints de certaines infections bactériennes, dont la pharyngite à streptocoque du groupe A, la syphilis et la maladie de Lyme, à qui l'on administre un traitement par la pénicilline, peuvent aussi manifester une réaction cutanée^{12,19}. Celle-ci peut facilement être confondue avec une réaction allergique. La vigilance du clinicien sur cet aspect est donc primordiale.

Voie et fréquence d'administration

Toutes les voies d'administration peuvent sensibiliser le patient à un allergène. Par contre, les voies topique et parentérale sont reconnues comme étant les plus allergènes. L'utilisation de pénicilline par voie topique n'est plus recommandée, puisque son application est reconnue comme étant hautement immunogène^{14,16}. Les voies parentérales, soit intraveineuse et intramusculaire, sont associées à une plus grande incidence de réaction d'hypersensibilité de type I, particulièrement l'anaphylaxie^{9,22}. En effet, la majorité des décès associés à des anaphylaxies sont attribuables à des injections de pénicilline intraveineuses ou intramusculaires, et non pas aux formulations orales²². Il est également reconnu que davantage de réactions d'hypersensibilité sont déclenchées par des administrations fréquentes et répétées d'un même antibiotique à intervalles rapprochés, plutôt que par l'administration isolée d'un seul traitement de



Questionnaire approfondi lors de l'évaluation d'une réaction allergique

Questions à poser au patient	Détails
Quel est le nom exact du médicament ?	Dose ? Voie d'administration ? Indication ?
Quelle est la chronologie ?	À quel âge ? Temps écoulé depuis la réaction ? Délai d'apparition de la réaction ? Exposition antérieure au médicament ?
Décrivez-moi la réaction ?	Y a-t-il du prurit ? Y a-t-il des lésions cutanées ? Y a-t-il des symptômes systémiques (p. ex., fièvre) ou atteinte des muqueuses ?
Preniez-vous d'autres médicaments lors de la réaction ?	
Aviez-vous d'autres maladies au moment de la réaction ?	Exemple : asthme, VIH, fibrose kystique
Quelles ont été les mesures prises lors de la réaction ?	Retrait seulement, visite à l'urgence, hospitalisation ? Prise d'antihistaminique ? Prise de corticostéroïde ? Administration d'épinéphrine ?
Est-ce que la réaction a disparu à l'arrêt du médicament ?	
Reprovocation tentée ?	Visite chez l'allergologue ? Tests cutanés d'allergie ?

quelques jours ou un traitement en continu. Une dose prophylactique d'antibiotique est moins sensibilisante qu'un traitement à haute dose, étendu sur une période prolongée, tel que pratiqué dans le traitement d'une endocardite⁸.

Hérédité

En pratique, il arrive fréquemment que des parents refusent de donner un antibiotique à leur enfant, car eux-mêmes se disent allergiques et craignent que l'allergie ne lui soit « transmise ». Il s'avère donc pertinent d'éduquer nos patients à ce sujet. Il existe des réactions d'hypersensibilité qui ont été associées à des facteurs génétiques.

Un exemple bien connu est celui de l'abacavir (Ziagen^{MD}) pour lequel l'hypersensibilité est liée à la présence de l'allèle HLA B 5701. L'allopurinol (Zyloprim^{MD}) et la carbamazépine (Tegretol^{MD}) en sont d'autres exemples. Pour ce qui est des β -lactamines, l'influence de l'hérédité est moins reconnue. Il semble que cette influence soit plus marquée dans les réactions d'hypersensibilité retardée que dans les réactions immédiates. Plusieurs polymorphismes ont été identifiés comme ayant un potentiel d'induire des réactions d'hypersensibilité, dont le polymorphisme du gène codant pour les β -lactamases¹⁶. Par ailleurs, ces données demeurent limitées et de tels tests génétiques ne font pas partie de la pratique courante au Québec en ce qui concerne les réactions allergiques aux β -lactamines. À l'heure actuelle, la présence d'une allergie à une β -lactamine chez un parent n'est pas une contre-indication à l'utilisation de cet antibiotique chez l'enfant.

Syndrome d'allergies multiples aux médicaments

Le syndrome d'allergies multiples aux médicaments (SAMM), peu connu des professionnels de la santé, fait référence aux patients qui ont manifesté des réactions allergiques à au moins deux médicaments ou plus, structurellement non semblables, soit sans réaction croisée connue^{22,32}. Les personnes avec un SAMM auraient une prédisposition plus élevée à manifester des réactions d'hypersensibilité, médiées par les IgE ou non, particulièrement avec des antibiotiques de différentes classes^{8,33,34}. Différentes réactions ont été observées chez ces patients : urticaire, rash, angioedème, SSJ, pseudo-maladie sérique, anaphylaxie^{8,32}. La première observation de ce syndrome remonte à 1966, date à laquelle on a observé que les patients qui présentaient une allergie à la pénicilline avaient trois fois plus de risques d'avoir déjà un antécédent d'allergie à un autre médicament³⁵. Une autre étude publiée en 1991 a démontré, chez les patients ayant une histoire d'allergie aux β -lactamines, un risque augmenté d'environ 10 fois de réactions allergiques à des antibiotiques appartenant à d'autres classes thérapeutiques³⁶. Il est proposé que les patients atteints du SAMM présentent des facteurs de libération de l'histamine en circulation dans leur sérum, qui seraient capables de provoquer la dégranulation des mastocytes, et non des basophiles³⁷. Ces facteurs de libération de l'histamine ne seraient pas liés à la formation préalable d'anticorps IgE³⁸. Ce syndrome a été décrit chez les adultes, également chez les enfants³². Il serait plus fréquent chez les femmes, les patients ayant manifesté des réactions aux AINS et ceux ayant eu plusieurs réactions antérieures aux antibiotiques^{39,40}. Par contre, il reste toujours une controverse quant à l'existence du SAMM en tant qu'entité clinique distincte, entre autres à cause de l'urticaire chronique, une pathologie qui pourrait également être présente chez les patients inclus dans les études sur le SAMM⁴¹. Également,

le fait que les études n'étaient pas prospectives et de ne pas pouvoir prouver que les allergies étaient bien médiées par des anticorps IgE sont d'autres raisons pour lesquelles le diagnostic de SAMM est difficile à établir.

Hypersensibilité aux β -lactamines chez les enfants

Les réactions d'hypersensibilité aux β -lactamines sont moins fréquentes chez les enfants que chez les adultes⁸. La prévalence d'hypersensibilité est difficile à déterminer en pédiatrie, car les parents rapportent souvent des allergies aux médicaments chez leurs enfants, alors que ce sont plutôt des réactions indésirables^{16,42}. Des études européennes rapportent une incidence d'allergie de 1,7 % à 5,2 %, avec une plus forte incidence pour l'amoxicilline (1,4 %) que pour les autres pénicillines (1,2 %) et les céphalosporines (0,7 %)¹⁶. Par contre, ces données varient selon l'utilisation des antibiotiques dans un pays donné et les pratiques locales. Au Québec, l'amoxicilline étant beaucoup plus utilisée en pédiatrie depuis plusieurs années, il est normal de constater une incidence augmentée d'allergie à l'amoxicilline, comparativement à la pénicilline, beaucoup moins prescrite. La plupart des réactions d'hypersensibilité sont des éruptions cutanées de gravité faible à modérée apparaissant plus d'une heure après l'administration de l'antibiotique chez des enfants de moins de quatre ans. Les présentations les plus fréquentes sont le rash maculopapulaire (55 %) et l'urticaire (35 %)^{16,42}. Ces manifestations cutanées sont principalement reliées aux infections virales, tel que discuté ci-haut^{12,21}. Le SSJ est très rare chez les enfants et habituellement lié à une infection virale¹². Il n'y a pas de facteurs prédisposant à une allergie aux β -lactamines chez les enfants, contrairement à ceux identifiés et détaillés ci-haut chez l'adulte, à l'exception des infections concomitantes¹⁶.

Gestion de l'allergie

La gestion des réactions d'hypersensibilité dépend grandement du type de manifestations cliniques. La cessation de l'agent causal suspecté ou confirmé est toujours la première mesure à instaurer.

En ce qui concerne l'hypersensibilité de type I, contrairement à ce que l'on pourrait penser, l'anaphylaxie est souvent sous-diagnostiquée⁴³. Il est important que nos patients soient sensibilisés à ce sujet. L'Association canadienne d'allergie et d'immunologie clinique publie un guide afin de permettre aux patients de mieux reconnaître et gérer l'anaphylaxie; ce guide est disponible en français sur le site <http://csaci.ca/patient-school-resources>. L'anaphylaxie est sans contredit une urgence médicale. L'épinéphrine est le vasopresseur de choix, c'est d'ailleurs le seul médicament qui augmente la survie⁴³. Son effet sur les récepteurs α induit une augmentation de la tension artérielle par

vasoconstriction, alors que son effet sur les récepteurs β cause une augmentation de la fréquence et de la contractilité cardiaques, de même qu'une dilatation des bronches. L'administration rapide en milieu préhospitalier permet de réduire le risque d'hospitalisation⁴³. L'épinéphrine est autoadministrée de façon intramusculaire, au niveau antérolatéral de la cuisse. La dose est de 0,3 mg (0,15 mg chez les enfants de < 30 kg) et peut être répétée toutes les 5 à 15 minutes au besoin. En contexte d'anaphylaxie, l'épinéphrine injectée de façon intraveineuse pourrait être associée à une augmentation des effets cardiovasculaires indésirables (infarctus du myocarde, tachycardie ventriculaire); on l'administre donc en première intention de façon intramusculaire à l'hôpital, également. Il est important de rappeler aux intervenants que c'est la concentration 1 : 1000 (1 mg/ml) qui doit être utilisée. Par la suite, il faut envisager la supplémentation en oxygène, l'administration de fluides et l'intubation lorsque nécessaire. L'utilisation de cristalloïdes (normal salin) est favorisée par rapport aux colloïdes. Lorsque le choc est réfractaire à la thérapie initiale, on peut employer la perfusion intraveineuse de vasopresseurs, le glucagon (chez les patients prenant des bêtabloquants) et l'oxygénation par membrane extra-corporelle (ECMO). Un agoniste bêta-adrénergique, tel que le salbutamol (Ventolin^{MD}), peut être utilisé comme traitement d'appoint pour diminuer la toux et la dyspnée réfractaires à l'épinéphrine. Même si plusieurs manifestations cliniques sont causées par l'histamine, les anti-H1 ne font pas partie du traitement initial, puisqu'ils ne traitent pas le choc et peuvent induire de l'hypotension lorsqu'administrés de façon intraveineuse. Ils peuvent être utilisés comme traitement adjuvant. Les corticostéroïdes, quant à eux, ne sont pas donnés d'emblée étant donné leur délai d'action, mais ils sont utilisés pour prévenir potentiellement une réaction biphasique. La méthylprednisolone (Solumedrol^{MD}) à la dose de 1-2 mg/kg/dose peut être utilisée. Il n'y a pas de donnée probante clinique démontrant un bénéfice à prescrire un corticostéroïde *per os* en externe lorsque les symptômes sont résolus. Le patient devrait être référé pour une consultation en allergologie au moment du congé, et une ordonnance pour obtenir un dispositif d'autoadministration de l'épinéphrine devrait lui être remise^{43,44}. Il persiste une controverse quant à la possibilité d'une délivrance inadéquate d'épinéphrine autoinjectée de façon intramusculaire chez les patients obèses en raison de leur masse adipeuse importante, comparativement à la longueur de l'aiguille du dispositif⁴⁵. L'administration sous-cutanée n'est pas recommandée; ainsi, l'administration intramusculaire demeure le premier choix. En l'absence de données convaincantes, il demeure prudent de recommander aux patients de posséder deux dispositifs afin de pouvoir administrer une dose subséquente si nécessaire⁴⁴. Quant à l'urticaire, il est recommandé d'administrer un antihistaminique non sédatif en première intention (p. ex., cetirizine 5-20 mg/jour). Les antihistaminiques sédatifs peuvent être combinés ou

utilisés en deuxième intention (diphen hydramine jusqu'à 100 mg/dose). En dernière intention, la doxépine (Sinequan^{MD}) peut être utilisée⁹. La gestion des hypersensibilités des autres types (II à IV et idiopathique) inclut notamment l'utilisation d'antihistaminiques et de corticostéroïdes et ne sera pas traitée dans le présent article.

Comment documenter une allergie

Étant donné la grande diversité des réactions allergiques à la pénicilline, il est indispensable de bien documenter toutes les informations au dossier patient. Les modalités de documentation disponibles dans différents logiciels ont déjà été traitées dans un article précédent publié dans *Québec Pharmacie*⁴⁶. Le **tableau III** décrit les éléments qui devraient être demandés aux patients afin d'évaluer une réaction allergique et d'être en mesure de la documenter adéquatement.

Conclusion

Les allergies aux β -lactamines sont multiples et complexes, et souvent rapportées par nos patients. Avoir des patients étiquetés « allergiques à la pénicilline », alors qu'ils ne le sont pas, a plusieurs conséquences néfastes qui sont bien décrites dans la littérature médicale. Il est donc primordial pour le professionnel de la santé de mieux classifier ces réactions afin de déterminer le risque futur d'administrer ces antibiotiques chez un patient donné. Le pharmacien, qu'il soit en milieu communautaire ou en établissement de santé, se doit de s'impliquer dans cette prise en charge et d'être une personne-ressource autant pour les patients que pour les autres professionnels de la santé. La documentation complète au dossier est essentielle pour véhiculer une information exacte qui permettra d'orienter le prescripteur vers le meilleur choix d'antibiothérapie à donner aux patients. ■

Références

Les références en gras indiquent au lecteur les références principales de l'article, telles que choisies par les auteurs.

1. Albin S, Agarwal S. *Prevalence and characteristics of reported penicillin allergy in an urban outpatient adult population. Allergy Asthma Proc.* 2014 Nov-Dec; 35(6): 489-94.
2. Unger NR, Gauthier TP, Cheung LW. *Penicillin skin testing: potential implications for antimicrobial stewardship. Pharmacotherapy.* 2013 Aug; 33(8): 856-67.
3. *Infectious Diseases Society of America. The 10 x '20 Initiative: pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. Clin Infect Dis.* 2010 Apr 15; 50(8): 1081-3.
4. Macy E. *Penicillin and beta-lactam allergy: epidemiology and diagnosis. Curr Allergy Asthma Rep.* 2014 Nov; 14(11): 476.
5. Charneski L, Deshpande G, Smith SW. *Impact of an antimicrobial allergy label in the medical record on clinical outcomes in hospitalized patients. Pharmacotherapy.* 2011 Aug; 31(8): 742-7.

6. Lutomski DM, Lafollette JA, Biaglow MA, Haglund LA. Antibiotic allergies in the medical record: effect on drug selection and assessment of validity. *Pharmacotherapy*. 2008 Nov; 28(11): 1348-53.
7. Trubiano JA, Chen C, Chang AC et coll. Antimicrobial allergy labels drive inappropriate antimicrobial prescribing: lessons for stewardship. *J Antimicrob Chemoter*. 2016 Jun; 71(6): 1715-22.
8. Solensky R. **Drug allergy : an updated practice parameter. Joint Task Force on Practice Parameters representing the American Academy of Allergy, Asthma and immunology, the American College of Allergy, Asthma and Immunology and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology 2010.**
9. Sylvia LM. **Drug allergy, pseudoallergy, and cutaneous diseases. Dans: Tisdale JE, Miller DA, editors. Drug-induced diseases. American Society of Health-System Pharmacists; 2010; 51-97.**
10. Hoarau C, Abuaf N, Bérard F, et coll. « Physiopathologie de l'hypersensibilité immédiate ». [En ligne. Page consultée le 15 avril 2016.] [http:// www.assim.refer.org/colleges/colleges/styled/files/page80-l3.2.hypersensibilite0301-imme0301diate.pdf](http://www.assim.refer.org/colleges/colleges/styled/files/page80-l3.2.hypersensibilite0301-imme0301diate.pdf).
11. Galli SJ, Tsai M. IgE and mast cells in allergic disease. *Nature Medicine* 2012; 18 (5): 693-704.
12. **Lagacé-Wiens P, Rubinstein E. Adverse reactions to β -lactam antimicrobials. Expert Opin Drug Saf. 2012 May; 11(3): 381-99.**
13. Levine BB, Redmond AP, Fellner MJ, et coll. Penicillin allergy and the heterogenous immune responses of man to benzylpenicillin. *J Clin Invest*. 1966 Dec; 45(12): 1895-906.
14. Chang C, Mahmood MM, Teuber SS, Gershwin ME. Overview of penicillin allergy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012 Aug; 43(1-2): 84-97.
15. Yates AB. Management of patients with a history of allergy to beta-lactam antibiotics. *Am J Med*. 2008 Jul; 121(7): 572-6.
16. **Mirakian R, Leech SC, Krishna MT, et coll. Standards of Care Committee of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. Clin Exp Allergy 2015 Feb; 45(2): 300-27.**
17. Paradis H, Thirion DGJ, Bergeron L. Les allergies aux antibiotiques : comment s'y retrouver ? *Pharmactuel* 2009; 42(1): 22-33.
18. Lebrun-Vignes B, Valeyrie-Allanore L. Toxidermies. *La Revue de médecine interne*. 2015 Nov; 36: 256-70.
19. Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. The rational clinical examination. Is this patient allergic to penicillin? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy. *JAMA*. 2001 May 16; 285(19): 2498-505.
20. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, et coll. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003 Oct; 58 (10): 961-72.
21. Romano A, Blanca M, Torres MJ et coll. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*. 2004 Nov; 59 (11): 1153-60.
22. **Solensky R. Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. Clin Rev Allergy Immunol. 2003 Jun; 24(3): 201-20.**
23. Wener MH. Serum sickness and serum sickness-like reactions. UptodateMD. [En ligne. Page consultée le 3 mars 2016.] www.uptodate.com
24. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, et coll. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993-2011: A case series. *Am J Kidney Dis*. 2014 Oct; 64(4): 558-66.

25. Werner JP. Delayed Drug Hypersensitivity Reactions. *Ann Intern Med.* 2003 Oct; 139 (8): 683-93.
26. Robles M, Toscano E, Cotta J, et coll. Antibiotic-induced liver toxicity: Mechanisms, Clinical features and Causality Assessment. *Current Drug Safety.* 2010 Jul; 5(3): 212-22.
27. Micromedex Healthcare series. Monographie de la Ceftriaxone (RocephinMD) [En ligne. Page consultée le 3 mars 2016.] www.thomsonhc.com
28. Thielen AM, Toutous-Trellu L, Desmeules J. Les toxidermies médicamenteuses. *Rev Med Suisse.* juillet 2008; 4 : 1671-5.
29. Branellec A, Thomas M, Fain O, et coll. [Frequency of self-reported penicillin allergy in the area of Seine-Saint-Denis (France)]. *Rev Med Interne.* 2008 Apr; 29(4): 271-6.
30. Matar R, Le Bourgeois M, Scheinmann P, et coll. Beta-lactam hypersensitivity in children with cystic fibrosis: a study in a specialized pediatric center for cystic fibrosis and drug allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014 Feb; 25(1): 88-93.
31. Gruchalla RS, Pirmohamed M. Clinical practice. Antibiotic allergy. *N Engl J Med.* 2006 Feb 9; 354(6): 601-9.
32. Asero R. Multiple drug allergy syndrome: A distinct clinical entity. *Current Allergy and Asthma Reports.* 2001 Jan; 1(1): 18-22.
33. Warrington R. Multiple drug allergy syndrome. *Can J Clin Pharmacol.* 2000 Spring; 7(1): 18-9.
34. Sullivan TJ, Remedios C, Ong MD, et coll. Studies of the multiple drug allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 1989; 83: 270.
35. Smith JW, Johnson JE, Cluff LE. Studies on the epidemiology of adverse reactions- An evaluation of penicillin allergy. *N Engl J Med.* 1966 May; 274: 998-1002.
36. Moseley EK, Sullivan MJ. Allergic reactions to antimicrobial drugs in patient with a history of prior drug allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1991; 87: 226.
37. Tedeschi A, Lorini M, Suli C, et coll. Detection of serum histamine-releasing factors in a patient with idiopathic anaphylaxis and multiple drug allergy syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2007; 17 (2): 122-5.
38. Asero R, Tedeschi A, Lorini M et coll. Sera from patients with multiple drug allergy syndrome contain circulating histamine-releasing factors. *Int Arch Allergy Immunol.* 2003 Jul; 131(3): 195-200.
39. Asero R. Detection of patients with multiple drug allergy syndrome by elective tolerance tests. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 1998 Feb; 80(2): 185-88.
40. Nettis E, Colanardi MC, Paola RD, et coll. Tolerance test in patients with multiple drug allergy syndrome. *Immunopharmacology and immunotoxicology.* 2001 Nov; 23(4): 617-26.
41. Macy, E. Multiple antibiotic allergy syndrome. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2004 Aug; 24(3): 533-43.
42. Fernandez TD, Mayorga C, Ariza A, et coll. Allergic reactions to antibiotics in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014 Aug; 14(4): 278-85.
43. Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, et coll. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J.* 2015 Oct 28; 8(1): 32.
44. Campbell RL, Li JT, Nicklas RA, Sadosty AT; Members of the Joint Task Force; Practice Parameter Workgroup. Emergency department diagnosis and treatment of anaphylaxis: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014 Dec; 113(6): 599-608.
45. Rudders SA, Geyer BC, Banerji A, et coll. Obesity is not a risk factor for repeat epinephrine use in the treatment of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Nov; 130(5): 1216-8. doi: 10.1016/j.jaci.2012.08.029. Epub 2012, Sep 27.
46. Tremblay ME, Closon A, Lebel D, Bussière JF. Prise en charge d'un effet indésirable : comment documenter dans le dossier-patient (2^e partie). *Québec Pharmacie.* 2010 Nov; 57(7): 22-8.

3. Lequel des énoncés suivants est vrai ?

- A. Les patients étiquetés « allergiques à la pénicilline » sont plus à risque de mortalité, mais ils ne sont pas plus à risque d'être admis aux soins intensifs.
- B. L'allergie à la pénicilline est rapportée chez seulement 5 % de nos patients.
- C. Les allergies à la pénicilline sont associées à l'augmentation des taux de *Clostridium difficile*, d'entérocoque résistant à la vancomycine et de staphylocoque résistant à la méthycilline.
- D. Plusieurs antibiotiques sont mis sur le marché chaque année. Il ne faut donc pas s'inquiéter de l'augmentation des micro-organismes multirésistants.

4. Laquelle de ces réactions n'est pas une réaction d'hypersensibilité de type I ?

- A. Bronchospasme
- B. Rash maculopapulaire
- C. Angioedème
- D. Urticaire

5. Lequel des énoncés suivants est faux ?

- A. Les hépatotoxicités médicamenteuses font partie des réactions d'hypersensibilités de type IV.
- B. L'hypersensibilité de type II implique la formation d'anticorps IgG et IgM.
- C. La maladie sérique fait partie des réactions d'hypersensibilité de type IV.
- D. Le délai maximal d'apparition d'une hypersensibilité de type I est de 72 heures, sauf exception.

6. Lequel de ces patients ne présente pas un risque accru de manifester une hypersensibilité aux β -lactamines ?

- A. Un patient de 60 ans avec un antécédent d'asthme.
- B. Un patient de 30 ans sans antécédent.
- C. Un patient de 15 ans souffrant de fibrose kystique.
- D. Un patient de 50 ans allergique au naproxène (Naprosyn^{MD}).

7. Lequel des énoncés suivants est faux ?

- A. Les enfants sont moins à risque de manifester des réactions d'hypersensibilité aux β -lactamines que les adultes.
- B. Le traitement de première intention de l'anaphylaxie est l'épinéphrine.
- C. Les patients obèses doivent recevoir l'épinéphrine par voie intramusculaire et devraient avoir deux dispositifs en leur possession.
- D. Chez les enfants, les infections concomitantes ne sont pas liées aux réactions d'hypersensibilité aux β -lactamines.

Texte rédigé par **Vicky Gélinas**, B. Pharm., M. Sc., Hôpital de l'Enfant-Jésus du CHU de Québec - Université Laval

Révision : Martin Parent, B. Pharm., M.Sc., Hôpital de l'Enfant-Jésus du CHU de Québec, Université Laval

L'auteure et la réviseur scientifique ne déclarent aucun conflit d'intérêts lié à la rédaction de cet article.

Texte original soumis le 12 février 2017.

Texte final remis le 20 février 2017.

La pharmacovigilance fait partie de l'essence même de la pratique des pharmaciens. Cette chronique a pour objectif de promouvoir la surveillance des médicaments et d'informer les pharmaciens sur leurs effets indésirables graves – même les plus rares. De plus, la chronique propose une démarche de mise en pratique de la pharmacovigilance, de sorte qu'après avoir lu l'article, le pharmacien connaît le mode de présentation d'un effet indésirable donné et la conduite à tenir lorsqu'il survient.

Responsable de cette chronique :

 **Vicky Gélinas, B. Pharm., M. Sc.**

Colite lymphocytaire au dexlansoprazole

Les inhibiteurs de la pompe à protons figurent parmi les médicaments les plus utilisés¹. En effet, leur utilisation s'est grandement accrue depuis leur mise en marché à la fin des années 1980. Selon le régime public d'assurance maladie, les dépenses associées à ces produits sont passées de 30 millions \$ en 1996 à 275 millions \$ en 2008. Des mesures alors entreprises ont permis de réduire les coûts à 167 millions \$ en 2014. Quoique grandement répandue, leur utilisation n'est pas sans risque. Le cas qui suit est celui d'une patiente qui a présenté une colite microscopique (CM) de type lymphocytaire au dexlansoprazole.

Objectifs d'apprentissage



1. Reconnaître les signes et les symptômes d'une colite microscopique (CM).
2. Connaître les facteurs de risque de présenter une colite microscopique.
3. Établir une conduite thérapeutique pour la colite microscopique.



Cas clinique
1/3
(Présentation
de la patiente)

Mme JP a 97 ans, pèse 65 kg et mesure 1,65 m. Elle se présente à l'urgence sur les conseils de l'infirmière du CLSC. En effet, lors du suivi de son INR, cette dernière remarque que la patiente a eu une incontinence fécale. De plus, elle lui mentionne avoir environ quatre selles molles par jour. Les antécédents et la médication à l'admission sont présentés au **tableau I**. La patiente a aussi reçu de la doxycycline 100 mg po BID du jour -36 au jour -32. À l'examen physique, elle n'a aucune douleur abdominale, nausée ou vomissements, fièvre, rectorragie, méléna, symptôme urinaire, infection des voies respiratoires supérieures, et elle n'a pas eu de contact infectieux. L'équipe de médecine interne décide de l'admettre pour réhydratation et investigation. Au moment de l'admission, il n'y a pas de diagnostic confirmé, les hypothèses sont une entérite virale, une diarrhée associée à *Clostridium difficile* et une entérite bactérienne. Une recherche d'antigène et de toxine pour *Clostridium difficile* ainsi qu'une culture de selles (recherche de *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, *E. Coli* 0157 et *Aeromonas*) sont en cours. Aucune recherche de parasites n'est réalisée, puisque la patiente ne présente pas de facteurs de risque. Les paramètres biologiques à l'admission sont présentés au **tableau II**.

Discussion

Description de l'effet indésirable

La CM est une maladie intestinale chronique qui se présente sous forme de diarrhées liquides de fréquence variable, parfois invalidantes, qui peuvent être accompagnées de douleurs abdominales ou d'incontinence, mais il y a toujours absence de sang et de fièvre^{2,3,4,5,6,7,8}. Les symptômes peuvent persister pendant des mois, voire des années, ou disparaître spontanément et récidiver ultérieurement. À la colonoscopie, la muqueuse est normale. Une biopsie est donc nécessaire afin de confirmer le diagnostic et de déterminer le sous-type, lymphocytaire ou collagénique. À l'histologie, la colite lymphocytaire (CL) est caractérisée par une augmentation des lymphocytes intraépithéliaux, soit plus de 20 % des cellules épithéliales de surface. En ce qui concerne la colite collagénique (CC), en plus des lymphocytes, la biopsie permet de mettre en lumière une bande de collagène de plus de 10 µm d'épaisseur. Le mécanisme physiopathologique est peu élucidé, mais on constate une réponse immunitaire épithéliale à des antigènes comme des toxines, des médicaments, des acides biliaires ou des agents infectieux^{2,3,6}. Une des théories avancées concerne le mécanisme d'action des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), soit l'inhibition de la pompe H⁺-K⁺-ATPase⁴. En effet, cette pompe est aussi présente dans l'épithélium du côlon, et elle contribue à l'homéostasie du potassium. En inhibant la pompe, l'IPP affecte la balance électrolytique, compromet l'acidification et affecte les réactions immunitaires de la muqueuse colique.

I Antécédents et médication à l'admission

Antécédents	Médication	Statut du médicament
Maladie coronarienne athérosclérotique	Nitroglycérine timbre 0,4 mg 12h/24	Stable
Fibrillation auriculaire paroxystique	Warfarine selon INR	Stable
Embolie pulmonaire il y a 3 mois		
Insuffisance cardiaque	Furosémide 20 mg po DIE	Stable
Hypertension artérielle	Doxazosine 2 mg HS Diltiazem LA 300 mg HS	Stable Stable
Anémie ferriprive	Sulfate ferreux 300 mg DIE	Stable
Reflux gastro- œsophagien	Dexlansoprazole 60 mg DIE Dompéridone 10 mg TID	Ajouté au jour -10, remplace le pantoprazole Stable
Autre	Acétaminophène 650 mg QID Gabapentine 300 mg HS Lorazépam 0,5 mg HS Temazépam 15 mg HS	Stable Stable Diminué au jour -10 Ajouté au jour -10

Chronologie

À la suite de l'instauration de l'IPP, les symptômes commencent à se manifester avec un temps médian de 28 jours pour la CL et de 60 jours pour la CC^{4,9,10}. Par contre, les données varient selon les sources. Par exemple, une étude de cohorte menée par Calabrese et ses collaborateurs a montré un délai moyen entre le début des diarrhées et le diagnostic de 13 mois pour la CL et de 24 mois pour la CC⁶. La médiane de temps pour obtenir la résolution des symptômes lors de l'arrêt de l'agent causal est de sept jours pour la CL et de 14 jours pour la CC^{4,9,10}.

Incidence

L'incidence estimée est de 3,1 à 5,5 cas pour 100 000 personnes-année pour la CL et de 1,1 à 5,2 cas pour 100 000 personnes-année pour la CC⁷. Selon l'American Gastroenterological Association (AGA), la prévalence varie selon les régions du monde, les études récentes montrant une prévalence de 48 cas pour 100 000

II Suivi et paramètres biologiques pertinents

Jour	0	1	2	3	4	6	7	9	11	13
Selles		9	7	12	11	5	2	4	0	1
Na (N : 135-145 mmol/L)	145	144	145	145			145		142	
K (N : 3,5-5,0 mmol/L)	3,3	3,4	3,3	3,6			3,8		3,8	
GB (N: 4,2-10,0 X10 ⁹)	2,61	2,80		2,77			2,52		2,78	
Neutro (N: 1,9-7,0 X10 ⁹)	1,65	1,79		1,63			1,57		1,57	
Hb (N: 115-155 g/L)	132	139		132			128		125	
Urée (N: 3-8 mmol/L)	6,6	7,6	8,4	8,1			7,9		7,8	
Créatinine (N: 45-85 mmol/L)	88	95	89	79			78		83	

personnes-année en Espagne, de 123 pour 100 000 en Suède et de 219 pour 100 000 au Minnesota¹¹. Les femmes sont davantage affectées, avec un ratio d'incidence de 1,92 pour la CL et de 3,05 pour la CC^{2,5}. L'incidence augmente avec l'âge, atteignant un plateau vers 75 à 80 ans. Keszthelyi et ses collaborateurs ont démontré que, parmi les patients ayant un diagnostic de diarrhées chroniques, 13 % avaient une CM⁴. Les facteurs de risque identifiés sont le tabagisme, certaines maladies auto-immunes et les médicaments^{2,4,7,12}. Les patients fumeurs ou ayant fumé ont 2,1 fois plus de risques de souffrir de CM. Concernant les maladies auto-immunes, 40 % des patients présentant une CM en sont aussi atteints, comme la maladie cœliaque, la thyroïdite,



**Cas clinique
2/3
(Évolution de
la réaction)**

Au jour 1, le furosémide et la dompéridone sont suspendus, un comprimé de potassium 20 mEq est prescrit. Le lendemain, un soluté de lactate ringer est installé à raison de 70 mL/heure et des comprimés de potassium sont prescrits à raison de 20 mEq BID pour 24 heures. La détection de l'antigène de *Clostridium difficile* et la culture de selles se sont avérées négatives. Au jour 3, la pharmacienne en charge de l'unité inscrit une note indiquant qu'il existe des rapports de cas de CM à la suite de l'instauration des inhibiteurs de la pompe à protons. Le dexlansoprazole est cessé à la suite des recommandations pharmaceutiques. Au jour 5, le lopéramide et la cholestyramine sont introduits pour aider à réduire les diarrhées. Les jours suivants, le nombre de selles quotidiennes diminue graduellement. Au jour 11, la patiente subit une colonoscopie longue avec biopsie.

la polyarthrite rhumatoïde et le syndrome du côlon irritable. En ce qui concerne les médicaments, le **tableau III** présente les principaux agents en cause dans la CM. La plupart des médicaments associés à la CM sont aussi des médicaments ayant comme effets indésirables des diarrhées chroniques. Il est à noter que 20 % à 28 % des patients présentant une CM ne prennent pas de médicament à risque. Une étude cas-témoins danoise menée par Bonderup et ses collaborateurs a permis de démontrer un risque relatif de 3,37 pour la CL et 7,04 pour la CC avec des IPP, de 1,43 pour la CL et 1,61 pour la CC avec des AINS, de 1,25 pour la CL et 1,29 pour la CC avec des statines, et, enfin, de 2,89 pour la CL et 1,59 pour la CC avec des ISRS². Ces résultats sont tous significatifs.

Différences entre les IPP

En ce qui concerne la CM secondaire aux IPP, les études tendent à démontrer qu'il y a absence d'effet de classe^{3,9}. Les structures différentes des IPP font en sorte que l'activation immunologique est différente. Certains rapports de cas de patients ayant reçu un diagnostic de CM sous lansoprazole soulèvent le fait que les diarrhées se sont résolues en changeant d'agent, comme l'oméprazole ou la rabéprazole. Tous les IPP ont été rapportés comme pouvant causer une CM, mais la réaction à un agent n'engendre pas nécessairement une réaction à un autre agent de la même classe. Il est difficile de déterminer lequel des IPP entraîne davantage de CM, puisque tous les IPP peuvent causer une CM^{12,13}. L'étude cas-témoins de Masclee et ses collaborateurs, menée aux Pays-Bas, comparant des cas de CM à des témoins sains, a permis de déterminer le risque selon l'IPP¹³. En effet, les cas étaient comparés à des sujets sains ayant subi une colonoscopie. L'oméprazole est l'agent qui augmente le plus le risque de CM, soit un risque environ 25 fois plus élevé que chez les témoins. Les risques associés au pantoprazole, à l'ésoméprazole et au rabéprazole ne sont pas significatifs,



Risque élevé ou intermédiaire	Risque faible
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	Carbamazépine
Salicylates	Flutamide
Statines	Sels d'or
Ticlopidine	
Ranitidine	
Bisphosphonates	
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)	
Bêtabloquants	
Inhibiteurs de la pompe à protons	
Acarbose	
Clozapine	
Entacapone	

alors que ceux associés au lansoprazole n'étaient pas rapportés. Dans cette étude, l'oméprazole constitue l'agent le plus utilisé, soit chez environ 60 % des sujets.

Pronostic

Les patients qui sont atteints de la CM ont un très bon pronostic⁶. Une étude de cohorte menée par Calabrese et ses collaborateurs a permis de comprendre l'évolution des patients suivant une CM. Ils ont suivi 54 patients sur une période moyenne de 105 mois (81 à 138 mois). Au terme de cette étude, 77,8 % des patients étaient en rémission, avec, par conséquent, une résolution complète des diarrhées selon les critères établis par les investigateurs. Douze patients ont eu une récurrence, dont sept après plus de 24 mois, et cinq n'ont jamais eu de résolution complète de leurs symptômes. Le facteur de risque de récurrence identifié est une réponse lente au traitement, soit plus de 14 jours.



Cas clinique
3/3
(Fin de l'épisode)

La patiente reçoit son congé de l'hôpital au jour 14 avec une ordonnance de cholestyramine 2 g BID. Au jour 20, le rapport du pathologiste concernant les biopsies du côlon mentionne la présence d'une CM de type lymphocytaire. Au suivi téléphonique, la patiente ne présente plus de diarrhée. Quatre mois plus tard, elle a un suivi en gastroentérologie. À ce moment, elle présente une récurrence des diarrhées jusqu'à sept par jour depuis environ deux semaines. En effet, comme son ordonnance de cholestyramine n'était plus renouvelable, elle a dû cesser la prise du médicament et les diarrhées sont réapparues. Environ six mois après son admission, la présente auteure et le gastroentérologue s'entendent pour conclure qu'il pourrait être bénéfique de réintroduire un inhibiteur de la pompe à protons. En effet, une cytoprotection est indiquée puisque la patiente est âgée et qu'elle prend un anticoagulant oral. Le pantoprazole 40 mg DIE est donc instauré.

Imputabilité

Le dexlansoprazole obtient un résultat de 7 à l'algorithme d'imputabilité de Naranjo pour son implication dans la CM de Mme JP, soit « probable »¹⁴. Il existe des données concluantes dans la littérature médicale et l'effet indésirable est inclus dans la monographie du produit^{15,16}. Il y a eu amélioration de l'état de la patiente au retrait du médicament et la biopsie a permis de confirmer l'événement indésirable de façon objective. Toutes les autres causes de diarrhées ont été écartées, comme les causes infectieuses.

Les autres médicaments obtiennent, quant à eux, un résultat de 1, soit « possible ». Leur prise n'a pas été interrompue et aucun de ces agents n'a fait l'objet de rapports de cas dans la littérature médicale ou dans leur monographie. Aussi, tous les médicaments étaient pris de longue date à l'exception du témazépam.

Traitement

La première étape du traitement de la CM, tant la CL que la CC, est le retrait de l'agent suspecté, souvent introduit au cours des six derniers mois^{4,6,7,10,17,18}. Parfois, cette seule étape est suffisante pour permettre une rémission et améliorer la qualité de vie. La rémission est définie par la présence d'un maximum de trois selles molles et moins d'une diarrhée par jour. Le traitement symptomatique devrait être instauré pour tous les patients. L'AGA a produit des lignes directrices sur le choix de traitement de la CM^{11,17}. Pour induire la rémission, le choix de première intention avec une efficacité de 77 % à 81 % devrait être le budésonide (Entocort^{MD}) à raison de 9 mg par jour en trois prises pour huit semaines. Les solutions de rechange sont la prednisone (efficacité de 80 % à 90 %), le sous-salicylate de bismuth à 786 mg TID et la mésalamine à 3 g par jour (efficacité mitigée d'environ 50 % pour ces deux derniers agents). S'il y a récurrence au retrait du budésonide, une dose de maintien pour 6 à 12 mois variant entre 3 mg

IV Suivi et surveillance de la thérapie

Nombre de selles par jour	Pour s'assurer de l'amélioration clinique et la rémission
Urée et créatinine sériques	Pour vérifier l'état d'hydratation du patient
Kaliémie	Pour s'assurer que le patient a une kaliémie normale vu les pertes digestives
Formule sanguine complète	Pour éliminer une cause infectieuse

tous les deux jours et 6 mg par jour devrait être instaurée. Par contre, si aucune réponse n'est notée à l'instauration du budésonide, il faut s'assurer qu'il n'y a pas d'autres comorbidités pouvant occasionner de la diarrhée et les traiter en conséquence. Aussi, il est possible de tenter de prendre des immunosuppresseurs, comme l'azathioprine. Le lopéramide est un choix de première intention pour traiter les symptômes et a une efficacité de 70 % à 75 %. Il est suggéré de l'administrer de façon régulière afin de prévenir les diarrhées. Par contre, il n'a pas été étudié dans l'induction de la rémission. Il peut être combiné à la cholestyramine, au colestipol ou au colésévelam qui chélatent les sels biliaires et ont une efficacité de 60 % à 65 %. Leur utilisation est logique compte tenu de l'hypothèse d'une malabsorption des sels biliaires. Par contre, ces médicaments entraînent souvent des interactions qui doivent être prises en compte, surtout chez les patients âgés qui font partie des personnes les plus affectées par la CM. Le **tableau IV** présente le suivi et la surveillance de la thérapie.

Au moment de la réaction de la patiente, les lignes directrices de l'AGA n'étaient pas parues. Elle a donc reçu le bon traitement à la lumière de la documentation médicale disponible, soit la cholestyramine et le lopéramide. Ces deux molécules ont suffi à améliorer la fréquence et la consistance des selles, et à considérer qu'elle était en rémission. Par contre, elle ne peut pas cesser la cholestyramine sans qu'il n'y ait récurrence des symptômes. Elle aurait possiblement bénéficié d'un traitement de rémission avec le budésonide. Il n'est donc pas nécessaire d'exposer à nouveau cette patiente au dexlansoprazole, puisque les risques de récurrence de diarrhées sont importants et qu'une solution de rechange (pantoprazole) est acceptable. Le pantoprazole a été réintroduit lorsque la patiente a été en rémission.

Conclusion

La CM est une maladie intestinale qui gagne à être détectée le plus tôt possible. Les signes cliniques peuvent ressembler à des diarrhées chroniques, mais le retrait de l'agent causal permet souvent une résolution des symptômes. Le rôle du pharmacien est important dans la détection des CM, car il analyse les modifications récentes

apportées à la médication du patient ainsi que les risques associés à chacun des médicaments.

En ce qui concerne les IPP, il est important de limiter leur utilisation lorsque c'est possible. Certains causent de la diarrhée, comme le dexlansoprazole, sans que celle-ci soit secondaire à la CM. ■

Références

Les références en gras indiquent au lecteur les références principales de l'article, telles que choisies par les auteurs.

1. INESS. Usage optimal à long terme des inhibiteurs de la pompe à protons. [En ligne. Page consultée le 14 janvier 2017.] http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS_Avis_IPP_2016.pdf
2. **Bonderup OK, Fenger-Gron M, Wigh T, et coll. Drug exposure and risk of microscopic colitis: A nationwide danish case-control study with 5751 cases. *Inflamm bowel dis.* 2014; 20 (10): 1702-7.**
3. Hilmer SN, Heap T, Eckstein RP, et coll. Microscopic colitis associated with exposure to lansoprazole. *Mes J Aus.* 2006; 184(4): 185-6.
4. Keszthelyi D, Penders J, Masclee AA, et coll. Is microscopic colitis a drug-induced disease. *J Clin Gastroenterol.* 2012; 46(10): 811-22.
5. **Tong J, Zheng Q, Zhang C, et coll. Incidence, prevalence, and temporal trends of microscopic colitis: A systematic review and meta-analysis. *Am J gastroenterol* 2015; 110(2): 265-76.**
6. Calabrese C, Gionchetti P, Liguori G, et coll. Clinical course of microscopic colitis in a single-center cohort study. *J Crohns Colitis* 2011; 5(3): 218-21.
7. UpToDate, Microscopic colitis. [En ligne. Page consultée le 12 février 2017.] <http://www.uptodate.com/home>
8. Ozeki T, Ogasawara N, Izawa S, et coll. Protein-losing enteropathy associated with collagenous colitis cured by withdrawal of a proton pump inhibitor. *Intern Med* 2013; 52(11): 1183-7.
9. Chande N, Driman DK. Microscopic colitis associated with lansoprazole: Report of two cases and a review of the literature. *Scand J Gastroenterol.* 2007; 42(4): 530-3.
10. Konijeti GG, Deshpande V, Bonker CJ. An unusual case of chronic diarrhea. *Gastroenterology* 2013; 144(4): 696-857.
11. **Pardi DS, Tremaine WJ et Carrasco-Labra A. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Medical Management of Microscopic Colitis. *Gastroenterology* 2016; 150: 247-74.**
12. Keszthelyi D, Jansen SV, Schouten GA, et coll. Proton pump inhibitor use is associated with an increased risk for microscopic colitis: A case-control study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 32: 1124-8
13. Masclee GMC, Coloma PM, Kuipers EJ, et coll. Increased risk of microscopic colitis with use of proton-pump inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Gastroenterol.* 2015; 110(5): 749-59.
14. Naranjo CA, Busto U, Sellus EM, et coll. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981; 30(2): 74-80.
15. Association des pharmaciens en établissement de santé. Monographie du dexlansoprazole (Dexilant^{MD}) [En ligne. Page consultée le 31 août 2016.] <https://www.e-therapeutics.ca/login?auth=fail>

16. Takeda Canada Inc. Monographie du dextansoprazole (DexilantMD). [En ligne. Page consultée le 28 janvier 2017.] http://www.takedacanada.com/dexilantmp/~media/countries/ca/files/product%20pdfs%20fr/dexilantpm_fre_2016dec16.pdf
17. Beaugerie L. Traitement des colites microscopiques [En ligne. Page consultée le 4 février 2017.] <http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf/182.pdf>
18. Roth B, Bengtsson M, Ohlsson B. Diarrhoea is not the only symptom that needs to be treated in patients with microscopic colitis. *Eur J Intern Med.* 2013; 24(6): 573-8.
19. Yusuke H, Jun T, Naotaka M, et coll. Lansoprazole-associated collagenous colitis: unique presentation, similar to ischemic colitis. *Endoscopy* 2009; 41 (suppl2): E281-2.



eCortex.ca

Répondez à ces questions en vous rendant sur eCortex.

Date limite : 8 mai 2018. Donne 4 UFC.

8. Laquelle des affirmations suivantes est fausse ?

- A. Les symptômes associés à la colite microscopique (CM) sont des rectorragies, des douleurs abdominales et de la fièvre.
- B. Pour diagnostiquer une CM, il est essentiel de pratiquer une colonoscopie avec biopsies.
- C. Les médicaments les plus fréquemment rapportés pouvant causer une CM sont les IPP, les statines, les AINS et les ISRS.
- D. La CM se développe majoritairement chez les femmes âgées.
- E. Les comorbidités souvent associées à la CM sont la maladie cœliaque, la thyroïdite, la polyarthrite rhumatoïde et le syndrome du côlon irritable.

9. Laquelle des affirmations suivantes est fausse ?

- A. Le traitement de première intention pour induire la rémission est le budésonide.
- B. Le lopéramide et la cholestyramine sont les traitements symptomatiques les plus courants.
- C. La rémission est définie par la présence d'un maximum de trois selles molles et moins d'une diarrhée par jour.
- D. Le tabagisme est un des facteurs de risque de présenter une CM.
- E. Le mécanisme pathophysiologique des IPP pour induire une CM le plus probable est l'infection à *Clostridium difficile*.



Québec Pharmacie

La référence en formation continue

ÉQUIPE ÉDITORIALE

DIRECTION

ÉDITRICE EXÉCUTIVE, GROUPE SANTÉ

Caroline Bélisle

cbelisle@ensembleiq.com

RÉDACTRICE EN CHEF

Céline Léveillé-Imbeault, B. Pharm., M. Sc.

RÉDACTEUR EN CHEF ADJOINT

Christophe Augé, M. Sc., Ph. D.

DIRECTEUR ADJOINT DE LA RÉDACTION

Christian Leduc

cleduc@ensembleiq.com

DIRECTEUR ARTISTIQUE

Dino Peressini

CHEF DE PUPITRE WEB

Anne Hébert

INTÉGRATEUR WEB

Jonathan Favreau

COMITÉ DE RÉDACTION

Avez-vous entendu parler de...

Amira Moheb, pharmacienne, Ph. D.

À vos soins

Christophe Augé, pharmacien, M. Sc., Ph. D.

Sophie Grondin, B. Pharm., M. Sc.

À votre service sans ordonnance

Nancy Desmarais, B. Pharm., diplôme de

2^e cycle en pharmacie communautaire

Julie Martineau, B. Pharm., diplôme de

2^e cycle en pharmacie communautaire

Place aux questions

Sandra Bélanger, B. Pharm.

Geneviève Tirman, B. Pharm., diplôme de

2^e cycle en pharmacie communautaire

Les pages bleues

Sarah Girard, Pharm. D., M. Sc.

Caroline Morin, B. Pharm., M. Sc.

Pharmacovigilance

Vicky Gélinas, B. Pharm., M. Sc.

PUBLICITÉ

DIRECTEURS DE COMPTES

MONTRÉAL

Sylvie-Anne Breton

sbreton@ensembleiq.com

Pauline Shanks

pshanks@ensembleiq.com

Nancy Dumont

ndumont@ensembleiq.com

DIRECTEURS DE COMPTES

TORONTO

Norman Cook

ncook@ensembleiq.com

Scott Tweed

stweed@ensembleiq.com

DIRECTEUR, SERVICES DE PRODUCTION

ET CONCEPTION

Derek Estey

GESTIONNAIRE DE LA PRODUCTION

Lisette Pronovost

DIRIGEANTS ENSEMBLEIQ

PRÉSIDENT EXÉCUTIF

Alan Glass

PRÉSIDENT ET CHEF

DE LA DIRECTION

Peter Hoyt

DIRECTEUR DE L'EXPLOITATION

Richard Rivera

DIRECTEUR DE LA MARQUE

Jeff Greisch

DIRECTEUR FINANCIER

Len Farrell

DIRECTEUR DU DÉVELOPPEMENT

COMMERCIAL ET PRÉSIDENT,

ENSEMBLEIQ CANADA

Korry Stagnito

PRÉSIDENT DES SOLUTIONS

D'ENTREPRISE/DIRECTEUR

DE L'EXPÉRIENCE CLIENT

Ned Bardic

DIRECTEUR DU NUMÉRIQUE

Joel Hughes

DIRECTEUR DES RESSOURCES

HUMAINES

Greg Flores

ABONNEMENT OU CHANGEMENT D'ADRESSE

1425, boul. René-Lévesque Ouest, local 202, Montréal (Québec) H3G 1T7

Pour nous joindre : 514 500-2229

Québec Pharmacie est diffusée 8 fois l'an.

Dépôt légal : Bibliothèque nationale du Québec, Bibliothèque nationale du Canada ISSN 0826-9874. Toutes les annonces de produits pharmaceutiques sur ordonnance ont été approuvées par le Conseil consultatif de publicité pharmaceutique.





Québec Pharmacie

*vous remercie et
vous donne rendez-vous pour
le numéro de juin 2017.*

N'hésitez pas à exprimer votre opinion !

